



**HAL**  
open science

# Recherche de facteurs associés à la maladie d'Alzheimer par réutilisation de base de données massives

Michaël Rochoy

► **To cite this version:**

Michaël Rochoy. Recherche de facteurs associés à la maladie d'Alzheimer par réutilisation de base de données massives. Médecine humaine et pathologie. Université de Lille, 2019. Français. NNT : 2019LILUS001 . tel-02166113

**HAL Id: tel-02166113**

**<https://theses.hal.science/tel-02166113v1>**

Submitted on 26 Jun 2019

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



UNIVERSITE DE LILLE  
ÉCOLE DOCTORALE BIOLOGIE SANTE



FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG  
ANNEE 2019

THESE SCIENTIFIQUE POUR L'OBTENTION DU GRADE DE  
DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE LILLE

**Recherche de facteurs associés à la  
maladie d'Alzheimer par réutilisation de  
base de données massives**

Présentée et soutenue publiquement le 9 janvier 2019  
à 11 heures au Pôle Formation

**Par Michaël ROCHOY**

---

**JURY**

**Président**

Monsieur le Professeur Gilles CHATELLIER

**Rapporteurs**

Monsieur le Professeur Pierre KROLAK-SALMON

Madame le Professeur Lamiae GRIMALDI-BENSOUDA

**Examinatrice**

Madame le Professeur Florence PASQUIER

**Directeurs de thèse**

Monsieur le Professeur Régis BORDET

Monsieur le Professeur Emmanuel CHAZARD

---

# Avertissement

La Faculté de médecine, l'École Doctorale et l'Université de Lille  
n'entendent donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses.

Celles-ci sont propres à leurs auteurs.

# Remerciements

**A mon Président de jury,**

**Monsieur le Professeur Gilles CHATELLIER**

***Professeur des Universités***

*Biostatistiques et informatique médicale*

*Unité de recherche INSERM CIC 1418 - Pathologies cardiovasculaires, rénales, endocriniennes*

*Université Paris Descartes*

***Praticien hospitalier***

*Département d'informatique médicale, biostatistiques et santé publique*

*Hôpital Européen Georges Pompidou, AP-HP, Paris Ouest*

Vous me faites l'honneur de juger mon travail et présider le jury de cette thèse.

Je vous remercie pour votre disponibilité et l'amabilité que vous avez eue à mon égard lors de nos précédents échanges. Veuillez trouver ici la marque de mon sincère respect.

**A mes rapporteurs,**

**Monsieur le Professeur Pierre KROLAK-SALMON**

***Professeur des Universités - Praticien Hospitalier***

*Neurologue et gériatre*

*Directeur médical de l'Institut du vieillissement*

*Responsable du Centre Mémoire de Ressource et de Recherche de Lyon*

*Responsable du Centre de Recherche Clinique « Vieillissement - Cerveau - Fragilité »*

*Président de la Fédération Nationale des CMRR*

*Hospices civils de Lyon - Université de Lyon*

Vous avez suivi mon travail au fil des comités de suivi et me faites l'honneur ce jour de le juger. Je vous remercie pour votre disponibilité et le temps que vous avez la gentillesse de me consacrer. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde gratitude.

**Madame le Professeur Lamiae GRIMALDI-BENSOUDA**

**Professeur des Universités**

*Pharmacologie clinique, Faculté des Sciences de la Santé Simone Veil  
Université Versailles Saint-Quentin en Yvelines*

**Honorary Associate Professor**

*Pharmacoepidemiology, London School of Hygiene and Tropical Medicine  
Londres, Royaume-Uni*

**Praticien hospitalier**

*Service de pharmacologie toxicologie, UF Pharmaco-épidémiologie  
Hôpital Raymond Poincaré, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris*

**Responsable de l'Unité de Recherche Clinique des Hôpitaux universitaires Paris Ile de France Ouest**

*Assistance Publique des Hôpitaux de Paris*

Vous avez accepté de consacrer du temps à lire, commenter et venir juger mon travail. Veuillez trouver ici mes plus francs remerciements pour cet honneur et pour votre disponibilité lors de nos précédents échanges.

**A mon Examinatrice,**

**Madame le Professeur Florence PASQUIER**

***Professeur des Universités***

*Neurologie*

*Unité de recherche INSERM U1171 (troubles cognitifs, dégénératifs et vasculaires)*

*Coordonnatrice du Centre Mémoire de Ressources et de Recherche (CMRR) de Lille-Bailleul*

*Université de Lille*

***Praticien hospitalier***

*Chef du service de neurologie*

*CHU de Lille*

*Chevalier de la Légion d'Honneur*

Vous m'honorez de votre présence au sein de ce jury. Je vous remercie pour les agréables échanges que nous avons eus et pour le temps que vous m'accordez. Veuillez trouver ici l'expression de ma considération distinguée.

**A mon co-directeur de thèse,**

**Monsieur le Professeur Régis BORDET**

***Professeur des universités***

*Pharmacologie fondamentale et clinique*

*Directeur de l'unité de recherche U1171 (troubles cognitifs, dégénératifs et vasculaires)*

*Directeur général de l'I-Site Lille*

*Président de la sous-section CNU 48.03*

*Université de Lille*

***Praticien hospitalier***

*Chef du service de Pharmacologie Médicale*

*Directeur du centre régional de pharmacovigilance et du centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance*

*CHU de Lille*

*Officier dans l'Ordre des Palmes Académiques*

Vous m'avez accueilli dans votre service en tant qu'étudiant hospitalier, interne, étudiant en DESC de pharmacologie, master 2 et enfin thèse d'université. Je garde au fil des années un plaisir intact à travailler à vos côtés. Je vous remercie pour vos précieux conseils, et votre présence au sein de ce jury.

**A mon co-directeur de thèse,**

**Monsieur le Professeur Emmanuel CHAZARD**

***Professeur des Universités***

*Biostatistiques, Informatique médicale et technologies de communication  
Directeur du CERIM, centre d'études et de recherche en informatique médicale  
EA2694 santé publique, épidémiologie et qualité des soins  
Université de Lille*

***Praticien hospitalier***

*Service Méthodologie, Biostatistiques, Gestion de données, Archives  
CHU de Lille*

Vous m'avez donné accès à la base nationale du PMSI et m'avez guidé dans son utilisation. Vous m'avez apporté de nouveaux éléments de rigueur et de méthodologie de travail qui me serviront pour l'ensemble de mes futurs travaux académiques et au quotidien. Les échanges et les heures passées à vos côtés ont été enrichissants. Merci pour le temps que vous m'avez consacré et pour votre présence au sein de ce jury.

Mes remerciements vont également à celles et ceux qui ont participé à l'initiation de ce projet en décembre 2015, notamment Sophie Gautier, Johana Béné et Louise Gaboriau de l'équipe de pharmacovigilance de Lille. Merci à Jonathan Favre et Thibault Puzkarek qui se sont également intéressés à cette thèse au fil des 3 années écoulées. Désolé si j'ai un peu radoté à propos de *deadlines*, publications, projets ou articles, dans un train, une voiture ou un salon : tout ça prend bientôt fin (pour l'instant).

Alina Amariei et le Docteur Laurent Plancke ont analysé à notre demande les données de la CPAM concernant le remboursement des médicaments dans le Nord-Pas-de-Calais. Louis Rousselet a réalisé les cartes géographiques. Vincent Rivas a participé à la synthèse des revues systématiques de la littérature sur les facteurs associés à la maladie ou démence d'Alzheimer. Magalie Vasseur a participé à la rédaction de l'annexe sur les traitements. Nadia Frezel a relu les parties sur les diagnostics et traitements et Véréna Bourbia a relu une version presque finale du travail ; elles ont participé à éliminer de ce travail les dernières coquilles, avant celles qui apparaîtront sournoisement dans le texte pendant l'impression. Qu'ils soient tous ici remerciés de leur aide précieuse.

Toute ma gratitude va à Alexandra Elbakyan pour son audace, son courage et sa ténacité, sans lesquels il serait impossible de tant creuser nos recherches bibliographiques.

Hors du domaine médical, je remercie mes amis de la musique (Béatrice, Sylvain, Fabrice et l'harmonie d'Outreau), d'enfance (Yann V., Guillaume, Nadia, Thomas, Yann D., etc.), de Netophonix (François, Serge, Nicolas, Anthony, etc.) et de Twitter pour les amusants moments qui ont égayé ces 3 années... et continueront à égayé les suivantes !

Il est amusant de soutenir ce travail le 9.1.19.11h (911, 911...) alors qu'il n'a rien d'un travail « d'urgence », ni dans le fond, ni dans la forme : il aura fallu pour ces recherches, et les autres, consacrer de nombreux week-ends, soirées et vacances. Merci à tous les membres de ma famille et de ma belle-famille qui ont accepté d'avoir régulièrement affaire à quelqu'un présent par le corps mais pas par l'esprit. Je me redéfantômerai en 2019.

Le présent travail sera soutenu devant plusieurs membres de la famille, belle-famille et amis... Merci à ceux qui auront pu faire le déplacement. Merci Mémère et Alice pour vos présences quasi-quotidiennes ; merci à mes beaux-parents, beau-frère, tantes, oncles, cousines, cousins et leurs enfants pour leur disponibilité, les sympathiques moments partagés qui permettent de continuer dans la bonne humeur. Merci d'être là, merci pour votre temps.

Du temps, il en a fallu pour cumuler l'activité clinique au cabinet, la thèse, les autres projets de recherche et d'enseignement, les loisirs et la vie personnelle. Or, le temps est une denrée rare et précieuse... Merci à Maman et Ghyslain qui m'en ont donné en si grande quantité ; merci pour votre soutien et votre aide inconditionnels, merci pour votre présence, merci infiniment pour les travaux au cabinet réalisés pendant mes absences.

Enfin, merci à Mathilde, comme toujours, pour tout. Un mariage, deux déménagements et deux GR séparent mes deux thèses, mais tu restes au croisement de tout ce que j'ai pu évoquer plus haut et plus loin – amitié, soutien, ludisme, bienveillance et amour.

Comme la précédente, cette thèse a été imprimée par Doc'Ethique (Boulogne-sur-mer) sur papier recyclé.

# Sigles

<b>3C</b>	<i>Three-Cities study</i> (Bordeaux, Dijon, Montpellier)
<b>6-CIT</b>	<i>Six-item Cognitive Impairment Test</i>
<b>ACE-R</b>	<i>Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised</i>
<b>ADAS</b>	<i>Alzheimer's Disease Assessment Scale</i>
<b>ADL</b>	<i>Activities of Daily Living</i>
<b>ADRQL</b>	<i>Alzheimer's Disease Related Quality of Life</i>
<b>ALD</b>	Affection Longue Durée
<b>AMI</b>	<i>Aging Multidisciplinary Investigation</i>
<b>AMT</b>	<i>Abbreviated Mental Test</i>
<b>ATIH</b>	Agence technique d'information hospitalière
<b>APP</b>	<i>Amyloid Precursor Protein</i>
<b>AVC</b>	Accident vasculaire cérébral
<b>BAC40</b>	Batterie Cognitive sur 40 points
<b>BCRS</b>	<i>Brief Cognitive Rating Scale</i>
<b>BV</b>	<i>Behavioural Variant</i> (dégénérescence lobaire fronto-temporale)
<b>CCAM</b>	Classification Commune des Actes Médicaux
<b>CFAS</b>	<i>Cognitive Function and Ageing Studying</i>
<b>CIM</b>	Classification Internationale des Maladies
<b>CMRR</b>	Centre Mémoire de Ressources et de Recherche
<b>CODEX</b>	<i>Cognitive Disorders Examination</i>
<b>CRBM</b>	Constructeur de Requêtes Bibliographiques Médicales
<b>DA</b>	Démence d'Alzheimer
<b>DIM</b>	Département de l'Information Médicale
<b>DM</b>	Démence mixte
<b>DMS</b>	Durée Moyenne de Séjour
<b>DP</b>	Diagnostic Principal
<b>DRG</b>	<i>Diagnosis Related Groups</i>
<b>DSM</b>	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>
<b>DV</b>	Démence vasculaire

<b>ERFC</b>	Évaluation Rapide des Fonctions Cognitives
<b>ESAD</b>	Équipes Spécialisées Alzheimer à Domicile
<b>F2RSM</b>	Fédération Régionale de Recherche en psychiatrie et Santé Mentale des Hauts-de-France
<b>GHM</b>	Groupe Homogène de Malades
<b>GHS</b>	Groupe Homogène de Séjours
<b>GPcog</b>	<i>General Practitioner Assessment of Cognition</i>
<b>IADL</b>	<i>Instrumental Activities of Daily Living</i>
<b>IC<sub>95%</sub></b>	Intervalle de confiance à 95 %
<b>INPES</b>	Institut National de Prévention et d'Éducation à la Santé
<b>IQ-CODE</b>	<i>Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly</i>
<b>MCO</b>	Médecine Chirurgie Obstétrique (= court séjour)
<b>MIS</b>	<i>Memory Impairment Screen</i>
<b>MMSE<sup>®</sup></b>	<i>Mini-Mental State Examination</i>
<b>MoCA</b>	<i>Montreal Cognitive Assessment</i>
<b>NFV-PPA</b>	<i>Primary Progressive Aphasia, Non-Fluent Variant</i> (dégénérescence lobaire fronto-temporale)
<b>NINCDS-ADRDA</b>	<i>National Institute of Neurological and Communicative Diseases and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association</i>
<b>NINDS-AIREN</b>	<i>National Institute of Neurological Disorders and Stroke</i> et l'Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences
<b>NPI</b>	<i>Neuropsychiatric Inventory</i>
<b>OHDSI</b>	<i>Observational Health Data Sciences and Informatics</i>
<b>OMS</b>	Organisation Mondiale de la Santé
<b>PA</b>	Personnes.années
<b>PAQUID</b>	Personnes Âgées Aquitaine, ou QUID des Personnes Âgées
<b>PMSI</b>	Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
<b>RSA</b>	Résumé de Sortie Anonymisé
<b>RSI</b>	Régime Social des Indépendants
<b>RSS</b>	Résumé de Sortie Standardisé
<b>RUDAS</b>	<i>Rowland Universal Dementia Assessment Scale</i>
<b>SGBD</b>	Système de Gestion de Bases de Données
<b>SNIIRAM</b>	Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie
<b>SSR</b>	Soins de Suite et de Réadaptation (= moyen séjour)

<b>SV-PPA</b>	<i>Primary Progressive Aphasia, Semantic Variant (dégénérescence lobaire fronto-temporale)</i>
<b>T2A</b>	Tarifcation A l'Activité
<b>TEP</b>	Tomographie par émission de positons
<b>VASCOG</b>	<i>Vascular Behavioural and Cognitive Disorders (Society)</i>
<b>WAIS</b>	<i>Wechsler(-Bellevue) Adult Intelligence Scale</i>
<b>WHO</b>	<i>World Health Organization</i>
<b>WONCA</b>	<i>World Organization of National Colleges, Academies and Academic Associations of General Practitioners/Family Physicians</i>

# Sommaire

Avertissement.....	2
Remerciements .....	3
Sigles.....	10
Sommaire .....	13
Résumé .....	19
Introduction.....	20
1 Définitions historiques et actuelles des démences.....	20
1.1 Historique du terme de démence .....	20
1.2 Définitions actuelles des démences .....	22
1.2.1 Selon la classification internationale des maladies (CIM).....	23
1.2.2 Selon le manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM). 24	
1.3 Principaux types de démences .....	25
1.3.1 Maladie et démence d'Alzheimer.....	25
1.3.2 Démence vasculaire .....	32
1.3.3 Démence à corps de Lewy, maladie de Parkinson.....	33
1.3.4 Démence mixte.....	34
1.3.5 Dégénérescence lobaire fronto-temporale .....	34
1.3.6 Démence secondaire à l'abus de substances psychoactives.....	34
1.3.7 Troubles cognitifs liés à d'autres pathologies .....	35
2 Facteurs associés aux démences .....	37
2.1 Facteurs associés non modifiables .....	37
2.1.1 Démences liées à des troubles génétiques .....	37
2.1.2 Formes héréditaires de certaines maladies.....	38
2.1.3 Prédisposition génétique .....	38
2.2 Facteurs associés modifiables .....	40
2.2.1 Démences de tout type.....	40
2.2.2 Maladie d'Alzheimer .....	45
2.2.3 Démence vasculaire .....	45
2.2.4 Démence à corps de Lewy .....	45
2.2.5 Dégénérescence lobaire fronto-temporale .....	45

2.2.6	Autres types de démences .....	45
3	Épidémiologie des démences en France .....	46
3.1	Principales sources françaises sur l'épidémiologie des démences.....	47
3.1.1	Étude PAQUID.....	47
3.1.2	Étude <i>Three-Cities</i> (3C).....	47
3.1.3	Études réalisées dans les grandes bases de données (PACA-Alz).....	47
3.2	Taux de prévalence.....	48
3.2.1	Toutes démences confondues.....	48
3.2.2	Par type de démence.....	48
3.3	Taux d'incidence .....	50
3.3.1	Toutes démences confondues.....	50
3.3.2	Par type de démence.....	50
3.4	Évolution dans le temps et l'espace de l'épidémiologie des démences .....	51
3.4.1	Comparaison à l'épidémiologie européenne et mondiale .....	51
3.4.2	Diminution du taux de prévalence depuis 3 décennies .....	52
3.4.3	Scénarios d'évolution.....	52
3.5	Conclusion sur l'épidémiologie des démences .....	52
4	Repérer et diagnostiquer les troubles cognitifs .....	53
4.1	Définitions préalables .....	53
4.2	Intérêts et limites d'un repérage précoce des troubles cognitifs .....	54
4.2.1	Amélioration de la prise en charge .....	54
4.2.2	Anticiper l'avenir .....	55
4.2.3	Limites au repérage précoce .....	55
4.3	Repérer les troubles cognitifs en médecine générale .....	56
4.3.1	Plaintes mnésiques en médecine générale .....	56
4.3.2	Outils de repérage en médecine générale (tests rapides).....	56
4.4	Évaluer les troubles cognitifs et leur retentissement .....	61
4.4.1	Évaluation des troubles des fonctions supérieures .....	61
4.4.2	Évaluation du retentissement des troubles.....	61
4.5	Préciser le diagnostic étiologique.....	62
4.5.1	Examens paracliniques.....	62
4.5.2	Consultations spécialisées dédiées à la mémoire .....	62
5	Projet personnalisé de soins .....	64

6	Complexité de l'identification des démences en France en 2018 : carences de la littérature.....	64
7	Une nouvelle opportunité : la réutilisation des bases de données médico-administratives.....	65
7.1	Réutilisation des données ( <i>data reuse</i> ).....	66
7.2	Données massives ( <i>big data</i> ).....	66
7.3	La base de données nationale du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI).....	67
7.3.1	Bref historique du PMSI de court séjour.....	67
7.3.2	Fonctionnement du PMSI de court séjour.....	67
8	Objectifs du travail et organisation du document.....	69
Partie 1 – Évolution du codage des démences en milieu hospitalier entre 2007 et 2017 en France.....		70
1	Matériel et méthodes.....	71
1.1	Données.....	71
1.1.1	Évolution temporelle.....	71
1.1.2	Évolution spatiale.....	71
1.2	Critères d'inclusion.....	71
1.2.1	Maladie et démence d'Alzheimer.....	71
1.2.2	Démence vasculaire.....	72
1.2.3	Démence liée à la consommation d'alcool.....	72
1.3	Analyses statistiques.....	72
2	Résultats.....	73
2.1	Évolution temporelle.....	73
2.1.1	Maladie ou démence d'Alzheimer.....	75
2.1.2	Démence vasculaire.....	75
2.1.3	Démences liées à la consommation d'alcool.....	77
2.2	Évolution spatiale.....	78
3	Conclusion.....	79
Partie 2 – Les facteurs associés modifiables de maladie et démence d'Alzheimer : synthèse des revues de la littérature.....		81
1	Matériel et méthodes.....	82
2	Résultats.....	82
2.1	Facteurs vasculaires et maladies cardiaques.....	91

2.2	Habitus et facteurs environnementaux.....	91
2.3	Facteurs alimentaires et nutriments .....	92
2.4	Facteurs éducationnels .....	93
2.5	Facteurs infectieux .....	93
2.6	Facteurs métaboliques et endocriniens.....	93
2.7	Facteurs neuropsychiatriques .....	94
2.8	Synthèse des résultats .....	94
3	Conclusion.....	96
Partie 3 – Facteurs associés à l’apparition d’une maladie ou démence d’Alzheimer dans la base nationale du PMSI de court séjour.....		98
1	Matériel et méthodes.....	98
1.1	Conception de l’étude.....	98
1.2	Critères d’inclusion et d’exclusion .....	98
1.3	Variables à expliquer et variables explicatives.....	99
1.4	Analyses statistiques.....	99
2	Résultats .....	100
2.1	Caractéristiques de la population .....	100
2.2	Détermination des vingt variables statistiquement les plus importantes par catégorie d’âge .....	102
2.3	Modèles multivariés.....	105
3	Conclusion.....	110
Discussion générale .....		111
1	Résultats principaux et comparaison à la littérature.....	112
1.1	Évolution des codages de démence dans la base nationale du PMSI de court séjour (partie 1).....	112
1.1.1	Maladie ou démence d’Alzheimer.....	112
1.1.2	Démence vasculaire .....	113
1.1.3	Démence liée à la consommation d’alcool .....	114
1.1.4	Conclusion sur l’évolution des codages.....	114
1.2	Facteurs associés à la maladie d’Alzheimer (parties 2 et 3).....	114
1.2.1	Facteurs retrouvés dans la fouille de données (partie 3) et dans la synthèse des revues de littérature (partie 2) .....	115
1.2.2	Facteurs retrouvés dans la fouille de données (partie 3) mais pas dans la synthèse des revues de littérature (partie 2) .....	115

1.2.3	Facteurs testés mais non retrouvés dans la fouille de données (partie 3), bien que décrits dans la synthèse des revues de littérature (partie 2).....	118
1.2.4	Facteurs non-testés dans la fouille de données (partie 3), bien que décrits dans la littérature (partie 2) .....	120
1.3	Interprétation des associations statistiques.....	120
2	Forces et limites de l'approche et de nos résultats .....	121
2.1	Synthèse des revues de littérature .....	121
2.2	Grands volumes .....	122
2.3	Limites temporelles de la base.....	122
2.4	Gestion du temps .....	122
2.5	Gestion de l'âge et stratification .....	123
2.6	Problèmes de définition de la variable à expliquer.....	123
2.7	Choix des variables et qualité des données.....	124
2.8	Biais de sélection des patients .....	125
3	Perspectives.....	126
3.1	Suivi de l'épidémiologie des démences .....	126
3.1.1	Poursuite du suivi en milieu hospitalier.....	126
3.1.2	Suivi épidémiologique des démences en soins primaires .....	126
3.2	Utilisation des facteurs associés à la démence ou maladie d'Alzheimer en pratique clinique.....	127
3.3	Utilisation des facteurs associés à la maladie ou démence d'Alzheimer pour la recherche.....	127
3.4	Recherche de nouveaux facteurs associés à l'avenir .....	127
	Conclusion générale.....	130
	Publications .....	131
	Liste des tables.....	132
	Liste des figures .....	133
	Références .....	135
	Annexes.....	181
	Annexe 1 : Alois Alzheimer.....	182
	Biographie.....	182
	Etudes et premières années (1864-1888).....	182
	Années à Francfort-sur-le-Main (1888-1902).....	182
	Années à Munich (1903-1912).....	183

Années à Breslau (1912-1915) .....	183
Le cas Auguste Deter .....	184
Découvertes contemporaines .....	184
Le cas Auguste Deter : une authentique maladie d'Alzheimer ? .....	184
Annexe 2 : Anticholinergiques et score ACB.....	186
Annexe 3 : Revue de littérature sur l'épidémiologie des démences en France.....	190
Méthodologie .....	190
Equation de recherche.....	190
Diagramme de flux.....	193
Annexe 4 : Traitements des démences .....	194
1. Traitements non-médicamenteux communs aux démences .....	194
1.1. Préserver l'autonomie et les fonctions cognitives.....	194
1.2. Adapter l'environnement.....	194
2. Traitements spécifiques aux maladies sous-jacentes .....	195
2.1. Maladie d'Alzheimer .....	195
2.2. Démences dites curables .....	199
2.3. Autres types de démences .....	199
3. Consommation de traitements médicamenteux de la démence : exemple dans le Nord-Pas-de-Calais entre 2013 et 2015 .....	200
4. Épidémiologie des soins des démences .....	202
Annexe 5 : Latitude et longitude des préfectures par département.....	203

# Résumé

**INTRODUCTION.** Les troubles neurocognitifs sévères ou démences sont notamment définis par la CIM-10 et le DSM-5. Ils englobent un cadre nosographique large : démence d'Alzheimer, démence vasculaire, démence à corps de Lewy, dégénérescence lobaire fronto-temporale, etc. Chaque type de démence possède des critères diagnostiques propres et des facteurs de risque partiellement identifiés. Identifier les troubles cognitifs dans les grandes bases de données est une question complexe, qui doit tenir compte de l'évolution des connaissances. Notre premier objectif était de décrire l'évolution des codages de démences dans la base nationale du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) de court séjour, au fil de l'évolution des critères diagnostiques. Notre deuxième objectif était d'énumérer les principaux facteurs associés connus de maladie d'Alzheimer. Notre troisième objectif était de déterminer les facteurs associés à l'apparition d'une maladie d'Alzheimer dans la base nationale du PMSI de court séjour.

**METHODES.** Pour le premier travail, nous avons utilisé les diagnostics principaux sur le site ScanSanté pour le PMSI de court séjour de 2007 à 2017. Pour le deuxième travail, nous avons effectué une synthèse des revues de littérature et méta-analyses en utilisant les moteurs de recherche PubMed et LiSSa. Pour le troisième travail, nous avons réalisé une étude analytique par fouille de données dans la base nationale du PMSI de court séjour chez les patients âgés de 55 ans ou plus en 2014 : nous avons sélectionné 137 variables explicatives potentielles en 2008 ; la variable à expliquer était la maladie ou démence d'Alzheimer en 2014.

**RESULTATS.** Notre premier travail sur l'identification des démences met en évidence une diminution des séjours hospitaliers avec pour diagnostic principal une maladie ou démence d'Alzheimer, avec un glissement vers d'autres troubles mentaux organiques ; une stabilité des séjours hospitaliers avec pour diagnostic principal une démence vasculaire mais avec une modification des sous-diagnostics (diminution des diagnostics principaux d'infarctus multiples et augmentation de tous les autres sous-types) ; une augmentation importante des séjours hospitaliers avec pour diagnostic principal une démence ou autre trouble cognitif persistant ou tardif liés à la consommation d'alcool ; une évolution homogène sur l'ensemble du territoire français. Ces résultats sont en faveur d'un codage respectueux des évolutions de la littérature. Nos deux travaux suivants sur l'identification des populations à risque permettent d'identifier plusieurs facteurs associés à la maladie ou démence d'Alzheimer, notamment l'âge, le sexe féminin, le diabète de type 2, la dépression, la dénutrition, les troubles bipolaires, psychotiques et anxieux, le faible niveau de scolarité, l'excès d'alcool, l'épilepsie, les chutes après 75 ans et l'hypertension intracrânienne. Ces facteurs associés peuvent être des facteurs de risque, des symptômes précoces, révélateurs ou précipitants.

**CONCLUSION.** Identifier les troubles cognitifs dans les grandes bases de données implique de bien comprendre l'évolution des codages de démence, qui semble respecter l'évolution des connaissances. L'identification des patients ayant des facteurs associés aux démences permet un repérage précoce plus ciblé, puis une bonne identification du diagnostic étiologique nécessaire à une prise en charge adaptée.

# Introduction

Repérer les démences implique d'en connaître les définitions, les critères diagnostiques précoces et les facteurs associés.

Dans notre introduction, nous montrerons l'évolution des définitions des démences et de ses principaux types. Nous détaillerons ensuite les données de la littérature sur les démences en suivant un ordre qui évoque l'évolution chronologique de la maladie chez un patient. Nous aborderons ainsi successivement :

- Les facteurs associés aux démences,
- L'incidence et la prévalence des démences, principalement en France,
- Le repérage des démences en soins primaires et le parcours de soins.

La prise en charge et l'épidémiologie des soins seront abordés succinctement en annexe, dans un souci de présentation globale du sujet. Au terme de cette introduction, après avoir mis en lumière les carences dans le domaine du repérage des démences, nous présenterons une opportunité dans l'étude analytique des facteurs associés à la démence d'Alzheimer : la réutilisation de grandes bases de données.

Nous formulerons ensuite les objectifs du travail et décrirons la structuration du document.

## 1 Définitions historiques et actuelles des démences

### 1.1 Historique du terme de démence

Le concept de démence (*demens, dementia*) remonte à l'Antiquité [1]. Initialement, le terme est un synonyme de *folie*, et regroupe la perte de l'esprit ou de l'intelligence et les comportements extravagants, hors des normes sociales (délires, manies...) [2].

Les premières définitions sont politiques et juridiques : la démence invalide un testament et atténue la responsabilité. Ainsi, pour Solon (638 - 558 avant Jésus-Christ), « *l'altération du jugement ou de la volonté d'un individu le prive du droit de disposer comme il l'entend de ses biens, et invalide son testament* ». Platon (427 - 347 avant Jésus-Christ) écrit que « *les troubles mentaux des vieillards peuvent excuser certains crimes, comme le sacrilège, la perfidie ou la trahison* » [1,3].

A la même époque, la raison et la démence intriguent. Démocrite, de la cité d'Abdère, cherche le siège de la raison en disséquant des animaux ; cette obsession, entre autres, le fait considérer comme « *[atteint] de démence* » par ses compatriotes Abdéritains [4]. Inquiets, ces derniers font appeler Hippocrate, qui déclare après l'avoir rencontré que le philosophe est « *sage entre les sages, seul capable d'assagir les hommes* » [5].

Quatre siècles plus tard, Celse (25 avant Jésus-Christ - 50 après Jésus-Christ) distingue trois variétés d'*insania* dans son livre III, selon leur durée aiguë, intermédiaire ou prolongée : la frénésie (*phrenitis*, par exemple la fièvre), la mélancolie (*melaina chole*) et l'insanité prolongée avec des hallucinations (*insania qui imaginibus faliuntur*) ou avec une défaillance mentale (*insania qui mente faliuntur*). Il s'agit de la première tentative connue de nosographie de la démence.

Juvénal (47 - 128) décrit avec justesse l'impact de la démence au début de l'ère commune. Dans sa Satire X, où il fait notamment le vœu d'un esprit sain dans un corps sain<sup>1</sup>, il cite différents maux et place la démence en tête : « *de toutes les blessures corporelles, la démence est de loin la pire. Celui qui en est atteint ne sait plus le nom de ses esclaves, ne reconnaît plus l'ami avec qui il a dîné la veille, ni les enfants qu'il a engendrés et élevés ; et par un cruel testament, il déshérite les siens et fait don de toutes ses propriétés*<sup>2</sup> » [1].

Galien (129 - 200) reprend la distinction de Celse ; il introduit la *dementia* dans son catalogue des désordres mentaux, dans lequel figure également la *sénilité*, inévitable et incurable [2,6].

Le terme de démence a continué à évoluer au fil des siècles. Il apparaît en langue française dès 1381 [7], mais son emploi demeure plus rare que celui du terme *fol* ou *folie* (dérivé du latin *follis*, signifiant ballon gonflé d'air) [2].

Au XVII<sup>ème</sup> siècle, le juriste italien et fondateur de la médecine légale, Paolo Zacchias (1584 - 1659), nomme *dementia* l'ensemble des troubles mentaux diminuant la raison [6]. Dans son *Physical Dictionary*, Steven Blankaard (1650-1704) définit pour la première fois dans un ouvrage médical la démence comme « *l'extinction de l'imagination et du jugement* » [7].

En 1764, François Boissier de Sauvage de Lacroix, contemporain de Carl von Linné, ordonne méthodiquement 2 400 maladies dans son ouvrage *Nosologia Methodica sistens morborum classes*. La démence (*amentia*) y apparaît dans la classe des « *vésanies* » et l'ordre des « *délires* », à côté de l'aliénation, la mélancolie, la folie et la démonomanie [8]. En 1785, l'écossois William Cullen (1710-1790) publie un autre ouvrage de nosographie : *Synopsis nosologiae methodicae*. Il y introduit le concept de névrose et distingue l'erreur de jugement (*délire*) de la faiblesse de jugement (*fatuity*) [9]. Ainsi, pour la première fois, la démence est séparée du délire à la fin du XVIII<sup>ème</sup> siècle.

En 1797, le médecin aliéniste français Philippe Pinel traduit la *fatuity* par la *démence*, et précise sa définition : « *succession rapide, ou plutôt alternative non interrompue, d'idées isolées et d'émotions légères et disparates, mouvements désordonnés et actes successifs, d'extravagance, oubli complet de tout état antérieur, abolition de la faculté d'apercevoir les objets par les impressions faites sur les sens, oblitération du jugement, activité continuelle sans but et sans dessein, et sorte d'existence automatique* » [7,10].

Son élève Jean-Etienne Esquirol, qui a décrit médicalement la trisomie 21 pour la première fois, met en avant en 1838 « *l'affaiblissement* » de la sensibilité, de l'intelligence et de la volonté dans les démences. Il finit ainsi de séparer la démence de la manie, de la mélancolie et des retards mentaux ; il écrit que « *l'homme en démence est privé des biens dont il jouissait autrefois : c'est un riche devenu pauvre* » [9,10].

A partir du XIX<sup>ème</sup> siècle, plusieurs « *démences* » sont élucidées. En 1822, Antoine-Laurent Bayle relie pour la première fois un type de démence (« *paralysie générale* ») et une lésion organique cérébrale à type de méningite chronique, qui se révélera un siècle plus tard correspondre à la neurosyphilis [9].

---

<sup>1</sup> En version originale : « *Mens sana in corpore sano.* »

<sup>2</sup> En version originale : « *Sed omni membrorum damno major dementia, quæ nec nomina servorum, nec vultum agnoscit amici cum quo præterita cœnavit nocte, nec illos quos genuit, quos eduxit. Nam codice sævo heredes vetat esse suos.* »

L'introduction de « démence » dans le dictionnaire d'Amédée Dechambre en 1882 par Benjamin Ball et Etienne Chambard est considéré comme le point de départ du concept de démence tel qu'utilisé au XX<sup>ème</sup> siècle : « *la démence n'est ni une entité morbide ni une affection primitive. C'est l'expression clinique, variable selon les conditions qui la déterminent, d'une déchéance progressive des fonctions de la vie psychique ; la chronicité et l'incurabilité en sont les deux caractères principaux, ce qui la distingue des autres déchéances intellectuelles et morales, passagères et curables* » [2].

En 1892, Paul Oscar Blocq et Gheorghe Marinesco<sup>3</sup> observent pour la première fois les plaques séniles qu'Emil Redlich rattachera à la démence sénile en 1898 [12]. En 1892, Arnold Pick décrit le syndrome clinique et les inclusions neuronales caractéristiques de la maladie éponyme [13]. C'est le début d'une ère « anatomopathologique » des démences [9]. La reconnaissance du caractère organique de la démence va se poursuivre durant le XX<sup>ème</sup> siècle. En 1901, Alois Alzheimer suit Madame Auguste Deter, une femme de 50 ans atteinte de démence (Annexe 1). Après son décès, 5 ans plus tard, le Dr Alzheimer communique sur cette pathologie appelée « dégénérescence neurofibrillaire », qui retient peu l'attention. Son collègue et mentor, Emil Kraepelin, appelle ces rares formes de « démences préséniles avec dégénérescence neurofibrillaire » des « maladies d'Alzheimer » [9]. D'autres démences s'individualisent au fil des découvertes anatomopathologiques : démence à corps de Lewy, démence cortico-basale, etc. [2,9]

Il faut attendre 1968 pour que Blessed, Tomlinson et Roth montrent que beaucoup de « démences séniles » s'accompagnent de critères cliniques et anatomopathologiques proches de la maladie d'Alzheimer [1]. En 1975, Katzman et Karasu concluent que les cas de démences séniles doivent être inclus dans le diagnostic de maladie d'Alzheimer : ainsi, la démence d'Alzheimer serait en fait la 4<sup>ème</sup> ou 5<sup>ème</sup> cause de décès, alors qu'elle n'est pas listée dans les 200 principales causes de décès selon les tables statistiques américaines [14,15]. L'opinion commence à être sensibilisée. En 1977 a lieu à Londres le premier congrès mondial sur « la démence d'Alzheimer et les autres démences séniles ». A partir des années 1980 et la 3<sup>ème</sup> édition du *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-III), la démence n'est plus définie par le déficit de l'intelligence, du jugement ou de la pensée abstraite, mais par un « *déficit mnésique associé à au moins un autre déficit des fonctions supérieures, d'intensité suffisante pour retentir sur la vie quotidienne* ». La nouvelle définition exige une origine organique, rejetant ainsi la notion de démences vésaniques (démences fonctionnelles terminales d'affections psychotiques, sans lésion anatomopathologique) [2].

## 1.2 Définitions actuelles des démences

La démence est un syndrome, dont il existe plusieurs définitions en 2018. Nous détaillerons ici celles de la classification internationale des maladies (CIM) et du manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM).

---

<sup>3</sup> Qui feront le lien l'année suivant entre Parkinsonisme et substance noire, après la découverte d'un nodule tuberculeux au niveau de la substance noire droite d'un patient ayant un syndrome extra-pyramidal latéralisé à gauche [11].

### 1.2.1 Selon la classification internationale des maladies (CIM)

Le Bureau International de Statistique de Paris publie la première classification des causes de décès en 1893, sous l'impulsion de Jacques Bertillon. Sa création s'inspire des classifications nosographiques de François Bossier de Sauvage de Lacroix et de William Cullen, ainsi que des travaux de John Graunt (1620 - 1674) sur le calcul de tables de mortalité à partir des *London Bills of Mortality* et des travaux de William Farr en surveillance épidémiologique (1807 - 1883) [16].

Entre les deux Guerres, le Bureau de Santé de la Société des Nations poursuit la révision décennale de la classification de Bertillon pour la 5<sup>ème</sup> édition en 1938. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) reprend logiquement cette mission dès sa création en 1945. En 1948, la sixième révision ne s'intéresse plus seulement aux causes de décès, mais désormais aux causes de morbi-mortalité, et devient la CIM [17]. La CIM-6 inclut ainsi pour la première fois une section de troubles mentaux.

L'OMS publie la dixième version de la CIM (CIM-10) en 1990. La démence y est définie comme : « *un syndrome dû à une maladie du cerveau, généralement de nature chronique ou progressive, dans laquelle il y a perturbation de multiples fonctions corticales supérieures, dont la mémoire, la pensée, l'orientation, la compréhension, le calcul, la capacité d'apprentissage, le langage et le jugement. La conscience n'est pas obscurcie. Les déficiences des fonctions cognitives sont généralement accompagnées, et parfois précédées, d'une détérioration du contrôle émotionnel, du comportement social ou de la motivation. Ce syndrome survient dans la maladie d'Alzheimer, dans la maladie vasculaire cérébrale et dans d'autres affections qui touchent principalement ou secondairement le cerveau.* »

En mai 2019, l'OMS devrait adopter la CIM-11 [18,19]. Dans la version bêta de la CIM-11, la démence est définie comme [19] :

- un syndrome cérébral acquis ;
- caractérisé par un déclin par rapport à un niveau antérieur de fonctionnement cognitif ;
- avec une déficience dans deux domaines cognitifs ou plus (mémoire, fonctions exécutives, attention, langage, cognition et jugement sociaux, vitesse psychomotrice, capacités visuo-perceptuelles ou visuo-spatiales) ;
- ne pouvant être entièrement attribuable au vieillissement normal ;
- interférant de façon significative avec l'autonomie de la personne dans l'exécution des activités de la vie quotidienne.

L'ensemble de ces conditions sont nécessaires pour retenir le diagnostic de démence. Il est également précisé que « *selon les données probantes disponibles, la déficience cognitive est attribuée ou présumée être attribuable à un trouble neurologique ou médical qui affecte le cerveau, un traumatisme, une carence nutritionnelle, l'utilisation chronique de substances ou de médicaments spécifiques ou l'exposition à des métaux lourds ou autres toxines* » [19].

Dans cette 11<sup>ème</sup> édition de la CIM, la démence a initialement été classée dans le chapitre des maladies du système nerveux (neurologie) pour la première fois, avant d'être reclassée dans le chapitre des troubles mentaux, du comportement ou neuro-développementaux (psychiatrie) [20].

### 1.2.2 Selon le manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM)

En 1950, le premier congrès mondial de psychiatrie à Paris montre que les échanges internationaux sont compliqués par l'existence de terminologies différentes, avec certains termes semblables utilisés pour désigner des concepts différents entre la classification de Kraepelin, la classification de l'école française (CIM-5) et celle de l'Association Américaine de Psychiatrie [17].

Deux ans après, l'Association Américaine de Psychiatrie publie la première édition de son *DSM* [17]. Les deux premières éditions (1952, 1968) sont influencées par la psychopathologie psychanalytique et suivent une structuration entre psychoses et névroses. Le *DSM-III*, dirigé par Robert Spitzer, repose sur un modèle biomédical et constitue une révolution taxinomique pour la psychiatrie [17,21].

L'Association Américaine de Psychiatrie publie le DSM-5 en mai 2013 [22]. Contrairement au DSM-IV, les troubles de mémoire ne sont plus essentiels pour porter le diagnostic, compte tenu de l'existence de types de démences pour lesquelles ces troubles apparaissent tardivement (c'est le cas par exemple de la démence fronto-temporale).

La démence y est nommée « trouble neurocognitif majeur » et répond à l'ensemble des critères diagnostiques suivants :

- évidence d'un déclin cognitif significatif par rapport au niveau de performance antérieur dans un ou plusieurs domaines cognitifs (attention complexe, fonctions exécutives, apprentissage et mémoire, langage, perception-motricité ou cognition sociale) sur la base :
  - d'une préoccupation de l'individu, d'un informateur bien informé, ou du clinicien quant à un déclin significatif de la fonction cognitive ;
  - et d'un déficit de la performance cognitive, de préférence documenté par des tests neuropsychologiques standardisés ou, en leur absence, par une autre évaluation clinique quantifiée.
- et interférence des déficits cognitifs avec l'indépendance dans les activités quotidiennes (au minimum, besoin d'aide pour les activités instrumentales complexes de la vie quotidienne telles que le paiement des factures ou la gestion des médicaments),
- et production des déficits cognitifs non exclusivement dans le cadre d'un *delirium*,
- et absence d'autre trouble mental expliquant mieux les déficits cognitifs (par exemple, trouble dépressif majeur ou schizophrénie).

Le trouble neurocognitif peut être léger (interférence avec les activités instrumentales telles que les travaux ménagers ou la gestion du budget), modéré (interférence avec les activités de base telles que l'alimentation ou l'habillage) ou sévère (dépendance totale) [22].

*Par souci de cohérence, compte tenu de l'utilisation préférentielle de la CIM-10 dans les grandes bases de données, nous retiendrons préférentiellement le terme de « démence » dans l'ensemble du document et non de « trouble neurocognitif majeur ».*

## 1.3 Principaux types de démences

Les critères diagnostiques cités ci-dessus permettent de retenir un diagnostic de démence. La démence est un syndrome clinique causé par la neuro-dégénérescence qui implique un déclin progressif des capacités cognitives et de la capacité de mener une vie autonome [23].

Comme nous l'avons vu, la maladie d'Alzheimer est passée d'une forme rare à la principale démence dans la deuxième moitié des années 1970. Après cette période de « construction », la nosographie des démences a continué à s'affiner et de nouvelles entités ont émergé. En précisant les critères, de nouveaux sous-types de démences sont apparus.

Nous aborderons ici les principaux types de démences, repris dans la classification de la CIM-10 : la démence d'Alzheimer, la démence vasculaire, la démence à corps de Lewy, la démence mixte, la dégénérescence lobaire fronto-temporale, la démence secondaire à l'abus de substances psychoactives et les troubles cognitifs liés à d'autres affections. Notre travail portant essentiellement sur la démence due à la maladie d'Alzheimer (ou démence d'Alzheimer), nous détaillerons uniquement les pistes physiopathologiques et les différents critères diagnostiques utilisés en 2018 pour cette maladie.

### 1.3.1 Maladie et démence d'Alzheimer

La démence d'Alzheimer représente 60 à 70 % des démences [24,25]. Il s'agit d'une des principales causes de morbi-mortalité dans la population âgée. Elle a été décrite en 1906 par le docteur Alois Alzheimer (Annexe 1). Il existe une période pré-symptomatique d'une quinzaine d'années entre les modifications biochimiques cérébrales et le développement d'une démence d'Alzheimer : cette phase pré-démentielle est entre dans le cadre plus large de la maladie d'Alzheimer [26,27].

La plainte initiale concerne les troubles de mémoire. Ils sont suivis d'une perte progressive d'autres fonctions cognitives (fonctions exécutives, attention, langage, cognition et jugement social, vitesse psychomotrice, capacités visuo-perceptuelles ou visuo-spatiales – formant le syndrome aphaso-apraxo-agnosique) et de troubles mentaux et du comportement (humeur dépressive, apathie, symptômes psychotiques, irritabilité, agressivité, confusion, anomalies de la mobilité et convulsions) [19].

#### 1.3.1.1 Critères diagnostiques de la maladie d'Alzheimer

Pour poser le diagnostic, des critères précis de la maladie d'Alzheimer sont définis par la CIM-10, le DSM-5 ainsi que par le *National Institute of Neurological and Communicative Diseases and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* (NINCDS-ADRDA) [28,29]. En 1999, Varma et al. ont montré que ces derniers critères ne permettent pas de différencier la démence d'Alzheimer de la démence frontotemporale [30]. Les connaissances sur la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer évoluant, une révision des critères du NINCDS-ADRD a été proposée en 2007 [29].

##### 1.3.1.1.1 NINCDS-ADRA (1984)

Dans les critères NINCDS-ADRA, la maladie d'Alzheimer peut être probable, possible ou certaine.

Les critères pour une maladie d'Alzheimer **probable** sont :

- syndrome démentiel établi sur des bases cliniques et documenté par le *Mini-Mental State Examination*, le *Blessed Dementia Scale* ou tout autre test équivalent et confirmé par des épreuves neuropsychologiques ;
- et déficits d'au moins deux fonctions cognitives ;
- et altération progressive de la mémoire et des autres fonctions cognitives ;
- et absence de trouble de conscience ;
- et survenue entre 40 et 90 ans le plus souvent au-delà de 65 ans ;
- et absence de désordres systémiques ou d'une autre maladie cérébrale pouvant rendre compte des déficits mnésiques et cognitifs progressifs.

Ce diagnostic est renforcé par :

- la détérioration progressive des fonctions telles que le langage (aphasie), les habiletés motrices (apraxie) et perceptives (agnosie) ;
- ou la perturbation des activités de vie quotidienne et la présence de troubles du comportement ;
- ou une histoire familiale de troubles similaires surtout si confirmés histologiquement ;
- ou le résultat aux examens standards suivants : normalité du liquide céphalo-rachidien ; EEG normal ou siège de perturbations non-spécifiques comme la présence d'ondes lentes ; présence d'atrophie cérébrale d'aggravation progressive.

D'autres caractéristiques cliniques sont compatibles avec le diagnostic, après exclusion d'autres causes :

- périodes de plateaux au cours de l'évolution ;
- ou présence de symptômes tels que dépression, insomnie, incontinence, idées délirantes, illusions, hallucinations, réactions de catastrophes, désordres sexuels et perte de poids ; d'autres anomalies neurologiques sont possibles surtout aux stades évolués de la maladie, notamment des signes moteurs tels qu'une hypertonie, des myoclonies ou des troubles de la marche ;
- ou crises comitiales aux stades tardifs ;
- ou scanner cérébral normal pour l'âge.

A l'inverse, des signes rendent le diagnostic de « maladie d'Alzheimer » incertain ou improbable :

- début brutal ;
- ou déficit neurologique focal tel qu'hémi-parésie, hypoesthésie, déficit du champ visuel, incoordination motrice à un stade précoce ;
- ou crises convulsives ou troubles de la marche en tout début de maladie.

Les critères pour une maladie d'Alzheimer **possible** sont :

- syndrome démentiel, en l'absence d'autre désordre neurologique, psychiatrique ou systémique susceptible de causer une démence, et en présence de variante dans la survenue, la présentation ou le cours de la maladie ;

- ou présence d'une seconde maladie systémique ou cérébrale susceptible de produire un syndrome démentiel mais qui n'est pas considéré comme la cause de cette démence ;
- ou, en recherche clinique, quand un déficit cognitif sévère progressif est identifié en l'absence d'autre cause identifiable.

Enfin, la maladie d'Alzheimer est **certaine** en présence :

- des critères cliniques de maladie d'Alzheimer probable ;
- et d'une preuve histologique apportée par la biopsie ou l'autopsie.

Selon ces critères, la maladie d'Alzheimer certaine est donc essentiellement post-mortem.

#### 1.3.1.1.2 Proposition de révision de ces critères NINCDS-ADRA (2007)

La proposition de révision retient le diagnostic de maladie d'Alzheimer probable en présence d'un critère majeur, et d'un ou plusieurs des 4 critères secondaires.

Le critère majeur est un trouble de mémoire épisodique initial, constitué par :

- des troubles de mémoire fonctionnels progressifs rapportés par le patient ou l'entourage depuis au moins six mois ;
- et la mise en évidence d'un trouble de mémoire épisodique significatif dans les tests avec un déficit de rappel non significativement amélioré ou non normalisé en situation d'indiçage ou de reconnaissance, alors que l'encodage initial de l'information a été contrôlé.

Les 4 critères secondaires sont :

- une atrophie des structures temporales internes : atrophie hippocampique, entorhinale ou amygdalienne mise en évidence en IRM par échelle visuelle qualitative ou par volumétrie quantitative, en référence à des sujets témoins de même âge ;
- une modification du taux de biomarqueurs dans le LCR : diminution des taux d'A $\beta$ <sub>1-42</sub> et/ou augmentation de la concentration totale de protéine Tau ou de phospho-Tau et/ou modification de tout autre marqueur validé dans le futur ;
- un profil spécifique à la tomographie par émission monophotonique (TEMP) ou à la tomographie par émission de positons (TEP) : diminution du métabolisme du glucose dans les régions temporo-pariétales bilatérales et/ou toute autre anomalie de distribution de ligand validée dans l'avenir ;
- une mutation autosomale dominante dans la famille directe.

Les critères d'exclusion peuvent être liés au mode d'installation ou à la présentation clinique :

- début brutal ;
- survenue précoce de troubles de la marche, de crises comitiales, de troubles comportementaux ;
- déficit neurologique focal : hémiparésie, troubles sensoriels, déficit du champ visuel ;
- signes extrapyramidaux précoces ;

- conditions médicales pouvant rendre compte, à elles seules, des troubles de mémoire ou cognitifs : autres démences, dépression majeure, pathologie cérébrovasculaire, troubles métaboliques ou toxiques ;
- anomalies IRM en FLAIR ou en T2 dans la région temporale interne, évoquant une atteinte infectieuse ou vasculaire.

La maladie d'Alzheimer est considérée comme définie en présence :

- du critère majeur ;
- et d'une preuve histologique (biopsie corticale ou autopsie) ou génétique (mutation génique sur le chromosome 1, 14 ou 21)

#### **1.3.1.1.3 DSM-5 (2013)**

Le diagnostic de maladie d'Alzheimer repose sur les 3 critères suivants :

- critères de l'atteinte neurocognitive légère ou sévère ;
- et installation insidieuse des symptômes et déclin graduel dans un ou plusieurs domaines cognitifs ;
- et pas d'autre atteinte à la santé mentale ou physique pouvant expliquer les déficits observés.

Le DSM-5 distingue la forme « sévère probable », la forme « sévère possible » et la forme « légère probable » (il n'existe pas de forme « légère possible »).

La notion de « probable » repose sur les critères suivants :

- mutation génétique indiquée par l'histoire familiale ou les tests ;
- ou présence des 3 sous-critères suivants :
  - évidence claire d'un déclin de la mémoire et des capacités d'apprentissage et d'un autre domaine cognitif ;
  - et déclin continu et graduel sans plateau prolongé ;
  - et aucune évidence d'étiologie mixte.

En cas de forme sévère ne respectant pas les critères de « probable », la forme « sévère possible » est retenue.

#### **1.3.1.1.4 CIM-10 (1990)**

Selon la CIM-10, le diagnostic de maladie d'Alzheimer (sans distinction en possible, probable ou certain comme dans d'autres critères) repose sur les 4 critères suivants :

- critères de démence ;
- et début insidieux et détérioration lentement progressive. Le début des troubles est habituellement difficile à déceler et l'entourage prend parfois brusquement conscience de la présence d'une détérioration. Le trouble peut sembler se stabiliser au cours de l'évolution ;
- et absence d'argument, d'après l'examen clinique et les investigations complémentaires en faveur d'une autre maladie somatique ou cérébrale (hypothyroïdie, hypercalcémie, carence en vitamine B12, carence en acide nicotinique, neurosyphilis, hydrocéphalie à pression normale, hématome sous-dural) ;

- et début non brutal et absence, à un stade précoce de l'évolution de signes neurologiques d'une atteinte en foyer (hémiparésie, déficit sensoriel, déficit du champ visuel ou incoordination). Ces manifestations peuvent se surajouter secondairement.

Les critères diagnostiques de la CIM-11 (2019) évoquent un déclin « lent mais constant (de la mémoire) par rapport à un niveau antérieur de fonctionnement cognitif, avec une déficience dans d'autres domaines cognitifs (fonctions exécutives, attention, langage, cognition et jugement sociaux, vitesse psychomotrice, capacités visuo-perceptuelles ou visuo-spatiales) ». Selon la CIM-11, les tests génétiques positifs, les antécédents familiaux et le déclin cognitif graduel « suggèrent fortement » une démence due à la maladie d'Alzheimer.

### **1.3.1.2 Diagnostic de certitude neuropathologique**

La maladie d'Alzheimer peut être « définie » sur des critères cliniques et génétiques selon la proposition de révision de critères de 2007, ou selon la CIM-10. En dehors de ce cas, le diagnostic de certitude de la maladie d'Alzheimer est neuropathologique [31].

Elle repose sur deux éléments [32] :

- l'accumulation extracellulaire de peptides A $\beta$ , notamment sous trois formes :
  - dépôts diffus, associés à une accumulation d'apolipoprotéine E et dont la pathogénicité n'est pas clairement établie ;
  - dépôts focaux, correspondant aux plaques séniles entourées de leur couronne de neurites en dégénérescence, suivant une marche décrite par les cinq stades dits de Thal : isocortex, hippocampe et cortex entorhinal, noyaux gris centraux, certains noyaux du tronc cérébral, puis autres noyaux du tronc et cervelet [33] ;
  - dépôts dans les parois vasculaires, dans l'angiopathie amyloïde cérébrale ; seule l'angiopathie amyloïde cérébrale non-capillaire associée à l'isoforme A $\beta_{42}$  est corrélée à la maladie d'Alzheimer ; néanmoins, l'angiopathie amyloïde cérébrale sévère peut être associée à des micro-infarctus corticaux ou des hémorragies lobaires pouvant altérer les fonctions cognitives ;
- et l'agrégation (ou enchevêtrement) intracellulaire de protéines tau hyperphosphorylées conduisant à des filaments insolubles appariés en hélices (tauopathie) :
  - agrégats dans le corps cellulaire, correspondant à la dégénérescence neurofibrillaire, suivant une marche décrite par les dix stades dits de Delacourte : cortex transentorhinal, cortex entorhinal, hippocampe, cortex temporal antérieur, inférieur puis moyen, cortex associatif polymodal, aire de Broca, cortex associatif unimodal, régions corticales et sous-corticales [34,35] ;
  - fibres tortueuses du neuropile, correspondant à l'extension à l'arbre dendritique des filaments tau appariés en hélice, suivant la même marche de Braak que les agrégats ;
  - prolongements de la couronne de neurites en dégénérescence des plaques séniles, suivant la distribution de ces plaques.

Les peptides A $\beta$  sont produits par le clivage de la  $\beta$  *Amyloid Precursor Protein* ( $\beta$ APP) par les  $\beta$ - et  $\gamma$ -sécrétases (voie amyloïdogène); il existe également une voie non amyloïdogène, non pathogène, faisant intervenir l' $\alpha$ -sécrétase. Les peptides A $\beta$  et les protéines tau sont présentes à l'état soluble dans le cerveau en condition normales ; elles s'agrègent sous forme fibrillaire dans la maladie d'Alzheimer [32].

La capacité d'élimination des agrégats de peptides A $\beta$  par les astrocytes et macrophages est faible ; les agrégats de protéines tau ne semblent pas être éliminés (ou très lentement), et ils peuvent persister après la mort des neurones dans lesquels ils s'étaient accumulés (dégénérescences neurofibrillaires fantômes) [32]. Ainsi, les lésions observées tendent toujours à augmenter.

A ces lésions s'associent une neuro-inflammation, notamment autour des peptides A $\beta$  (présence de macrophages autour de la couronne), qui semble en limiter leur élimination. Une altération synaptique est souvent présente, semble liée à l'accumulation des dépôts amyloïdes, contribuant probablement aux déficits cognitifs. L'accumulation de lésions peut également mener à une mort neuronale, focale, tardive et surtout marquée au niveau des régions corticales hippocampiques et temporopariétales, et de certaines structures profondes (notamment les structures olfactives, l'amygdale, le noyau basal cholinergique de Meynert, la *pars medialis* de la substance noire, le noyau sérotoninergique du raphé et le *locus coeruleus*) [32].

D'autres lésions neuropathologiques peuvent être observées, et compliquent la recherche de corrélations clinicopathologiques dans la maladie d'Alzheimer. Ainsi, dans la moitié des cas, il existe à l'autopsie des signes d'autres démences associées : lésions vasculaires, angiopathie [36], sclérose hippocampique [37], corps de Lewy ou accumulation d'alpha-synucléine [38], inclusions immunoréactives de TDP-43 (*Transactive response DNA Binding Protein 43 kD* [39,40]). On parle alors de démence mixte lorsque le diagnostic est évoqué cliniquement [41].

### **1.3.1.3 Hypothèses physiopathologiques**

A partir des connaissances biochimiques, neuropathologiques et génétiques ont été proposées plusieurs hypothèses mécanistiques de la maladie d'Alzheimer, qui reste mal comprise en 2018. Nous proposons ici une vision résumée et non exhaustive des principales hypothèses physiopathologiques.

#### **1.3.1.3.1 Hypothèse cholinergique**

A la fin des années 1970, l'analyse biochimique post-mortem a montré une diminution de l'acétylcholine corticale, alors attribuée aux pertes neuronales sévères dans le noyau basal de Meynert. Par ailleurs, les médicaments anticholinergiques peuvent altérer les fonctions cognitives. Ces observations ont conduit à l'hypothèse cholinergique, qui a motivé le développement de molécules visant à restaurer le taux cérébral en acétylcholine. Leur effet limité avec risque d'échappement thérapeutique a incité à repositionner ces neurotransmetteurs à un rôle secondaire dans les symptômes associés à la maladie d'Alzheimer [32,42,43].

#### **1.3.1.3.2 Autres systèmes de neurotransmission et modulation**

Les lésions dégénératives ne se limitent pas aux seuls circuits neuronaux cholinergiques et d'autres systèmes de neurotransmission ont également été impliqués, notamment ceux du glutamate, de la sérotonine, de la dopamine, de la noradrénaline et du GABA. Le

glutamate a notamment été associé à la maladie d'Alzheimer, avec l'hypothèse d'une excitotoxicité ; néanmoins, l'effet limité des antagonistes du glutamate (mémantine) a également contribué à favoriser d'autres hypothèses [32,44,45].

#### **1.3.1.3.3 Cascade amyloïde**

A partir de la fin des années 1980, des travaux ont mis en évidence les premières mutations associées aux formes familiales de maladie d'Alzheimer : gène de l'APP, de la préséniline 1 et 2 (impliquées dans l'activité de la  $\gamma$ -sécrétase). Ces mutations entraînent l'augmentation des isoformes insolubles  $A\beta_{42}$  et  $A\beta_{43}$  par rapport à l'isoforme soluble  $A\beta_{40}$ . L'analyse des formes familiales a ainsi mené à l'hypothèse de la cascade amyloïde, qui est actuellement la théorie dominante [41].

Selon cette hypothèse, la maladie d'Alzheimer serait secondaire à la surproduction de peptides  $A\beta$  à partir de la protéine  $\beta$ APP, éventuellement associée à un défaut d'élimination des peptides amyloïdes (notamment chez les patients homozygotes pour l'allèle  $\epsilon 4$  du gène de l'apoprotéine E ou ApoE $\epsilon 4$ , qui diminuerait la clairance des peptides [46]). L'hyperphosphorylation anormale des protéines microtubulaires tau (tauopathie) serait ensuite induite par l'accumulation de peptides  $A\beta$ , puis transmise entre les neurones par des phénomènes d'agrégation anormale des protéines tau entre elles [47].

Plusieurs arguments soutiennent cette hypothèse, notamment la présence de plaques séniles précédant l'apparition de dégénérescence neurofibrillaire chez les patients trisomiques 21, la reproduction des lésions histologiques de la maladie d'Alzheimer chez des souris à partir de mutations de la synthèse du peptide  $A\beta$  (y compris celles non mutées pour la protéine tau, non développée spontanément chez les souris non mutées) [32].

#### **1.3.1.3.4 Repositionnement de la tauopathie**

Plusieurs limites sont soulevées concernant l'hypothèse de la cascade amyloïde. D'une part, il n'existe pas de corrélation entre les plaques séniles, la perte neuronale et la symptomatologie clinique ; *a contrario*, il existe une bonne corrélation entre la dégénérescence neuro-fibrillaire (et les stades de Braak) et la clinique [48]. D'autre part, le processus de dégénérescence neurofibrillaire peut débuter dès l'enfance est présent chez la moitié des patients après 47 ans, parfois sans plaque amyloïde [32,48]. Enfin, les thérapies visant à réduire la charge amyloïde (anticorps anti- $A\beta$  type bapineuzumab ou solaneuzumab ; inhibiteurs de  $\beta$ - et  $\gamma$ -sécrétase) n'ont pas montré des résultats probants, et ont contribué à remettre en cause la pathogenèse centrée sur l'accumulation de peptides  $A\beta$ . Ces données pourraient inciter à renverser les rôles entre la dégénérescence neurofibrillaire et la pathologie amyloïde. Néanmoins, les rares mutations du gène codant pour la protéine tau (*Microtubule Associated Protein Tau* ou MAPT) ne sont pas associées à des formes familiales de maladie d'Alzheimer, mais à des formes familiales de démences fronto-temporales [32,49].

Une des hypothèses actuelles est que la production physiologique de peptides  $A\beta$  serait compensée par une résorption efficace chez les patients jeunes ; l'apparition (physiologique également) de dégénérescences neurofibrillaires perturberait le fonctionnement neuronal et la résorption du peptide  $A\beta$ . La toxicité des formes solubles du peptide  $A\beta$  altérerait ensuite le métabolisme des protéines tau, accélérant le processus [32].

#### 1.3.1.3.5 Mécanisme de propagation de type prion

L'agrégation de protéines normalement présentes à l'état soluble, la perte neuronale, la réaction gliale (astrocytose) et la propagation de proche en proche selon une marche bien décrite est similaire à l'évolution des maladies à prions. Cette observation a conduit à l'idée d'un mécanisme commun avec une protéine « corruptive » capable de transmettre à une protéine normale à proximité une conformation anormale (feuilletts  $\beta$  plissés). Cette hypothèse est appuyée par la toxicité des oligomères de peptides  $A\beta$ , par la propagation à distance de plaques séniles ou de dégénérescences neurofibrillaires après ensemencement ces lésions respectives chez la souris [32,50]. Si le mécanisme de propagation peut partager des points communs avec une maladie à prions et permettre de découvrir de nouvelles cibles thérapeutiques, la maladie d'Alzheimer n'est pas considérée en 2018 une maladie à prions.

#### 1.3.2 Démence vasculaire

La démence vasculaire, secondaire à une maladie cérébrovasculaire ischémique ou hémorragique, est estimée à environ 15 % des démences [51]. L'apparition des déficits cognitifs est liée dans le temps à un ou plusieurs événements vasculaires : avoir un accident vasculaire cérébral double le risque de démence, avec un risque proche de 50 % après 25 ans d'évolution [52].

La démence vasculaire inclut notamment les démences par infarctus multiples, les démences par infarctus unique, les démences vasculaires ischémiques sous-corticales, les démences vasculaires hémorragiques, les démences secondaires à une hypoperfusion cérébrale chronique [53].

Le déclin cognitif concerne souvent la rapidité du traitement de l'information, l'attention complexe et les fonctions frontales. Ainsi, contrairement à la démence d'Alzheimer, les signes initiaux ne sont pas la perte de mémoire mais les troubles du jugement et de la prise de décision ou de planification. Ces troubles sont souvent associés à d'autres symptômes : troubles de la marche précoces (marche à petits pas), troubles de l'équilibre (instabilité, chutes), troubles du contrôle mictionnel, paralysie pseudo-bulbaire et « incontinence émotionnelle », modifications de la personnalité et de l'humeur, troubles moteurs [41].

Le premier score clinique utilisé pour différencier la démence vasculaire de la démence d'Alzheimer a été le *Hachinski Ischemic Score* (score  $\geq 7$  pour la première,  $\leq 4$  pour la seconde), avec une sensibilité et une spécificité estimées à 89 % ; sa performance diagnostique est néanmoins médiocre pour distinguer les démences mixtes et les démences sous-corticales [54].

Selon le concept initial, les maladies vasculaires cérébrales entraînaient une démence lorsqu'il y avait de nombreux infarctus corticaux [55,56]. Le DSM-IV et la CIM-10 ont utilisé ce concept d'infarctus multiples pour définir la démence vasculaire [51,57].

Les progrès de l'imagerie cérébrale, de la génétique et de l'évolution du concept de démence ont conduit à l'individualisation de différents sous-types de démence vasculaire dans la CIM-10 : infarctus multiples (corticaux et/ou sous-corticaux), démence vasculaire sous-corticale, démence vasculaire à déclenchement aigu, types mixtes.

Plusieurs critères diagnostiques ont été proposés. En 1992 et 1993, les *Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers* (ADDTTC) puis le NINDS-AIREN ont proposé des critères pour le diagnostic de la démence vasculaire [58,59]. Une des principales différences de ces critères était la notion d'au moins 2 accidents vasculaires cérébraux

pour les critères ADDTC. Ces critères ont été comparés : en raison de leur grande spécificité, les critères NINDS-AIREN ont été préférés dans la plupart des études [51,60]. Ces critères NINDS-AIREN définissent la démence vasculaire probable comme :

- une démence : déclin cognitif par rapport à un niveau antérieur, avec déclin mnésique et au moins deux autres domaines cognitifs, interférant avec les activités de la vie quotidienne ;
- et une maladie cérébrovasculaire : présence de signes focaux à l'examen neurologique et preuve par scanner ou IRM de lésion vasculaire cérébrale ;
- et une relation entre les deux affections, traduite par le début de la démence dans les 3 mois après un AVC ou une détérioration brusque des fonctions cognitives, ou une aggravation fluctuante ou par à-coups (en marche d'escalier).

Si l'imagerie est manquante, si la relation temporelle n'est pas claire, ou si le début est insidieux à évolution variable (plateau, amélioration), la démence vasculaire est dite possible.

A l'inverse, la démence vasculaire peut être certaine si les 3 éléments suivants sont réunis :

- critères d'une démence vasculaire probable ;
- et signes histopathologiques de maladie cérébrovasculaire ;
- et absence de dégénérescence neurofibrillaire, de plaques séniles et d'autres affections cliniques ou neuropathologiques pouvant être la cause de la démence.

En 2000, Erkinjuntti et al. ont proposé une modification de ces critères NINDS-AIREN pour la démence vasculaire sous-corticale [61]. Au milieu des années 2000, deux revues de littérature ont souligné l'importance de la démence vasculaire après un accident vasculaire cérébral [52,62]. En 2013, une revue française sur les concepts actuels de la démence vasculaire incluait non seulement les démences après infarctus corticaux et/ou sous-corticaux multiples, mais aussi celles associées aux infarctus uniques ou stratégiques, aux lésions de la substance blanche sans infarctus, aux hémorragies et à l'hypoperfusion [53]. Enfin, en 2014, la déclaration VASCOG a proposé de nouveaux critères [63]. La classification CIM-10 reste moins précise que ces nouveaux critères.

### **1.3.3 Démence à corps de Lewy, maladie de Parkinson**

#### **1.3.3.1 Démence à corps de Lewy**

La démence à corps de Lewy représente environ 4 à 7 % des démences [64,65]. Elle a été décrite en 1961 par Okazaki, Lipkin et Aronson [66]. Elle est plus fréquemment associée à une démence d'Alzheimer dans le cadre d'une démence mixte [41].

Son étiologie précise n'est pas connue, mais implique une accumulation de protéines  $\alpha$ -synucléines dans les neurones (corps de Lewy). Sur une série autoptique de 120 cerveaux, une pathologie à corps de Lewy était présente chez 20 % des patients diagnostiqués avec une maladie d'Alzheimer [67]. Une dégénérescence neurofibrillaire et des plaques séniles (peptides  $A\beta$ ) peuvent également être trouvées.

La plainte initiale concerne surtout les déficits d'attention et des fonctions exécutives. Ces troubles cognitifs s'accompagnent d'hallucinations visuelles (ou d'autres modalités sensorielles) et de troubles du sommeil paradoxal. Des troubles dépressifs et idées délirantes peuvent être présents, ainsi qu'une dysautonomie (incontinence, hypotension

orthostatique) [68,69]. L'apparition d'un syndrome parkinsonien dans l'année suivant les troubles cognitifs est caractéristique [19].

#### **1.3.3.2 Démence au cours d'une maladie de Parkinson**

Au cours de l'évolution de la maladie de Parkinson, une démence secondaire est possible par accumulation de corps de Lewy dans le cortex (comme dans la démence à corps de Lewy) ou par accumulation d'amas  $\beta$ -amyloïdes et de protéines tau (comme dans la démence d'Alzheimer) [41].

#### **1.3.4 Démence mixte**

Les démences mixtes sont caractérisées par la concomitance de plusieurs causes de démence [41]. Dans une étude autoptique, il a été montré que la moitié des personnes ayant une démence ont plusieurs causes associées : démence d'Alzheimer et démence vasculaire (38 %), démence d'Alzheimer et démence à corps de Lewy (12 %), association des 3 (2 %) [70]. L'association d'une démence vasculaire à une maladie d'Alzheimer dans le cadre d'une démence mixte est fréquente : environ 50 % des patients âgés ayant une démence d'Alzheimer ont des preuves anatomopathologiques d'infarctus silencieux [71]. Les mécanismes physiopathologiques sont intriqués avec ceux de la maladie d'Alzheimer [72,73].

#### **1.3.5 Dégénérescence lobaire fronto-temporale**

La dégénérescence lobaire fronto-temporale regroupe plusieurs troubles neurodégénératifs représentant environ 10 % des démences (3 à 26 % selon les études) [74,75]. Plusieurs mécanismes peuvent être impliqués mais les causes de la dégénérescence lobaire fronto-temporale restent inconnues. Elle est associée à une pathologie de la protéine tau, de la protéine TDP-43 (type A, B, C ou D), ou plus rarement des protéines FUS ou UPS [76]. Certaines formes ne s'accompagnent pas de lésion histologique spécifique [76–78].

La dégénérescence lobaire fronto-temporale est caractérisée par un déficit progressif du comportement (apathie, désinhibition, détérioration de la cognition sociale, comportements répétitifs, changements alimentaires) et/ou du langage (diminution de la parole, écholalie, aphasia progressive), associée à une détérioration intellectuelle. Contrairement à la maladie d'Alzheimer, la mémoire est classiquement préservée initialement, et les troubles débutent plus souvent entre 45 et 60 ans [41]. Plusieurs variantes syndromiques sont décrites, notamment *BV (behavioural variant)*, *SV-PPA (primary progressive aphasia - semantic variant)* et *NFV-PPA (primary progressive aphasia - non-fluent variant)* [75]. D'autres types de démence peuvent être incluses dans la dégénérescence lobaire fronto-temporale selon leur mode de début ou l'anatomopathologie : maladie de Pick, dégénérescence cortico-basale, paralysie supra-nucléaire progressive (maladie de Steele-Richardson-Olszewski) [41].

#### **1.3.6 Démence secondaire à l'abus de substances psychoactives**

La démence peut être secondaire à l'abus de substances psychoactives. Il s'agit d'un diagnostic d'élimination ; pour le retenir, la quantité et la durée de consommation doivent être suffisantes pour entraîner la déficience cognitive, qui ne peut pas être mieux représentée par un autre type de démence.

### **1.3.6.1 Tout type de substances**

Les principales substances à risque sont l'alcool, les benzodiazépines et apparentés (hypnotiques), les substances volatiles inhalées [79], les antiépileptiques [80]. D'autres psychotropes tels que les antidépresseurs et antipsychotiques ont été évoqués dans une étude cas/non-cas dans la base nationale de pharmacovigilance [81]. Les anticholinergiques ont aussi été associés à un sur-risque de maladie d'Alzheimer, et restent souvent prescrits dans cette population [82–84]. Plusieurs échelles sur les anticholinergiques ont été publiées ; l'une des plus utilisées évalue le « fardeau cognitif des anticholinergiques » (*Anticholinergic Cognitive Burden*) [85] et est présentée en Annexe 2.

### **1.3.6.2 Cas particulier de l'alcool**

Parmi ces substances à risque, l'alcool occupe une place particulière [86]. A partir de 1997, une consommation faible à modérée d'alcool a été proposée comme facteur de protection contre le développement de la démence [87–97]. Ces conclusions contrastent avec d'autres, estimant qu'une consommation faible à modérée d'alcool est un facteur de risque [98–100] ou un facteur non associé [101–109].

La consommation excessive chronique d'alcool est associée à un risque accru de démence. Elle peut également causer d'autres dommages cérébraux (neurotoxicité directe de l'éthanol, déficit en thiamine, syndrome de Wernicke-Korsakoff, encéphalopathie hépatique, démence vasculaire) et être associée à d'autres facteurs associés à la démence (tabagisme, faible niveau de scolarité, dépression, etc.) [110–112]. Comme les études d'intervention ne sont pas éthiquement réalisables pour l'exposition à l'alcool, les meilleures données probantes proviennent d'études épidémiologiques. Au début de 2013, cette littérature a donné lieu à une discussion sur l'introduction d'un diagnostic spécifique de démence liée à la consommation d'alcool [113]. Fin 2015, un document d'orientation publié par le *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) soulignait que les personnes âgées de 40 à 64 ans qui consomment régulièrement de l'alcool présentent un risque accru de démence [114,115]. En 2016 et 2018, une étude menée sur les données entre 2008 et 2013 de la base nationale du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) a établi un lien entre la démence précoce et les troubles liés à la consommation d'alcool [112,116].

## **1.3.7 Troubles cognitifs liés à d'autres pathologies**

### **1.3.7.1 Hydrocéphalie à pression normale**

L'hydrocéphalie à pression normale est une pathologie relativement fréquente, avec une prévalence estimée à environ 0,02 % pour les patients de plus de 40 ans et 1,4 % pour les patients de plus de 65 ans [117,118]. Les symptômes initiaux sont l'ataxie (marche à petits pas), les troubles urinaires et les troubles mnésiques (*wobbly, weird and wet*) [119]. Elle représente moins de 5 % des cas de démences [119].

### **1.3.7.2 Atrophies progressives focales**

Les atrophies progressives focales réalisent des tableaux cognitivo-comportementaux, thymiques et moteurs d'évolution progressive, commençant généralement autour de 50 ans. Les principales atrophies progressives focales sont représentées par les atrophies

fronto-temporales, les atrophies hémisphériques, les formes purement motrices focales progressives ou les atrophies corticales postérieures [77].

Cette dernière entité a été décrite par Benson en 1988 ; cette forme rare et récemment décrite a notamment été médiatisée par l'auteur britannique Sir Terry Pratchett, qui en a été atteint jusqu'à son décès en 2015. Elle désigne un syndrome clinique dans lequel le traitement visuel d'ordre supérieur est perturbé en raison d'une maladie neurodégénérative. Les patients souffrent d'une agnosie visuelle progressive et sévère (incapacité de reconnaître et d'identifier des objets ou des personnes familiers) et d'une apraxie (perte de la capacité d'exécuter des mouvements familiers qualifiés : alexie, agraphie spatiale, dysorthographe, acalculie, désorientation topographique, etc.) [19].

### **1.3.7.3 Maladie de Huntington**

La maladie de Huntington est une maladie héréditaire rare, liée à la répétition du triplet CAG au niveau du gène de l'huntingtine (gène HTT) [120]. Les premiers symptômes se développent en général autour de 40 ans (parfois dès l'adolescence). Les troubles cognitifs s'installent progressivement avec un ralentissement de la pensée, des troubles de la mémoire et de l'attention jusqu'à une démence sous-corticale. Il s'y associe des signes moteurs (chorée, dystonie, troubles de la coordination, akinésie, troubles de l'élocution et de la déglutition, etc.) et des troubles du comportement (anxiété, dépression, irritabilité, apathie, désinhibition, etc.) [121,122]

### **1.3.7.4 Maladie de Creutzfeldt-Jakob**

La maladie de Creutzfeldt-Jakob, décrite en 1920, est une cause rare mais rapidement évolutive de démence. Elle est caractérisée par des troubles mnésiques, de coordination et de comportement. Elle est secondaire au mauvais repliement d'une protéine (prion) qui provoque le dysfonctionnement d'autres protéines cérébrales. La maladie à prion la plus courante chez l'humain est la forme sporadique, dont la voie de propagation et le mécanisme de développement sont encore hypothétiques. Outre la forme sporadique, il existe également des formes iatrogènes (notamment après transplantations de dure-mère, gonadotrophines, greffes de cornée), des formes génétiques et la forme variante [41,123].

Cette dernière (forme variante) est apparue en 1996, et a été liée à l'ingestion de produits bovins infectés par l'encéphalopathie spongiforme bovine (dite maladie de la vache folle). Moins de 200 cas ont été rapportés dans le monde, essentiellement au Royaume-Uni [124]. En raison de la résistance remarquable des prions aux procédures de stérilisation conventionnelles, une surveillance et une analyse minutieuses des facteurs de risque potentiels sont nécessaires.

### **1.3.7.5 Autres démences et diagnostics différentiels**

Il existe enfin d'autres syndromes démentiels dus à d'autres maladies.

Ces démences secondaires peuvent être innées ; c'est le cas essentiellement des démences dans un contexte de trisomie 21 et plus rarement de leucodystrophies, pathologies lysosomales, pathologies mitochondriales, pathologies des ganglions basaux, etc. [125]

Ces démences secondaires peuvent également être acquises, notamment par exposition aux métaux lourds, infections (virus de l'immunodéficience humaine (VIH), syphilis, borréliose de Lyme, maladie de Whipple, etc.), maladies inflammatoires (telles que

sclérose en plaques, maladie de Behçet ou sarcoïdose), carences (notamment en pellagre et vitamine B12), troubles endocrino-métaboliques (dysthyroïdie, dysnatrémie, hypercalcémie, etc.) ou dans le cadre d'un processus occupant l'espace (notamment les tumeurs bénignes telles que les méningiomes, ou les hématomes sous-duraux chroniques) [126].

## 2 Facteurs associés aux démences

Nous avons vu qu'il existe plusieurs types de démences, et que le syndrome démentiel relève d'une nosographie hétérogène. Un pan majeur de la prise en charge de la démence repose sur la prévention et la prise en charge des facteurs de risque.

La plupart des études sur le sujet associent statistiquement certains facteurs avec les démences (ou certains types de démences). La notion de causalité est plus difficile à mettre en évidence. Ainsi, certains facteurs associés peuvent être [127,128]:

- des facteurs de risque ou des facteurs protecteurs ;
- et/ou des symptômes précoces et mal étiquetés d'une démence (ce pourrait être le cas de l'anxiété, la dépression, les troubles du sommeil, etc.) ;
- et/ou les conséquences de ces symptômes précoces, ou des facteurs de confusion partageant un terrain commun avec la démence (ce pourrait être le cas de la consommation d'anxiolytiques, antidépresseurs, hypnotiques, etc.) ;
- et/ou des éléments potentialisateurs, rendant la démence plus facilement détectable par des tests de performance (ce pourrait être le cas des benzodiazépines ou anticholinergiques),

Nous exposerons dans cette partie brièvement les facteurs associés non modifiables, puis les facteurs associés modifiables, détaillés selon le type de démence.

### 2.1 Facteurs associés non modifiables

Le premier et principal facteur de risque de démence est l'âge [41,129].

Parmi les autres facteurs non modifiables, il existe une vaste littérature sur les facteurs génétiques associés aux différentes démences [130]. Selon les démences, les facteurs génétiques occupent une place variable, que nous séparerons ici schématiquement en trois parties pour illustrer notre propos : démences liées à des troubles génétiques, formes héréditaires de certaines maladies et prédisposition génétique. L'objet de ce travail étant centré sur les facteurs modifiables, nous n'évoquerons ici les facteurs génétiques que de façon succincte.

#### 2.1.1 Démences liées à des troubles génétiques

Dans certaines démences, la cause génétique est la définition même de la maladie entraînant la démence. C'est le cas de la démence associée au syndrome de Down (trisomie 21) [131] et de la démence associée à la maladie de Huntington, par répétition du triplet CAG au sein du gène HTT codant pour la huntingtine [120].

### 2.1.2 Formes héréditaires de certaines maladies

Pour certaines autres maladies conduisant à une démence, il existe des formes héréditaires, transmises de génération en génération. C'est le cas par exemple de rares formes de maladies d'Alzheimer, liées à une mutation du gène codant pour l'APP, la préséniline 1 ou 2 (PSEN1 et PSEN2), comme évoqué plus haut [132]. Dans le cadre des démences vasculaires, il existe également une forme héréditaire par mutation dans le gène NOTCH13 du chromosome 13 : l'artériopathie cérébrale autosomique dominante avec infarctus sous-corticaux et leucoencéphalopathie ou CADASIL (*Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leucoencephalopathy*) [133].

Certaines rares formes de dégénérescence lobaire fronto-temporale sont également héréditaires, par mutation des gènes de la protéine tau (MAPT) ou de la progranuline (GRN) (10 % des cas) [134].

### 2.1.3 Prédilection génétique

Enfin, dans la plupart des cas, les démences peuvent se manifester de manière essentiellement sporadique, et être d'origine multifactorielle. Une histoire familiale au premier degré existe chez 25 % des patients de 55 ans ou plus ; le risque de développer une démence sur l'ensemble de la vie est alors de 20 % dans ces familles au lieu de 10 % en population générale [130]. Les mutations génétiques décrites ici ne sont ni suffisantes, ni nécessaires pour le développement d'une démence. Les facteurs génétiques sont une prédisposition, interagissant avec d'autres facteurs inconnus et supposés environnementaux [130]. C'est le cas par exemple de la plupart des formes de la maladie d'Alzheimer [130,135], de démences vasculaires, de démences à corps de Lewy [136] ou de dégénérescences lobaires fronto-temporales [41].

Nous illustrons l'étendue des implications génétiques en Table 1 avec un résumé de quelques facteurs génétiques associés à la maladie d'Alzheimer dans les revues de littérature et méta-analyses publiées sur MEDLINE (via PubMed) jusqu'en 2018.

**Table 1. Exemples non exhaustifs de facteurs génétiques associés à la démence d'Alzheimer dans des revues de la littérature référencées sur MEDLINE**

Gène	Allèles facteurs de risque	Allèles facteurs protecteurs
Apolipoprotéine E (ApoE) [137–143]	ApoE ε4	ApoE ε3
ATP-Binding Cassette, sub-family A (ABCA) 1 [144,145]	rs2422493	
ABCA 7 [146]	rs3764605	
Prostaglandine-endoperoxide synthase 2 (PTGS2) [144]		rs20417
Cholineacétyl Tansferase (CHAT) [147,148]	Allèle A rs3810950 (G/A) Allèle G rs868750 (G/A)	Allèle G rs3810950 (G/A)
Translocase of outer mitochondrial membrane 40 (TOMM40) [146]	Allèle A rs2075650	Allèle A rs157580
Triggering receptor expressed on myeloid cells 2 (TREM2) [149]	rs75932628, rs143332484 rs104894002	
Enzyme de conversion de l'angiotensine [150,151]		Allèle D homozygote insertion/délétion intron 16 ECA
Promoteur TNFα [152]	- 308 A/G	
Dégradation de l'insuline [140]	rs4646953, modèle homozygote	
Méthylène-tétrahydrofolate réductase (MTHFR) [153]	Allèle T, C677T	
CD33 [146]		Allèle A rs3865444
Human Estrogen Receptor α type 1 (ESR1) [154]	rs223493 (pop. caucasienne)	
High Fer (HFE) [155]	C282Y, H63D	
Interleukine 1 [156]	Allèle T 889C/T	
Interleukine 10 [157]	Allèle A 108G/A	
Prion Protein [158]	Allèle M M129V	

De nombreux autres gènes ont été étudiés : VEGF [159,160], alpha-1-antichymotrypsine (ACT) [161,162], CYP46A1 [163], interleukine 6 [164,165], nitric oxyde synthase type 3 (NOS3) [166], Cathepsine D (CSTD) [167], bêta-sécrétase de type 1 (BACE1) [168], BIN1, CR1, CLU, PICALM, EPHA1, MS4A4/6, CD2AP, SORL1, HLA-DRB5/B1, PTK2B, SLC24-A4-RIN3, INPP5D, MEF2C, NME8, ZCWPW1, CELF1, FERMT2, CASS4, TRIP4, SORL1 [135,169], etc. Au total, il existe une vaste littérature sur le sujet, qui n'a pas mis en évidence en 2018 de facteurs génétiques plus probants que celui de l'apolipoprotéine E pour les formes sporadiques de maladie d'Alzheimer.

Concernant la dégénérescence lobaire fronto-temporale par exemple, une histoire familiale est retrouvée chez 40 à 50 % des patients atteints ; les principaux gènes impliqués sont *Microtubule-Associated Protein Tau* (MAPT), Progranulin (GRN), C9orf72, TARDBP, VCP, TMEM106B, FUS, CHMP2B, etc. [76]

***A partir de ce point, nous n'évoquerons plus ces facteurs génétiques, car en l'état actuel de la science, ces facteurs ne sont pas modifiables, et sortent donc du champ de notre étude.***

## **2.2 Facteurs associés modifiables**

Nous évoquerons tout d'abord certains facteurs trouvés dans la plupart des démences (dans les études analytiques sur le syndrome démentiel), puis nous détaillerons les facteurs modifiables associés aux principaux types de démence.

### **2.2.1 Démences de tout type**

Les principaux facteurs associés aux démences de tout type (dans les études) sont l'utilisation de benzodiazépine, la dépression (à tout âge, principalement à un âge tardif), la faible fréquence de contacts sociaux, le diabète de type 2, un bas niveau d'éducation, la sédentarité, l'obésité à mi-vie, la consommation d'alcool, la fibrillation atriale, les traumatismes crâniens, le tabagisme, la polyarthrite rhumatoïde. Un rôle protecteur de certains antihypertenseurs et des statines a également été évoqué [170].

Nous présentons dans la Table 2 une synthèse originale des revues de littérature et méta-analyses concernant les facteurs modifiables associés à la démence.

**Table 2. Facteurs modifiables associés à la démence**

Facteur étudié	Titre	Auteurs	Type	Nombre d'études	Années d'inclusion	Nombre de patients	Principaux résultats
Acides gras insaturés	Epidemiologic studies of modifiable factors associated with cognition and dementia: systematic review and meta-analysis	Beydoun, 2014 [171]	Revue	18 cohortes 5 études transversales	Janvier 1990 - Octobre 2012	76 046	Sept des 18 cohortes (39 %) et 5 études transversales (100 %) ont associé consommation d'acides gras insaturés avec un risque diminué de troubles cognitifs
Activité physique	Epidemiologic studies of modifiable factors associated with cognition and dementia: systematic review and meta-analysis	Beydoun, 2014 [171]	Revue	24 cohortes 4 études transversales	Janvier 1990 - Octobre 2012	93 371	Vingt-et-une des 24 cohortes (88 %) et 4 des 4 études transversales (100 %) ont associé activité physique et diminution de risque de troubles cognitifs
Alcool	Epidemiologic studies of modifiable factors associated with cognition and dementia: systematic review and meta-analysis	Beydoun, 2014 [171]	Revue	18 cohortes 12 études transversales	Janvier 1990 - Octobre 2012	132 881	Huit des 18 cohortes (44 %) et 9 des 12 études transversales (75 %) associaient alcool et augmentation des troubles cognitifs
Alcool	Alcohol consumption as a risk factor for dementia and cognitive decline: meta-analysis of prospective studies	Anstey, 2009 [172]	Méta-analyse	15 cohortes	1950 - 2007	14 646	Association « protectrice » entre consommation « légère à modérée » (versus non-consommation) : RR = 0,72 ; IC <sub>95%</sub> [0,61 ; 0,86]. Pas d'association significative entre consommation chronique ou excessive versus non-consommateurs : RR = 0,92 ; IC <sub>95%</sub> [0,59 ; 1,45]
Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine	Hypertension and Dementia	Nagai, 2010 [173]	Revue	2 essais cliniques (SCOPE, PRoFESS)	NC	25 296	Pas de différence significative de déclin cognitif ou démence entre les groupes traitement et contrôle dans les 2 études

Anti-hypertenseurs	Blood pressure lowering in patients without prior cerebrovascular disease for prevention of cognitive impairment and dementia	Mc Guinness, 2009 [174]	Revue	4 essais cliniques	Janvier 2005 - Février 2008	15 936	Résultats combinés : pas de différence significative dans l'incidence de la démence entre le groupe traitement « vie tardive » et placebo
Antioxydants et vitamine E	Epidemiologic studies of modifiable factors associated with cognition and dementia: systematic review and meta-analysis	Beydoun, 2014 [171]	Revue	21 cohortes 6 études transversales	Janvier 1990 - Octobre 2012	98 350	Neuf des 21 cohortes (43 %) et 2 des 6 études transversales (33 %) associaient antioxydants et vitamine E avec une diminution de risque de troubles cognitifs
Caféine	Epidemiologic studies of modifiable factors associated with cognition and dementia: systematic review and meta-analysis	Beydoun, 2014 [171]	Revue	11 cohortes 7 études transversales	Janvier 1990 - Octobre 2012	43 335	Trois des 11 cohortes (27 %) et 4 des 7 études transversales (57 %) associaient consommation de caféine et risque diminué de troubles cognitifs. 5 cohortes trouvaient une association partielle dans certains sous-groupes (femmes).
Diurétiques	Hypertension and Dementia	Nagai, 2010 [173]	Revue	3 essais cliniques	NC	10 656	Pas de différence significative de risque de démence dans les groupes traitement ou contrôle
Faible niveau éducationnel	Education and Dementia: A Meta-Analytic Study	Caamaño-Isorna, 2006 [175]	Méta-analyse	9 cohortes 5 études cas-témoins	NC	28 936 (22 726 dans les cohortes, 6 210 dans les études cas-témoins)	Le faible niveau éducationnel est associé à la démence : R = 1,80 ; IC <sub>95%</sub> [1,43 ; 2,27] Dans les cohortes, RR = 1,59 ; IC <sub>95%</sub> [1,35 ; 1,86] ; dans les études cas-témoins, OR = 2,40 ; IC <sub>95%</sub> [1,32 ; 4,38]
Faible niveau éducationnel	Epidemiologic studies of modifiable factors associated with cognition and dementia: systematic review and meta-analysis	Beydoun, 2014 [171]	Revue	27 cohortes 25 études transversales	Janvier 1990 - Octobre 2012	225 989	Dix-huit des 27 cohortes (67 %) et 21 des 25 études transversales (84 %) ont associé un faible niveau éducationnel et un risque de troubles cognitifs

Hyper-homocystéinémie	Epidemiologic studies of modifiable factors associated with cognition and dementia: systematic review and meta-analysis	Beydoun, 2014 [171]	Revue	19 cohortes 14 études transversales	Janvier 1990 - Octobre 2012	35 460	Douze des 19 cohortes (63 %) et 11 des 14 études transversales (78 %) ont associé hyperhomocystéinémie et risque accru de troubles cognitifs
Hypertension	Hypertension and Dementia	Nagai, 2010 [173]	2 revues	Première : 7 cohortes Seconde : 3 cohortes, 5 études transversales et 3 études cas-témoins	NC	12 803 et 19 264	Six des 7 cohortes (86 %) dans la première revue et 9 des 11 études (82 %) dans la seconde ont associé hypertension (systolique ou diastolique) avec la démence (première revue) ou un trouble cognitif (seconde revue)
Inhibiteurs calciques	Hypertension and Dementia	Nagai, 2010 [173]	Revue	1 essai clinique	NC	2 418	Association « protectrice » avec RR = 0,55 ; IC <sub>95%</sub> [0,24 ; 0.73]
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion	Hypertension and Dementia	Nagai, 2010 [173]	Revue	2 essais cliniques	NC	15 402	Les deux études montraient une différence significative d'incidence de déclin cognitif entre les groupes traitement et contrôle, mais pas de différence dans l'incidence de démence
Obésité	Body mass index in midlife and late-life as a risk factor for dementia: a meta-analysis of prospective studies: BMI and risk of dementia	Anstey, 2011 [176]	Revue	15 cohortes	1950-2009	25 624	La dénutrition, le surpoids et l'obésité à « mi-vie » ont été associés à un sur-risque de démence
Régime HDI (OMS)	Dietary Patterns, Cognitive Decline, and Dementia: A Systematic Review	Van de Rest, 2015 [177]	Revue	8 cohortes 6 études transversales 1 essai clinique	Jusque mai 2014	39 499 (21 086 dans les cohortes, 18 289 dans les études transversales, 124 dans les essais)	Six des 8 cohortes (75 %) et 6 des 6 études transversales (100 %) associaient régime HDI et risque réduit de troubles cognitifs

Régime méditerranéen	Dietary Patterns, Cognitive Decline, and Dementia: A Systematic Review	Van de Rest, 2015 [177]	Revue	15 cohortes 6 études transversales 2 études interventionnelles 3 méta-analyses	Jusqu' mai 2014	84 481 (64 571 dans des cohortes, 19 120 dans des études transversales, 790 dans des études interventionnelles)	Huit des 15 cohortes (53 %) et 4 des 6 études transversales (67 %) ont associé régime méditerranéen et risque diminué de démence. Pour les 3 méta-analyses, HR = 0,92 ; IC <sub>95%</sub> [0,88 ; 0,97]
Statines	Statins for the prevention of dementia	McGuinness, 2016 [178]	Revue	2 essais cliniques	NC	26 340	Les essais n'ont pas de montré de différence significative entre les groupes statines (en préventif) et placebo
Tabagisme	Epidemiologic studies of modifiable factors associated with cognition and dementia: systematic review and meta-analysis	Beydoun, 2014 [171]	Revue	29 cohortes 7 études transversales	Janvier 1990 - Octobre 2012	170 816	Seize des 29 cohortes (55 %) et 2 des 7 études transversales (29 %) ont associé tabagisme et augmentation du risque de troubles cognitifs. Une méta-analyse de 9 études calculait un RR (tabagisme actif ou sevré vs jamais de tabagisme) à 1,37 ; IC <sub>95%</sub> [1,23 ; 1,52]
Variabilité de la pression artérielle	Visit-to-visit blood pressure variability and dementia: Blood pressure variability and dementia	Nagai, 2015 [179]	Revue	4 cohortes 1 étude transversale	Jusqu'en juin 2015	> 25 000	Dans toutes les études, les patients avec le plus haut coefficient de variation de pression artérielle avaient un risque significativement plus élevé de troubles cognitifs
Vitamine B	Efficacy of Vitamin B Supplementation on Cognition in Elderly Patients With Cognitive-Related Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis	Zhang, 2017 [180]	Revue	4 essais cliniques	Jusqu'à mai 2015	679	La supplémentation en vitamine B réduit significativement l'homocystéinémie, mais sans différence significative de MMSE®.
Vitamine D	Vitamin D, cognition, and dementia: A systematic review and meta-analysis	Balton, 2012 [181]	Méta-analyse	8 études	Jusqu'en août 2010	2 749	Quatre des 8 études ont associé une concentration de vitamine D > 50 nmol/L et un MMSE® plus élevé de 1,16 point ; IC <sub>95%</sub> [0,46 ; 1,85]

NC : Non connu ; MMSE® : Mini-Mental State Examination

### 2.2.2 Maladie d'Alzheimer

Certains auteurs estiment qu'un tiers des cas de maladie d'Alzheimer pourraient être attribués à au moins une cause modifiable [25,182–184]. Les principaux facteurs associés à la maladie d'Alzheimer sont le diabète de type 2, la dépression (principalement à un âge tardif), la sédentarité, un bas niveau d'éducation ; de façon moins probante, plusieurs études associent l'AVC, certaines infections (*herpes virus*, *Chlamydia pneumoniae*, spirochètes), les traumatismes crâniens, l'exposition à l'aluminium ou aux ondes électromagnétiques de basse fréquence [170].

Au contraire, certaines études proposent une association inverse entre maladie d'Alzheimer et cancer [185], entre maladie d'Alzheimer et consommation d'aspirine, AINS, statines, de poisson, de vitamines C et E, ou encore entre maladie d'Alzheimer et certains traits de personnalité tels que l'amabilité, la conscience professionnelle et l'ouverture d'esprit [170,186].

***De nombreux facteurs modifiables ont été associés à la maladie d'Alzheimer dans la littérature, et feront l'objet d'un travail spécifique présenté en page 112.***

### 2.2.3 Démence vasculaire

Plusieurs facteurs sont associés à un sur-risque de démence vasculaire : diabète de type 2, bas niveau d'éducation, dépendance avant l'AVC, déclin cognitif avant l'AVC, épilepsie, infarctus cérébraux silencieux, atrophie globale ou du lobe médio-temporal, modifications de la substance blanche, fibrillation atriale ou arythmie, infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque, dyslipidémie, hypertension artérielle, sepsis [52,187]. La dépression, la sédentarité, le tabagisme actif et la consommation d'alcool ont également été associés à la démence vasculaire [170].

### 2.2.4 Démence à corps de Lewy

Les facteurs associés à la démence à corps de Lewy sont moins connus. Une étude cas-témoin trouvait une association entre cette pathologie et l'apolipoprotéine E  $\epsilon 4$  (facteur de risque non modifiable) ; elle trouvait aussi une association avec un antécédent personnel d'anxiété, de dépression ou d'AVC. La consommation d'alcool et la présence d'un cancer étaient inversement associées à la démence à corps de Lewy [188]. L'hypertension artérielle, le diabète et la dyslipidémie et le trouble d'hyperactivité avec déficit de l'attention ont également été évoqués comme des facteurs de risque potentiels [189,190].

### 2.2.5 Dégénérescence lobaire fronto-temporale

Quelques études ont étudié les facteurs associés aux dégénérescences lobaires fronto-temporales : les deux principaux semblent être le traumatisme crânien et le diabète de type 2 [76,191].

### 2.2.6 Autres types de démences

La maladie de Huntington est un trouble neurodégénératif autosomique dominant ; le nombre de répétitions du triplet CAG, la transmission paternelle et la séquence de répétition affectent l'âge d'apparition de la maladie. Le nombre de répétitions du triplet est également un facteur associé à la progression rapide de la maladie de Huntington [192]. Il n'existe pas de facteur modifiable clairement associé à la maladie de Creutzfeldt-Jakob [123].

Les facteurs associés à l'hydrocéphalie à pression normale sont également peu décrits ; les principaux semblent être la méningite et l'hémorragie méningée [119]. Enfin, les démences secondaires (carence en vitamine B12, VIH, syphilis, neuro-sarcoïdose, etc.) partagent les facteurs de risque de leurs causes, qu'ils soient individuels, socio-économiques, comportementaux ou sociétaux. Par exemple, la démence associée au VIH survient généralement à un taux faible de CD<sub>4</sub> (pouvant par ailleurs être favorisé par une mauvaise observance du traitement antirétroviral en raison des troubles neurocognitifs débutants associés au VIH) [193].

### 3 Épidémiologie des démences en France

La démence est une situation fréquente : chaque année, tout médecin ou professionnel de santé est en contact avec des patients ou des proches ayant des premiers symptômes de démence. Néanmoins, l'épidémiologie des démences reste difficile à estimer, en raison de différences réelles dans les facteurs de risque au sein d'un pays ou d'une région (âge moyen, génétique, niveau d'éducation, niveau socio-économique, etc.), de différences dans le recueil de données ou de différences dans l'interprétation de ces données au regard de l'évolution des critères diagnostiques [194,195].

En 1987, le taux de prévalence de la démence était estimé environ à 1 % entre 65 et 74 ans et 10 % après 85 ans ; le seul facteur de risque identifié était l'âge [196]. En 30 ans, l'épidémiologie a été revue à la hausse, et de multiples facteurs associés aux démences ont été identifiés [170]. En 2005, un consensus d'experts estimait que 24 millions de personnes vivaient avec une démence dans le monde, et prédisait une augmentation à 42 millions en 2020 et 81 millions en 2040 [197]. En 2010, l'OMS estimait la prévalence mondiale à 35,6 millions, avec une prévision à 65,7 millions en 2030 et 115,4 millions en 2050 [198]. En 2015, la prévalence mondiale des démences a été réévaluée à 46 millions de personnes à partir des données de l'échelle sur le « fardeau de la maladie » (*Global Burden of Disease Study*) [199].

La réalisation d'une revue de littérature sur les données épidémiologiques nationales (françaises ici) reste pertinente, à côté des données européennes et mondiales. En effet, de nombreux facteurs de risque de démence sont mis en évidence, et il existe des différences entre les pays quant à l'exposition à ces facteurs (génétiques ou environnementaux) [170]. Il existe également des différences régionales ; ainsi, en France, les Hauts-de-France représentent la région la plus concernée par la survenue des démences avec un taux estimé à 25,6/1 000 patients de plus de 40 ans (versus 19/1 000 en Corse) [200].

Nous présentons ici un point sur l'épidémiologie en France ; la méthodologie de cette synthèse est présentée en Annexe 3.

## 3.1 Principales sources françaises sur l'épidémiologie des démences

Peu d'études permettent de chiffrer précisément la prévalence et l'incidence des démences en France. Les sources principales sont les cohortes prospectives PAQUID (Personnes Âgées Aquitaine, ou Quid des Personnes Âgées) et *Three-Cities 3C* (Bordeaux, Montpellier, Dijon) [201]. Des études de prévalence ont également été menées à partir de grandes bases de données en soins ambulatoires ou hospitaliers.

### 3.1.1 Étude PAQUID

La cohorte PAQUID a été débutée en 1989 chez 3 777 personnes non institutionnalisées, âgées de plus de 65 ans et vivant en Gironde et Dordogne [202]. Le diagnostic de démence était porté selon les critères du DSM-III, et celui de maladie d'Alzheimer selon les critères NINCDS-ADRDA [28]. La prévalence a été estimée en 1989 puis réévaluée en 1999 chez les personnes âgés de plus de 75 ans dans la cohorte initiale [202,203]. Le taux d'incidence a été calculé à 5 et 10 ans [204,205]. Elle a donné lieu à plus de 150 communications internationales [206].

### 3.1.2 Étude *Three-Cities* (3C)

La cohorte des 3 Cités (également nommée *Three-City Study* ou *Three-Cities Study* ou *3C Study*) a été débutée en 1999 chez 9 693 personnes de plus de 65 ans non institutionnalisées, vivant à Bordeaux, Dijon et Montpellier [207]. Le diagnostic de démence était porté selon les critères du DSM-IV. Un groupe de neurologues indépendants déterminait le sous-type de démence selon les résultats aux différents tests (MMSE®, *Isaacs' Set Test*, etc.). La prévalence a été estimée à l'entrée [208]. Le taux d'incidence a été calculé à 8 et 10 ans [209,210].

### 3.1.3 Études réalisées dans les grandes bases de données (PACA-Alz)

Le Système national d'information inter-régimes de l'assurance maladie (SNIIRAM) est une base de données individualisées et anonymes, comprenant toutes les prestations remboursées par l'assurance maladie en France, depuis 2004 (avec une antériorité limitée à 2 ans). Elle comporte notamment la reconnaissance en affection longue durée pour une maladie d'Alzheimer et autres démences (ALD15) ou le remboursement de médicaments spécifiques (inhibiteurs de cholinestérase, mémantine). Depuis 2007, grâce à un numéro anonyme unique, les informations ambulatoires du SNIIRAM peuvent être chaînées avec celles hospitalières du Programme de Médicalisation du Système d'Information (PMSI), et notamment la présence en sortie d'hospitalisation d'un diagnostic principal de maladie d'Alzheimer ou apparenté. Des études ont donc pu être menées dans ces bases pour déterminer la prévalence des démences [211,212], et constituer par la suite une cohorte de plus de 30 000 patients ayant un diagnostic de démence pour l'étude PACA-Alz [213]. Une autre étude a été menée dans la base (ambulatoire) des assurés au Régime Social des Indépendants (RSI) [214].

## 3.2 Taux de prévalence

### 3.2.1 Toutes démences confondues

Chez les patients de plus de 60 ans, le taux de prévalence de la démence est estimé à 35/1 000 patients dans les bases régionales ou nationales d'assurance maladie [211,212]. Chez les patients de plus de 65 ans, il est estimé entre 20 et 43/1 000 patients dans les études 3C et PAQUID respectivement [208,215], et à 113/1 000 dans l'étude AMI [216]. Chez les patients de plus de 70 ans, il est estimé à 70/1 000 dans une étude menée dans les Bouches-du-Rhône [217]. Chez les patients de plus de 75 ans, il est estimé à 178/1 000 patients dans l'étude PAQUID à 10 ans, chez des patients indemnes de démence à l'inclusion [203]. Dans cette étude, la prévalence était estimée à 65/1 000 entre 75 et 79 ans, 151/1 000 entre 80 et 84 ans, 276/1 000 entre 85 et 89 ans et 470/1 000 après 90 ans (Table 3).

### 3.2.2 Par type de démence

La démence d'Alzheimer est la plus fréquente des démences, représentant environ 65 % des démences chez les patients de plus de 65 ans [208] et 80 % chez les plus de 75 ans [203] (Table 3). Le taux de prévalence des démences vasculaires est estimé à 12 %, et celui des démences mixtes à 11 % dans l'étude PAQUID [208]. Dans une sous-population de 3 201 patients ayant eu un AVC (*Dijon Stroke Registry*), le taux de démence vasculaire atteint 20,4 % [218].

Table 3. Prévalence et taux de prévalence des démences en France

Population		Diagnostic	Prévalence des démences	Taux de prévalence des démences	Taux de prévalence des sous-types
Dartigues, 1991 [202]	2 792 patients 65+ ans PAQUID	DSM-III NINCDS-ADRDA	101 cas	36/1 000	DA : 44,4 %
Letenneur, 1993 [215]	3 149 patients 65+ ans PAQUID	DSM-III	135 cas	43/1 000	
Munoz, 1995 [219]	803 patients 40+ ans Haute-Vienne	Questionnaire	3 cas	3,7/1 000	
Obadia, 1997 [217]	804 patients 70+ ans Bouches-du-Rhône	MMSE® NINCDS-ADRDA	56 cas	70/1 000	DA : 67,1 %
Ramaroson, 2003 [203]	1 461 patients 75+ ans PAQUID	DSM-III NINCDS-ADRDA	260 cas	178/1 000	DA : 79,8 %
Dufouil, 2005 [208]	8 574 patients 65+ ans 3C	MMSE® NINCDS-ADRDA	172 cas	20/1 000	DA : 65,1 % DV : 12,2 % DM : 11 % Autres : 11,7 %
Tuppin, 2012 [212]	11 millions 60+ ans SNIIRAM-PMSI	ALD 15 Médicament Diagnostic (PMSI)	315 971 (2007) 337 038 (2008) 353 482 (2009)	36/1 000	
Dufouil, 2014 [214]	429 803 patients 60+ ans RSI	ALD 30 Médicament	11 397 cas	27/1 000	
Boucherie, 2017 [211]	4 millions 1 million de 60+ ans PACA-Alzheimer	ALD 30 Médicament	31 933 (2009) 34 699 (2010) 36 442 (2011) 33 041 (2012)	35/1 000	
Pérès, 2017 [216]	595 patients 65+ ans PAQUID	MMSE®	34 cas	57/1 000	
Pérès, 2017 [216]	906 patients 65+ ans AMI	MMSE®	102 cas	113/1 000	

DA : Démence d'Alzheimer ; DV : Démence vasculaire ; DM : Démence mixte ; RSI : Régime Social des Indépendants ; AMI : *Aging Multidisciplinary Investigation* ; par convention, 65+ ans signifie 65 ans et plus

### 3.3 Taux d'incidence

#### 3.3.1 Toutes démences confondues

Chez les patients de plus de 65 ans, le taux d'incidence des démences est estimé entre 13,1 et 18,6/1 000 personnes.années [209,220]. Chez les patients de plus de 72 ans de l'étude 3C à Bordeaux, le taux est estimé à 16,8/1 000 personnes.années [221] (Table 4).

*Table 4. Incidence et taux d'incidence des démences en France*

	Population	Diagnostic	Incidence	Taux d'incidence pour 1000 P.A	Taux d'incidence des sous-types
Letenneur, 1994 [204]	2 792 patients 65+ ans PAQUID	DSM 3 NINCDS-ADRDA		16,3	DA : 70 %
Letenneur, 1999 [205]	2 881 patients 65+ ans PAQUID	DSM 3 NINCDS-ADRDA	190 cas	15,9	DA : 73,6 %
Perez, 2010 [222]	2 991 patients 65+ ans PAQUID	Critères de McKeith DSM 3 NINCDS-ADRDA	29 cas DCL 507 cas DA		DA : 21,1/1 000 PA DCL : 1,1/1 000 PA
Montlahuc, 2011 [209]	8 169 patients 65+ ans 3C	MMSE®	618 cas sur 46 990 PA	13,1	DA : 68,1 % DV : 7 % Autre : 24,9 %
Vellas, 2012 [223]	2 420 patients 70+ ans GuidAge	DSM 4 NINCDS-ADRDA	154 cas sur 4 ans	16	
Helmer, 2013 [221]	812 patients 72+ ans 3C Bordeaux	MMSE®	41 cas sur 3 ans	16,8	DA : 70,8 %
Grasset, 2016 [210]	1 469 patients 65+ ans PAQUID	MMSE®	123 sur 7 139 PA	17,2	
Grasset, 2016 [210]	3 324 patients 65+ ans 3C	MMSE®	251 sur 13 508 PA	18,6	

P.A : Personnes.années ; DA : Démence d'Alzheimer ; DV : Démence vasculaire ; DCL : Démence à corps de Lewy ; par convention, 65+ ans signifie 65 ans et plus

#### 3.3.2 Par type de démence

La démence d'Alzheimer représente environ 68 à 74 % des nouveaux cas incidents de démence [205,209]. Parmi les personnes de plus de 90 ans, ce taux peut atteindre 21/1 000 personnes.années voire 67/1 000 personnes.années chez les femmes selon l'étude PAQUID [205] (Table 5). Le taux d'incidence des démences à corps de Lewy en France a été estimé à 1,1/1 000 personnes.années [222].

Table 5. Taux d'incidence des démences par catégories d'âge en France

Age	Taux d'incidence pour 1000 P.A		
	Démence (tout type) selon [205]	Démence d'Alzheimer selon [205]	Démence d'Alzheimer selon [222]
65-69 ans	H : 3,5 F : 1,8	H : 2,3 F : 0	1,0
70-74 ans	H : 6,3 F : 3,6	H : 3,1 F : 3,1	3,6
75-79 ans	H : 19,0 F : 17,0	H : 11,9 F : 10,6	14,9
80-84 ans	H : 19,3 F : 33,0	H : 13,3 F : 24,6	27,1
85-89 ans	H : 24,5 F : 37,3	H : 21,4 F : 34,4	56,4
90+ ans	H : 31,8 F : 70,3	H : 21,2 F : 66,6	21,1

P.A : Personnes.années ; H : hommes ; F : femmes

### 3.4 Évolution dans le temps et l'espace de l'épidémiologie des démences

Nos connaissances sur l'épidémiologie des démences en France sont issues essentiellement d'une dizaine d'études dans des cohortes en population générale. Nous avons exclu certaines données intermédiaires ou redondantes des cohortes PAQUID et 3C [224–229]. Nos résultats sont confortés par des données similaires dans les études européennes et mondiales, que nous présenterons succinctement ci-dessous.

Par ailleurs, l'épidémiologie des démences a commencé à être étudiée par des études de cohortes dans les années 1980 [230,231]. Ce recul de 3 décennies dessine une tendance d'évolution du taux de prévalence sur les générations successives, et permet de proposer des prédictions d'évolution dans les décennies à venir.

#### 3.4.1 Comparaison à l'épidémiologie européenne et mondiale

En Europe, le taux de prévalence des démences a été estimé à 1,5/1 000 chez les patients de 60 à 65 ans, 12/1 000 de 65 à 70 ans, 36/1 000 de 70 à 75 ans, 76/1 000 de 75 à 80 ans, 134/1 000 de 80 à 86 ans, 213/1 000 de 85 à 90 ans, 315/1 000 de 90 à 95 ans et 447/1 000 après 95 ans [129]. Les données de l'étude Eurodem entre 1980 et 1990 estimaient des taux de prévalence similaires, à l'exception de la catégorie des patients âgés de 60 à 65 ans (taux de prévalence estimé à 10/1 000 patients) [232].

Dans le monde, le taux de prévalence des démences est estimé à 48,6/1000 patients et le taux d'incidence à 17,2/1000 personnes.années chez les patients de plus de 60 ans [233]. Dans d'autres études, le taux de prévalence est estimé à 6 % environ pour les patients de plus de 65 ans, 18 % après 75 ans et jusqu'à 40 % au-delà de 85 ans [234–236].

### 3.4.2 Diminution du taux de prévalence depuis 3 décennies

Depuis 2005, plusieurs études montrent une diminution du taux de prévalence de la démence après 65 ans sur les 10 à 30 dernières années. Cette diminution a notamment été constatée en France [220], aux États-Unis [237–240], en Espagne [241], aux Pays-Bas [242], en Suède [243], au Danemark [244] et au Royaume-Uni [236]. Par exemple, dans ce dernier pays, le taux de prévalence de la démence chez les plus de 65 ans a diminué de 8,3 % en 1989-1994 (étude *Cognitive Function and Ageing Study* CFAS I) à 6,5 % en 2008-2011 (CFAS II) [236].

La diminution du taux de prévalence pourrait s'expliquer par la prévention et la meilleure prise en charge des facteurs de risque [245,246]. Dans les cohortes que nous avons mentionnées, une association a été évoquée avec l'amélioration du niveau d'éducation et de stimulation intellectuelle [220,236–239,242,244], l'amélioration de la qualité de vie et du bien-être psycho-social [210,243,244], l'amélioration des règles hygiéno-diététiques (activité physique, alimentation, diminution du tabagisme) [239,241,243], la diminution des infections [244], le meilleur contrôle des facteurs de risque cardiovasculaires [210,236,239,241–243] et la diminution des AVC [237,242]. Enfin, le taux de prévalence des différents types de démence peut également évoluer au fil des ans, en raison de changements de définitions ou de critères, comme nous l'avons vu précédemment (page 25) [210]. L'épidémiologie des démences pourrait ainsi être corrélée à l'évolution de leurs critères, mais cette hypothèse reste à prouver.

### 3.4.3 Scénarios d'évolution

En France, en extrapolant les données sur échantillon, il a été estimé qu'environ 1 à 1,2 million de personnes souffraient de démences au début des années 2010, et que 3 millions de proches étaient impactés par cette maladie [200,247]. Plusieurs scénarios prévisionnels ont été réalisés, pour estimer la prévalence des démences à 1,75 million en 2030 [248] et 1,81 million en 2050 [249]. Dans le monde, la prévalence de la démence est estimée à plus de 45 millions de personnes et pourrait atteindre 115 millions en 2050 [250].

Ces scénarios restent évidemment théoriques, en supposant un vieillissement normal de la population, une prise en charge à l'identique des facteurs de risque principaux, l'absence de thérapeutique efficace pour ralentir l'apparition des démences et la bonne estimation actuelle de la prévalence de la démence.

## 3.5 Conclusion sur l'épidémiologie des démences

Au total, les démences affecteraient directement plus de 1,2 million de personnes en France et environ 2 démences sur 3 seraient attribuées à une maladie d'Alzheimer. Le taux de prévalence est estimé à environ 40/1 000 personnes après 60 ans et augmente progressivement à 180/1 000 après 75 ans, pour atteindre près d'une personne sur deux après 90 ans. Le taux d'incidence est estimé entre 13 et 19/1 000 personnes.années, et semble diminuer légèrement au fil des décennies.

Les études épidémiologiques citées (PAQUID et 3C) concernent une population non sélectionnée en soins primaires. Comme attendu, les taux de prévalence sont plus élevés chez des patients plus âgés ou institutionnalisés, ayant fait l'objet d'autres études françaises : par exemple, la démence affecte 34,3 % des 3 443 patients de 81 ± 8,3 ans de l'hôpital Charles-Foix [251], 67 % des 346 résidents d'une maison de retraite dans le

Limousin [252], 34 % des 25 534 patients entrant en EPHAD [253] ou 27,6 % parmi les demandeurs d'une allocation personnalisée d'autonomie (APA) [254]. Ces résultats permettent d'identifier quelques populations particulièrement à risque de démences, notamment les patients institutionnalisés, hospitalisés ou demandeurs d'APA.

Les données d'épidémiologie des démences en France proviennent principalement de trois sources : deux cohortes prospectives (PAQUID et 3C) et de grandes bases de données (SNIIRAM, données du RSI, PMSI). Les informations des cohortes sont fiables et validées. Les données du SNIIRAM ou du PMSI sont également de bonne qualité, même s'il est notoire qu'un sous-diagnostic existe pour le diagnostic des démences et leur reconnaissance en ALD, et qu'*a contrario*, un sur-diagnostic et un sur-traitement semblent peu probables. Ainsi, le taux de prévalence de 35/1 000 patients affectés dans les études sur grandes bases peut être considéré comme une évaluation basse chez les personnes de plus de 60 ans.

La prévalence de la démence reste aujourd'hui difficile à estimer en raison de son sous-diagnostic : il est en effet estimé que 40 à 50 % des personnes ayant une maladie d'Alzheimer seraient diagnostiquées en Europe [255]. Dans une étude chez 141 patients de 88 ans en moyenne, des signes neuropathologiques étaient trouvés à l'autopsie de 71 % des cerveaux de patients non diagnostiqués pour une démence [70]. Dans le monde, ce taux de démences non détectées serait de 55 à 68 %, principalement en Chine et Inde, chez les hommes et avant 70 ans [256]. Ainsi, il existe une large part de patients atteints de démence et non diagnostiqués : la meilleure connaissance de l'épidémiologie des démences passe par une meilleure identification de ces patients.

## 4 Repérer et diagnostiquer les troubles cognitifs

Dans cette partie, nous expliquerons d'abord pourquoi nous parlons de « repérer » et non de « dépister » dans le cadre des démences. Nous verrons ensuite le parcours de soins classique, du repérage d'un trouble cognitif en cabinet de médecine générale au diagnostic précis de ce trouble par un spécialiste du domaine, en passant par le bilan étiologique recommandé en 2018.

### 4.1 Définitions préalables

Selon l'OMS, le **dépistage** est une démarche de prévention secondaire, consistant à « identifier de manière présomptive les patients asymptomatiques atteints d'une maladie ou anomalie passée inaperçue ». Le dépistage s'appuie sur dix principes, dont l'existence d'un traitement d'efficacité démontrée pouvant être administré aux patients chez lesquels la maladie a été confirmée [257]. En 2018, nous ne pouvons donc pas « dépister » des démences ou les troubles cognitifs.

Néanmoins, il existe de nombreux arguments (détaillés ci-dessous) incitant à « repérer » une démence. Le **repérage** est une action qui peut être mise en œuvre dans le cadre d'une démarche individuelle par tout acteur, professionnel de santé ou non ; il consiste à repérer, observer, déceler un (ou plusieurs) signe(s) habituel(s) susceptible(s) d'indiquer un trouble [258]. Pour les démences, il s'agit de les identifier dès le stade de trouble cognitif léger. Intervenir à un stade précoce et indifférencié des maladies fait partie des

compétences fondamentales des médecins généralistes, telles que définies en 2002 par la *World Organization of National Colleges, Academies and Academic Associations of General Practitioners / Family Physicians* (WONCA) [259,260]. Concernant les troubles cognitifs, des outils rapides existent pour un repérage efficient dans un contexte de soins primaires ; nous les détaillerons également plus loin.

Après avoir repéré un patient susceptible d'avoir un trouble cognitif léger ou sévère (démence), il convient de poser un **diagnostic étiologique**. Des examens paracliniques, biologiques et radiologiques, sont nécessaires pour guider le clinicien. La concertation avec un neurologue, gériatre ou un centre mémoire permet ensuite d'avoir recours à d'autres tests psychométriques, puis de rassembler un faisceau d'arguments pour orienter vers une maladie d'Alzheimer, une autre démence ou un diagnostic différentiel induisant une prise en charge spécifique (hydrocéphalie chronique, lésion expansive chronique, encéphalite auto-immune, encéphalite paranéoplasique, maladie de Creutzfeldt-Jakob, etc.). Le recours aux centres de références permet également de proposer un accès à des protocoles de recherche.

Nous parlerons parfois d'une **identification** des facteurs associés et d'une identification des types de démence – autrement dit, de l'identification du bon diagnostic chez les bons patients. Ce terme composite nous permet ainsi de faire le lien entre les problématiques de repérage (des patients) et du diagnostic étiologique (du trouble cognitif).

Enfin, pour mémoire, le **diagnostic de certitude** de la plupart des démences reste dans la plupart des cas anatomopathologique ; nous n'aborderons plus cette partie ici, déjà évoquée en page 25 [261].

## 4.2 Intérêts et limites d'un repérage précoce des troubles cognitifs

Les démences sont des pathologies fréquentes et graves. Le repérage doit se faire à un stade précoce, avant le trouble neurocognitif sévère (démence) où les lésions neuronales sont déjà avancées [41]. Ce repérage précoce est important pour le patient car il permet de mieux le prendre en charge et anticiper l'avenir. Néanmoins, certaines limites à ce repérage précoce ont été évoquées.

### 4.2.1 Amélioration de la prise en charge

Le repérage précoce permet de poser un diagnostic précis, éliminer les diagnostics différentiels et traiter les formes curables (hydrocéphalie à pression normale, notamment). Le repérage précoce permet également de limiter les conduites à risque : conduite automobile, gestion du traitement, manipulation du gaz, gestion financière (par exemple avec des mesures de protection juridique). Il pourrait permettre d'anticiper les troubles du comportement [262].

Le repérage précoce permet aussi de limiter la iatrogénie en « déprescrivant » autant que possible les traitements aggravant les troubles cognitifs tels que les benzodiazépines ou les anticholinergiques (Annexe 2) ; les praticiens peuvent se référer à des listes de médicaments inappropriés (liste STOPP&START, liste de Beers, liste de Laroche...) [263]. A un stade plus tardif, l'optimisation de la prescription peut être compliquée par une capacité de prise de décision réduite, des difficultés de compréhension et de communication, et des difficultés à fixer des objectifs en matière de soins [264,265].

Le repérage précoce et le diagnostic précis permettent enfin de discuter l'intérêt d'un traitement médicamenteux, de participer à des protocoles de recherche et de mettre en

place des thérapeutiques non-médicamenteuses, telles que la stimulation cognitive par les équipes spécialisées Alzheimer à domicile (ESAD). Il a été montré que cette stimulation par les ESAD (quinze séances d'une heure par an) ralentit la perte d'autonomie et retarde l'entrée en institution [266,267]. Le repérage précoce serait ainsi une mesure coût-efficace [268].

#### **4.2.2 Anticiper l'avenir**

Le repérage précoce des troubles cognitifs permet au patient de mieux appréhender l'évolution de sa maladie.

Premièrement, le patient peut s'informer sur sa maladie, informer ses proches, participer (avec ses proches s'il le souhaite) à des réseaux tels que France Alzheimer [269]. Il peut désigner une personne de confiance, rédiger des directives anticipées.

Deuxièmement, le repérage précoce permet également aux aidants de s'organiser, se répartir les tâches, participer aux réseaux, etc.

Troisièmement, le patient peut bénéficier plus précocement d'aides nécessaires à son maintien à domicile dans de bonnes conditions, grâce à l'APA (ou la prestation compensation du handicap pour les rares cas de démences débutant avant 60 ans). Il peut bénéficier d'une reconnaissance en affection longue durée, ce qui présente un intérêt pour le patient, ses soignants, et pour la recherche et le suivi de l'épidémiologie des démences [270–272].

Quatrièmement, le patient peut anticiper une éventuelle institutionnalisation en établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD). La participation au choix par le patient permet de décharger les aidants de cette responsabilité.

#### **4.2.3 Limites au repérage précoce**

Les premières limites évidentes au repérage précoce sont l'absence de test diagnostique ou de biomarqueurs utilisables en pratique courante, et l'absence de traitement curatif en 2018 [268].

Par ailleurs, le repérage précoce n'est pas toujours évident en raison de barrières. Les principales barrières retrouvées dans la littérature sont la stigmatisation, le déni des troubles cognitifs, l'attribution des troubles mnésiques à un vieillissement supposé normal, les limites liées au système de santé (renoncement aux soins, difficultés d'accès à un médecin généraliste puis à un CMRR, manque de temps médical pour ce repérage, etc.), la priorité donnée aux problèmes de santé physiques, l'anxiété, le risque de suicide, l'isolement social et la peur de la perte d'autonomie (conduite automobile, prise de décision notamment) [268]. Selon une enquête de l'Institut National de Prévention et d'Éducation à la Santé (INPES) en 2009, 9 % des adultes ne souhaiteraient pas connaître leur diagnostic s'ils avaient des signes évocateurs de démence [273]. L'annonce d'une démence peut procurer plusieurs sentiments, notamment le soulagement, la détresse ou l'impuissance (ne pas savoir quoi faire). En pratique, l'annonce d'une démence n'entraînerait pas de majoration de dépression, et semblerait plutôt diminuer l'anxiété [274]. Certains patients ne se souviennent pas ou partiellement d'avoir reçu un diagnostic, après la consultation d'annonce [275].

### **4.3 Repérer les troubles cognitifs en médecine générale**

La démarche diagnostique des troubles cognitifs est bien codifiée [276]. La Haute autorité de santé (HAS) propose une démarche diagnostique en cas de troubles de mémoire pour les personnes qui se plaignent d'une modification récente de leur cognition ou de leur état psychique ; les personnes dont les proches ont remarqué de tels changements ; les personnes qui ont des symptômes pouvant révéler, aggraver ou précipiter un déclin cognitif (chute, syndrome confusionnel, AVC, etc.) ; et les personnes qui entrent ou séjournent en structure d'hébergement [277].

En 2018, le collège de médecine générale et la fédération des Centres Mémoire de Ressources et de Recherche (CMRR) ont proposé une stratégie nationale de repérage des troubles cognitifs [278]. Cette stratégie et celle de la HAS de 2011 placent le médecin généraliste en première ligne pour ce repérage.

#### **4.3.1 Plaintes mnésiques en médecine générale**

La place des médecins généralistes est importante pour le repérage, mais aussi le diagnostic et la prise en charge des troubles cognitifs [279]. Les médecins généralistes sont confrontés jusqu'à 12 plaintes mnésiques par semaine en France [280]. Plusieurs facteurs inhérents au médecin peuvent favoriser ce repérage, notamment l'âge plus élevé du médecin généraliste, la proportion de patients déments dans sa patientèle supérieure à 10 %, la perception de l'intérêt d'un repérage [281].

Le repérage des troubles cognitifs peut être complexe dans le cadre d'une consultation de médecine générale non dédiée à ce seul motif. Une consultation dure en moyenne 15 à 17 minutes en France [282,283], soit parmi les plus longues d'Europe [284]. Chaque consultation comporte en moyenne 2,1 à 2,6 motifs, voire davantage après 60 ans [285,286]. De nombreux outils de repérage des troubles cognitifs ont été décrits, principalement en langue et culture anglaise ; certains peuvent être menés en moins de cinq minutes au cours d'une consultation non dédiée au seul motif du trouble cognitif [287–292].

#### **4.3.2 Outils de repérage en médecine générale (tests rapides)**

Nous résumons en Table 6 les principaux outils de repérage de troubles cognitifs, pouvant être menés au cours d'une consultation non dédiée [287–292].

Table 6. Utilisation des principaux outils de repérage des troubles cognitifs en médecine générale

Outil	Principe	Seuils
Test mental abrégé (AMT) [293]	<p>Quel est votre âge ?</p> <p>Quelle est l'heure la plus proche ?</p> <p>Donner une adresse et la faire répéter à la fin</p> <p>Quelle est l'année ?</p> <p>Quelle est votre adresse ?</p> <p>Quels métiers font ces 2 personnes en photo ? (facteur, cuisinier) ou Qui sont ces 2 personnes ? (Reine d'Angleterre, Pape)</p> <p>Quelle est votre date de naissance ? (jour et mois)</p> <p>En quelle année a commencé la première guerre mondiale ?</p> <p>Quel est le nom du président de la République ?</p> <p>Compter à rebours de 10 à 1</p>	<p>7-10 : normal</p> <p>4-6 : trouble cognitif modéré</p> <p>0-3 : trouble cognitif sévère</p>
6-CIT [294]	<p>Quelle est l'année ? (erreur = 4 points)</p> <p>Quel est le mois ? (erreur = 3 points)</p> <p>Retenir 5 éléments (par ex. Pierre Martin, 42 rue des Acacias, Neuilly)</p> <p>Quelle heure est-il (à une heure près) ? (erreur = 3 points)</p> <p>Compter à rebours de 20 à 1 (1 erreur = 2 points ; plus d'une erreur = 4 points)</p> <p>Épeler le mois à l'envers (1 erreur = 2 points ; plus d'une erreur = 4 points)</p> <p>Répéter les 5 éléments de la phrase (2 points par erreur, maximum 10 points)</p>	<p>0-7 normal</p> <p>8-9 : trouble cognitif léger</p> <p>10-28 : trouble cognitif significatif</p>
IQ-CODE [295]	<p>Le médecin demande à un proche de comparer les facultés du patient par rapport à celles 10 ans auparavant, dans 16 exemples : "se souvenir de renseignements concernant la famille, d'évènements récents, de conversations récentes, de son adresse..."</p> <p>Une note de 1 à 5 est attribuée pour chaque question (1 = beaucoup mieux ; 3 = stable ; 5 = beaucoup moins bien).</p> <p>La moyenne est effectuée.</p>	<p>&gt; 3,3 : déclin cognitif probable</p> <p>≤ 3,3 : normal</p>
Test de l'horloge [296]	<p>Dessiner un cercle (2 points)</p> <p>Placer les nombres de l'horloge (4 points)</p> <p>Dessiner les aiguilles pour indiquer 11h10 (4 points)</p> <p>Sur un cercle, indiquer les heures d'une horloge.</p> <p>Placer les aiguilles sur une heure précise (11h10 souvent)</p>	<p>6-10 : normal</p> <p>0-5 : trouble cognitif</p> <p>(De nombreuses variantes existent)</p>

<i>Time and Change Test</i> [297]	Quelle est l'heure indiquée sur ce dessin d'horloge ? (11h10) Donnez-moi le change sur 1\$ (3 pièces de 25 cents ( <i>quarters</i> ), 7 pièces de 10 cents ( <i>dimes</i> ), 7 pièces de 5 cents ( <i>nickels</i> ))	1 ou 2 erreurs : trouble cognitif possible
MIS [298,299]	Lisez cette liste de mots (souris, flûte, violet, pyjama) à voix haute et essayez de les retenir, car je vous les redemanderai tout à l'heure. Pouvez-vous me dire, tout en regardant la feuille, quel est le nom de : l'animal – l'instrument de musique – la couleur – le vêtement ? Le médecin retourne la feuille. Épreuve interférente de 10 minutes (test de l'horloge, énumérer les mois à l'envers ou compte à rebours depuis 20) Rappel des 4 mots 2 points par rappel libre, 1 point par rappel indicé	0-4 : trouble cognitif possible 5-8 : normal
Mini-Cog™ [300,301]	Répéter 3 mots et s'en souvenir (banane, soleil, chaise par exemple) Sur un cercle pré-dessiné, inscrire tous les nombres puis placer les aiguilles sur 11h10 (0 point si une erreur, 2 points sinon) Faire répéter les 3 mots (1 point par mot, sans indice)	4-5 : normal 0-3 : trouble cognitif possible
<i>Mental Alternation Test</i> [302]	Le patient compte jusqu'à 20 puis récite l'alphabet (pré-test). Il doit réaliser le maximum d'alternations possibles en 30 secondes entre chiffre et lettre (1-A-2-B-3-C...)	0-15 : trouble cognitif possible 16-52 : normal
GPCog [303–305]	Test au patient (test 1) : répétez et retenez l'adresse suivante : Pierre Martin, 42 rue des Acacias, Neuilly (répétition jusqu'à 4 fois) Quelle est la date ? (1 point) Placez les nombres sur l'horloge (1 point) Placez les aiguilles sur 11h10 (1 point) Pouvez-vous me dire ce qu'il s'est passé récemment dans la semaine ? (1 point) Quels étaient le nom et l'adresse ? (5 points)  Puis en cas d'une erreur au test 1, le médecin pose 6 questions à l'aidant (test 2) : « en comparaison à 5-10 ans en arrière, est-ce qu'il/elle a plus de difficultés à : ... se souvenir des événements récents ? ... se souvenir des conversations récentes ? ... trouver le bon mot ? ... gérer son argent ou budget ? ... gérer ses médicaments de façon indépendante ? ... utiliser des transports privés ou publics ?	9 au test 1 : normal 5-8 au test 1 et 4-6 au test 2 : normal  5-8 au test 1 et 0-3 au test 2 : trouble cognitif possible 0-4 au test 1 : trouble cognitif possible

5 mots [306]	<p>Lisez cette liste de mots (musée, limonade, sauterelle, passoire, camion) à voix haute et essayez de les retenir, car je vous les redemanderai tout à l'heure</p> <p>Pouvez-vous me dire, tout en regardant la feuille, quel est le nom de : la boisson – l'ustensile de cuisine – le véhicule – le bâtiment - l'insecte ?</p> <p>Retourner la feuille</p> <p>Rappel immédiat (1 point par rappel libre ou indicé)</p> <p>Épreuve attentionnelle interférente de 3-5 minutes (test de l'horloge ou autre)</p> <p>Rappel différé (1 point par rappel libre ou indicé)</p>	<p>10 : normal</p> <p>0-9 : trouble de mémoire possible</p>
CODEX [307,308]	<p>Répéter et mémoriser 3 mots (clé, ballon, citron ; fleur, cigare, porte...)</p> <p>Sur un cercle pré-dessiné, inscrire les nombres et placer les aiguilles sur 14h25</p> <p>Rappel des 3 mots</p> <p>En cas d'échec sur un des 2 exercices : 5 questions d'orientation spatiale (étage, rue, ville, département, région)</p>	<p>3 mots et horloge réussie : normal</p> <p>Au moins 1 mot oublié <u>ou</u> horloge ratée : normal si orientation correcte (4 ou 5), trouble cognitif possible sinon (0-3)</p> <p>Au moins 1 mot oublié <u>et</u> horloge ratée : trouble cognitif possible</p>

AMT : *Abbreviated Mental Test* ; 6-CIT : *Six-item Cognitive Impairment Test* ; IQ-CODE : *Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly* ; MIS : *Memory Impairment Screen* ; GPCog : *General Practitioner Assessment of Cognition* ; CODEX : *Cognitive Disorders Examination*

L'objectif des tests de repérage est d'avoir une grande sensibilité car il est préférable dans cette situation d'avoir une fausse suspicion de trouble cognitif (léger ou sévère) plutôt que le méconnaître. Les meilleurs tests, d'après les données dont nous disposons, sont l'IQ-CODE avec un seuil de 3,4 (sensibilité de 91 %, évaluée sur 2 745 personnes), le CODEX (sensibilité de 92 %, évaluée sur 323 patients) et le *mental alternation test* (sensibilité de 95 %, évaluée sur 113 personnes) (Table 7).

**Table 7. Valeurs diagnostiques des principaux outils de repérage des troubles cognitifs en médecine générale**

Outil	Durée (min)	Nombre de patients	Sensibilité [IC <sub>95%</sub> ]	Spécificité [IC <sub>95%</sub> ]	Indice de Youden
Test mental abrégé (AMT) [293,309]	3	3 177	81 % [76 ; 86]	84 % [83 ; 85]	0,65
<i>Short Orientation-Memory-Concentration Test</i> (ou 6-CIT) [294,310,311]	3	3 908	42 % [40 ; 45]	91 % [90 ; 92]	0,33
IQ-CODE [295,312,313]	2	2 745	91 % [86 ; 94]	66 % [56 ; 75]	0,57
Test de l'horloge selon Sunderland [296,314]	2	5 531	73 % [63 ; 81]	88 % [74 ; 95]	0,61
<i>Time and Change Test</i> [297]	1	776	63 % [35 ; 85]	96 % [90 ; 99]	0,59
MIS [298]	4	483	80 % [66 ; 90]	96 % [94 ; 98]	0,76
Mini-Cog™ [300,301,315–317]	4	1 119	76 % [65 ; 85]	89 % [87 ; 91]	0,65
<i>Mental Alternation Test</i> [302]	1	113	95 % [86 ; 99]	81 % [69 ; 91]	0,76
GPcog [303–305]	5	283	85 % [76 ; 92]	86 % [81 ; 91]	0,71
Test des 5 mots [306,318]	2	142	80 % [70 ; 88]	90 % [80 ; 96]	0,70
CODEX [307,308,319]	3	323	92 % [87 ; 95]	85 % [79 ; 91]	0,77
MMSE® [317,320]	15	10 263	81 % [78 ; 84]	89 % [87 ; 91]	0,70

AMT : *Abbreviated Mental Test* ; 6-CIT : *Six-item Cognitive Impairment Test* ; IQ-CODE : *Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly* ; MIS : *Memory Impairment Screen* ; GPcog : *General Practitioner Assessment of Cognition* ; CODEX : *Cognitive Disorders Examination*

Ces données sont à prendre avec précaution. Certains tests ont été plus spécifiquement étudiés dans le cadre de la maladie d'Alzheimer et évaluent principalement les performances de mémoire : c'est le cas par exemple du test des 5 mots. Or, certains troubles neurocognitifs peuvent débuter par des troubles du jugement et de la planification (démence vasculaire), des déficits d'attention et des fonctions exécutives (démence à corps de Lewy), des troubles du comportement (dégénérescence lobaire fronto-temporale), etc. [41,68,69]. Les performances diagnostiques des tests dépendent donc du niveau et du type d'atteinte cognitive. Par ailleurs, les tests présentés ici ont été réalisés à des périodes, dans des pays et sur des populations différentes ; de nouvelles études comparatives sur une population homogène sont nécessaires pour préciser ces résultats. Enfin, le test à utiliser peut également varier selon le contexte de la consultation : plainte cognitive d'un patient, d'un proche, accident cognitif aigu, repérage dans un contexte d'antécédents familiaux, etc.

L'IQ-CODE est un test à part puisqu'il implique de questionner un proche. Secret médical oblige, ce test doit être réalisé avec l'accord du patient. Sa grande sensibilité nous évoque trois éléments : *primo*, que la présence d'un proche présente un intérêt non négligeable lors des consultations mémoires ; *deuxio*, que la diminution des aptitudes au fil des années est un important critère pour ne pas méconnaître un trouble cognitif ; *tertio*, que la proximité et le suivi longitudinal en médecine générale aident probablement à repérer des troubles cognitifs avant les tests de confirmation.

D'autres tests existent et n'ont pas été décrits ici. Certains n'ont pas été traduits et validés en français, comme le *Short Test of Mental Status* [321], ou le *Short and Sweet Screening Instrument* [322] par exemple. Des variantes de certains tests courts existent, notamment en ajoutant un exercice de fluence verbale catégorielle d'une minute (*Isaacs' Set Test*) : ainsi, Chopard et al. ont évalué le MIS associé à l'*Isaacs' Set Test* [299] ; Kilada et al. ont évalué le test des 5 mots avec le même *Isaacs' Set Test* [323], etc. L'ajout de tests augmente généralement les valeurs diagnostiques, mais également la durée. Enfin, d'autres tests de plus de cinq minutes existent, tel que le *Seven-minutes Screen* [324].

## 4.4 Évaluer les troubles cognitifs et leur retentissement

Après le repérage, il convient de mener une évaluation plus standardisée des fonctions supérieures et du retentissement des troubles. Les échelles d'évaluation peuvent être utilisées en médecine générale au cours d'une consultation dédiée au trouble cognitif (pour laquelle existe une cotation spécifique) ; elles seront également utiles lors d'évaluations psychométriques ou dans les Centres Mémoire.

### 4.4.1 Évaluation des troubles des fonctions supérieures

L'échelle *Wechsler(-Bellevue) Adult Intelligence Scale* (WAIS) est la plus ancienne, datant des années 1940 [325,326]. Le *Mini-Mental State Examination* (MMSE<sup>®</sup>) dit de Folstein est le test le plus utilisé actuellement [320].

Le *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA) est apparu en 2005. Plus complet mais de durée équivalente, il comporte la plupart des éléments du MMSE<sup>®</sup>, ainsi qu'un test de l'horloge, le rappel de 5 mots, un test d'alternance et un test de fluence verbale [327]. Contrairement à d'autres tests, ses performances restent également bonnes par rapport au MMSE<sup>®</sup> pour le diagnostic des troubles cognitifs légers [317,328].

De nombreuses autres échelles existent : inventaire de Wells, échelle de Cole, *Brief Cognitive Rating Scale* (BCRS) de Reisberg, *Cambridge Cognitive Examination*, *Alzheimer's Disease Assessment Scale* (ADAS) de Rosen, test d'Évaluation Rapide des Fonctions Cognitives (ERFC) de Gil, Batterie Cognitive sur 40 points (BAC40) de Guard, *Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised* (ACE-R), etc. [288,317,329]. La plupart sont traduites et validées en français ; certaines ont des spécificités, comme le caractère non-culturel pour le *Rowland Universal Dementia Assessment Scale* (RUDAS) [330].

Ces échelles permettent d'effectuer un suivi comparatif et de remarquer un déclin progressif des fonctions cognitives.

### 4.4.2 Évaluation du retentissement des troubles

Le médecin doit également évaluer les capacités fonctionnelles du patient, notamment au moyen des échelles *Activities of Daily Living* (ADL) [331] et *Instrumental Activities of Daily Living* (IADL) [332].

D'autres évaluations sont possibles : symptômes psycho-comportementaux avec l'inventaire neuropsychiatrique (NPI) [333], qualité de vie avec l'*Alzheimer's Disease Related Quality of Life* (ADRQL), etc. [334,335].

## 4.5 Préciser le diagnostic étiologique

Les tests décrits ci-dessus évaluent brièvement les 3 étapes de la mémoire : l'encodage, la consolidation et la récupération. Schématiquement, chacune de ces étapes peut être perturbée [306] :

- l'encodage est perturbé par les troubles attentionnels (dépression, confusion, benzodiazépines, anticholinergiques, etc.),
- la consolidation est perturbée par les lésions du circuit de Papez (maladie d'Alzheimer, syndrome de Korsakoff, etc.),
- la récupération est perturbée par le dysfonctionnement exécutif (démence fronto-temporale et sous-cortico-frontale, dépression, etc.).

Les résultats aux tests, et notamment les rappels indicés, peuvent orienter cliniquement vers différents types de démence.

Au terme de la première évaluation, le médecin généraliste pourra soit rassurer le patient quant à l'absence de trouble cognitif, soit conduire vers une prise en charge spécifique (troubles de l'humeur, iatrogénie, etc.), soit s'orienter vers un trouble cognitif.

Dans ce dernier cas, plusieurs examens sont recommandés par la Haute autorité de santé (HAS) pour préciser le diagnostic de la maladie à l'origine de ce trouble [277,278].

### 4.5.1 Examens paracliniques

La HAS recommande les examens biologiques suivants : hémogramme, dosage de la thyroïdostimuline hypophysaire (TSH), CRP, natrémie, calcémie, glycémie, albuminémie, bilan rénal. Selon le contexte clinique, le médecin pourra ajouter un dosage de folates (vitamine B9), vitamine B12, transaminases, gamma-GT, sérologie syphilitique, sérologie VIH ou sérologie de maladie de Lyme [277,278].

Une imagerie cérébrale doit systématiquement être réalisée pour ne pas méconnaître une autre cause (processus occupant l'espace, hydrocéphalie à pression normale, séquelle d'AVC notamment) et objectiver ou non des lésions vasculaires et une atrophie cérébrale. L'examen de choix est l'imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM) avec des séquences T1, T2, T2\* et FLAIR. A défaut, une tomographie cérébrale peut être effectuée [277,278].

Si le bilan initial est rassurant, une évaluation cognitive comparative pourra être réalisée 6 à 12 mois plus tard, et des conseils de stimulation cognitive et d'activité physique pourront être proposés au patient [277,278]. Au contraire, si l'évaluation initiale est en faveur d'un déclin cognitif, il est recommandé d'adresser le patient pour un avis spécialisé.

### 4.5.2 Consultations spécialisées dédiées à la mémoire

*In fine*, le diagnostic étiologique du trouble cognitif repose sur un faisceau d'arguments cliniques, cognitifs, fonctionnels, comportementaux, paracliniques, et non sur le résultat d'un seul test. Ce faisceau d'arguments est rassemblé par un spécialiste du domaine (notamment neurologue, gériatre ou psychiatre), qui peut être accessible via les centres de mémoire.

#### 4.5.2.1 *Bref historique des Centres Mémoire de Ressources et de Recherche*

Les hôpitaux de jour pour le diagnostic de démence existent en France depuis 1984. Les premiers Centres Mémoire de Ressources et de Recherche (CMRR) ont été labellisés à partir de 2002 dans le cadre du premier plan Alzheimer (2001 - 2005). Il existe actuellement 30 CMRR, avec un maillage territorial [336].

Par exemple, dans le Nord-Pas-de-Calais, le CMRR de Lille-Bailleul a été fondé en 1991. Il a initié le réseau de « consultations mémoires » à travers les centres hospitaliers de la région en 1995, puis à travers le réseau ville-hôpital Méotis en 2002. Il anime désormais 29 Centres Mémoire de Proximité (dont 17 labellisés) dans l'ancienne région Nord-Pas-de-Calais [336]. Le CMRR reçoit des patients en général plus jeunes que les Centres Mémoire de Proximité, permettant d'offrir plusieurs portes d'entrée pour des populations différentes [337].

#### 4.5.2.2 *Recours aux CMRR en pratique*

Malgré ce maillage de plus en plus fin, l'accès aux consultations mémoire est restreint. En 2007, une étude menée en Rhône-Alpes montrait que seulement 15 % des neurologues, gériatres et psychiatres avaient une activité de consultation mémoire [338]. Une étude du Centre Mémoire de Proximité du centre hospitalier de Poissy-Saint-Germain estimait couvrir moins de 5 % des besoins locaux estimés [339].

#### 4.5.2.3 *Prise en charge spécifique, cas atypiques ou difficiles*

Au décours de l'évaluation initiale puis spécialisée, plusieurs alternatives se dessinent. Premièrement, le diagnostic posé peut nécessiter une prise en charge spécifique (hématome sous-dural chronique, lésion intracrânienne expansive, hydrocéphalie chronique, trouble métabolique sévère, etc.).

Deuxièmement, en cas de doute diagnostique, notamment chez les patients de moins de 60 ans, en cas d'atrophie cérébrale focale ou de trouble cognitif, un complément d'examen paracliniques peut être proposé [277,278] :

- analyse du liquide céphalo-rachidien : cellules, glucose, protéines, électrophorèse des protéines, dosage des protéines *Tubulin Associated Unit* (TAU) totales et phosphorylées, dosage de l'A $\beta$ <sub>1-42</sub> ;
- neuro-imagerie métabolique ou fonctionnelle : tomographie par émission de positons (TEP), tomographie par émission monophotonique (TEMP ou SPECT pour *single photon emission computed tomography*), DATscan<sup>®</sup> ;
- électro-encéphalogramme ;
- étude génétique des gènes APP, PSEN1 et PSEN2 en cas d'histoire évocatrice d'une transmission autosomique dominante ;
- biopsie cérébrale.

La TEP peut par exemple permettre d'évaluer la densité des plaques séniles par NEURACEQ<sup>®</sup> [340].

Ces bilans peuvent amener à des diagnostics rares de démence liée à une maladie de Creutzfeldt-Jakob, à une maladie inflammatoire, infectieuse, paranéoplasique, à un état de mal non convulsif, etc. Ils peuvent également être proposés à certains patients avec un trouble neurocognitif léger désirant un diagnostic lésionnel précis pour mieux anticiper leur avenir (directives anticipées) ou participer à un protocole de recherche.

Enfin, à l'issue de ces examens cliniques et paracliniques, le diagnostic étiologique peut être établi et un projet personnalisé de soins peut être proposé.

## 5 Projet personnalisé de soins

Le projet personnalisé de soins intègre les démarches de prévention, les thérapies spécifiques, les supports post-diagnostiques, l'adaptation médico-sociale et la possibilité d'inclusion dans un essai thérapeutique [277,278].

Certaines démences sont dites curables : leur étiologie est parfois réversible (carences vitaminiques, infections, inflammations, hydrocéphalie à pression normale, etc.) Néanmoins, en 2018, plus de 95 % des syndromes démentiels sont jugés incurables [341]. Dans ce cas, les approches non pharmacologiques sont favorisées, pour tenter de préserver l'autonomie et les fonctions cognitives d'une part, et adapter l'environnement à la perte d'autonomie et aux troubles cognitifs d'autre part. De nombreux traitements ont été testés dans le cadre de la maladie d'Alzheimer, mais aucun n'a eu d'effet de grande importance [342] : en 2018, les 4 médicaments spécifiques de la maladie d'Alzheimer commercialisés en France ont été déremboursés par l'assurance maladie en raison d'un service médical rendu jugé insuffisant par la HAS [343,344].

**Dans un souci de présentation globale du sujet, nous aborderons ces thérapies spécifiques et non spécifiques des démences en Annexe 4.**

Le médecin et le patient peuvent avoir recours à plusieurs partenaires, en particulier le centre local d'information et de coordination (CLIC), la maison pour l'autonomie et l'intégration des malades Alzheimer (MAIA), les centres médico-psychologiques ou encore les maisons départementales des personnes handicapées (MDPH).

Plusieurs outils peuvent aider à cette coordination, comme le site DemenceClic, créé en 2017 dans le cadre d'une thèse d'exercice en médecine générale à Strasbourg [345].

## 6 Complexité de l'identification des démences en France en 2018 : carences de la littérature

Tout au long de cette introduction, nous avons pu apercevoir la complexité de l'identification des démences en France.

Premièrement, la définition des démences s'est construite au fil des siècles, et évolue rapidement depuis quelques décennies. Plusieurs définitions de démences coexistent, parmi lesquelles celles de la CIM-10 et du DSM-5 sont les plus utilisées. Le terme de démence (ou trouble neurocognitif sévère) regroupe plusieurs maladies : maladie d'Alzheimer, démence vasculaire, démence à corps de Lewy, etc. Pour chacune de ces maladies coexistent plusieurs critères diagnostiques : les critères de la CIM-10, du DSM-5, du NINCDS-ADRA et leur proposition de révision en sont quelques-uns pour la maladie d'Alzheimer. Le diagnostic peut se préciser au sein de chaque maladie : démence vasculaire aiguë, par infarctus multiple, sous-corticale, mixte par exemple pour la démence vasculaire selon les codes de la CIM-10. Cette évolution rapide de plusieurs

définitions et critères diagnostiques impacte l'identification des démences ; ainsi, en 2018, poser un diagnostic précis de démence est complexe et fait appel à une évaluation multidisciplinaire. L'impact de ces changements de définitions et critères sur l'identification des démences n'est pas connu.

Deuxièmement, les données sur l'épidémiologie des démences en France se basent essentiellement sur l'extrapolation des résultats de deux cohortes prospectives, PAQUID et 3C. Ces cohortes arrivent à leur terme et il est nécessaire de construire les outils qui, demain, nous permettront d'identifier les patients atteints de démence et suivre l'épidémiologie des différents types, selon les critères actualisés. Les grandes bases de données ont récemment été exploitées pour décrire transversalement l'épidémiologie des démences ; elles pourraient constituer un moyen de suivi longitudinal à plus long terme. Mais l'utilisation de ces grandes bases se confronte à deux problèmes essentiels : le sous-diagnostic et la précision diagnostique. S'il existe des données sur le sous-diagnostic, l'impact de ces changements de définitions et critères sur les codages de démences dans les grandes bases de données n'est pas connu, comme nous le disions plus haut.

Troisièmement, le repérage des démences doit être fait à un stade précoce, avant que les lésions neuronales ne soient trop avancées. Ce repérage peut être réalisé par les médecins généralistes, et une stratégie nationale a d'ailleurs été proposée par le collège de médecine générale et les CMRR en 2018. Le repérage des démences en soins primaires doit s'appuyer sur trois éléments : la perception de son intérêt pour le médecin, l'utilisation d'outils de repérage adaptés au contexte de démographie médicale en 2018, et l'identification de populations à risque. En dehors de l'apolipoprotéine E, la piste génétique est peu concluante pour les démences, et globalement inutilisable en pratique courante. De nombreux facteurs modifiables ont par contre été associés aux démences. Si certaines associations sont bien identifiées, d'autres ne sont pas consensuelles et il est probable qu'il existe d'autres associations encore méconnues. Enfin, les facteurs modifiables associés aux démences ont essentiellement été découverts à partir des cohortes prospectives. Une fouille de données dans la base hospitalière française du PMSI n'a pas été réalisée à notre connaissance et pourrait représenter une nouvelle opportunité pour identifier de nouveaux facteurs associés aux démences.

## **7 Une nouvelle opportunité : la réutilisation des bases de données médico-administratives**

Chaque jour, la quantité de données de santé informatisées augmente. Ces données se retrouvent dans les hôpitaux, les cabinets de ville et les objets connectés des patients. La situation est inédite et ces vastes bases de données peuvent être réutilisées pour des recherches biomédicales [346]. Nous aborderons ici deux concepts clés : la réutilisation des données et les données massives.

## 7.1 Réutilisation des données (*data reuse*)

L'utilisation secondaire (ou réutilisation) de données cliniques est « l'utilisation indirecte d'information de santé personnelle, incluant l'analyse, la recherche, la mesure de qualité/sécurité, (...) le marketing et les autres activités commerciales » [347].

La réutilisation de données pourrait permettre de « construire des continents de connaissances sur des océans de données » [348]. Elle permet d'optimiser la recherche et gagner du temps ; elle a notamment été utilisée pour des études concernant l'organisation, les coûts et la qualité des soins, par exemple en utilisant les données d'hospitalisations (durée de séjour, parcours, réadmission, décès) ou les données de pharmacovigilance [349].

A côté de ces indéniables avantages, la réutilisation de données présente un certain nombre de limites : des problèmes de qualité des données (données manquantes, erreurs de codage, etc.), des problèmes inhérents aux études observationnelles (absence de randomisation dans l'attribution d'un traitement, biais d'indication), un problème de biais de sélection (différences entre la population étudiée, par exemple hospitalière, et la population générale), variabilité des instruments de mesure et critères diagnostiques, etc. [349]. Parmi ces limites, la première grande difficulté est que le recueil de données ne suit pas les mêmes finalités que l'analyse secondaire. La qualité des données est donc orientée vers la première finalité et peut ne pas convenir au niveau attendu pour une réutilisation fiable [349]. La deuxième grande difficulté tient aux procédés d'extraction d'attributs (*features extraction*) qui complexifie la phase d'analyse de données [350]. Dans le cadre de bases de données locales, il peut parfois être possible d'augmenter la qualité du processus par une étroite collaboration entre cliniciens et statisticiens [351].

Enfin, la réutilisation de données est également confrontée à des limites légales et éthiques, nécessitant notamment la dé-identification des données [349].

L'avenir semble être à l'utilisation de plus en plus fréquente de bases de plus en plus vastes : l'infrastructure *Observational Health Data Sciences and Informatics* (OHDSI) pourrait inclure des centaines de millions voire des milliards de patients dans quelques années [352].

## 7.2 Données massives (*big data*)

Les données massives sont des données de grand volume ; ce volume peut s'entendre en termes de nombre d'individus statistiques, de nombre de variables et de complexité des données. Plusieurs notions permettent de décrire les données massives, regroupées sous 3 voire 5 V [353] :

- Volume : il définit les données massives, notamment lorsque le produit nombre d'individus et du nombre de variables est supérieur ou égal à  $10^7$  ;
- Variété : les données sont agrégées à partir de sources et extensions différentes (texte, image, son, etc.) ;
- Vitesse : les données sont mises à jour fréquemment (parfois en temps réel) ;
- Véracité des données : la qualité des données et la difficulté de la contrôler constituent les principales limites des données massives ;

- Valorisation des données : les bases évoluent rapidement ; or, la capture de données, leur stockage, leur nettoyage, leur analyse, leur validation, leur visualisation puis leur partage demande du temps à chaque étape.

L'utilisation des données massives est un concept relativement récent. Le nombre d'articles scientifiques publiés mentionnant le terme « *big data* » a fortement augmenté dans la première moitié des années 2010, passant de 1 article en 2003 à 79 en 2013.

L'exploitation des données massives exige de nouvelles méthodes de calcul qui optimisent la gestion des données. Les concepts annexes aux données massives sont la réutilisation des données et les questions de protection de la vie privée [353].

Dans le grand public, il existe encore souvent une confusion entre les concepts de données massives et de réutilisation de données, parce que les données dont la réutilisation semble la plus prometteuse et la plus complexe, sont généralement des données massives. Cependant, des données peuvent être massives sans être réutilisées (comme par exemple le génome complet d'un seul individu), ou réutilisées sans être massives (comme par exemple une dizaine de milliers de séjours annuels d'un hôpital local).

### 7.3 La base de données nationale du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI)

Un système a été mis en place aux États-Unis au début des années 1980 pour connaître l'activité des établissements de santé, autour de 383 groupes de diagnostics (*Diagnosis Related Groups*) [354,355]. Des systèmes équivalents ont été rapidement déployés en Europe, dont le PMSI en France. Nous décrivons ici principalement le PMSI du secteur médecine-chirurgie-obstétrique (MCO) ou court séjour ; nous n'évoquerons pas les autres champs, à savoir les soins de suite et réadaptation (SSR), l'hospitalisation à domicile (HAD), la psychiatrie et les actes externes.

#### 7.3.1 Bref historique du PMSI de court séjour

Le PMSI a été expérimenté à partir de 1982, sous l'impulsion du Pr Jean de Kervasdoué [356]. La version 0 de la classification du PMSI a vu le jour en août 1986. La loi du 31 juillet 1991 a mis en place l'obligation d'évaluation et d'analyse d'activité par les établissements publics et privés de santé dans le court séjour. L'arrêté du 20 septembre 1994, la circulaire du 10 mai 1995 et l'ordonnance du 24 avril 1996 ont mis en place l'obligation de transmission des données [357]. En 2004, la base nationale du PMSI de court séjour est passé d'un outil de description de l'activité médicale à un outil d'allocation des ressources avec le passage du budget global et de la tarification à la journée à un système de tarification à l'activité (T2A) [357].

#### 7.3.2 Fonctionnement du PMSI de court séjour

Pour chaque passage dans une unité de soins est rédigé un résumé d'unité médicale (RUM). Le codage de l'activité relève de la responsabilité des services hospitaliers. En pratique, les diagnostics et les actes médicaux (procédures techniques) sont codés soit par les médecins, soit par les techniciens en information médicale à l'aide du compte-rendu d'hospitalisation, rédigé en langage naturel [116].

Les RUM concernant un même séjour dans un établissement de santé sont chaînés en un seul résumé de sortie standardisé (RSS). Ce RSS peut être contrôlé selon la cohérence d'enchaînement des dates, des modes d'entrée et sortie et des informations supposées constantes (sexe, code postal, etc.) Les diagnostics et actes médicaux sont agrégés ; le diagnostic principal du RSS devient l'un des diagnostics principaux des RUM selon un algorithme. Le RSS est passé au crible des catégories majeures de diagnostic (CMD), puis un autre algorithme complexe oriente vers un groupe homogène de malades (GHM, 669 racines et 2588 codes au total). Enfin, au GHM est associé un niveau de sévérité pouvant augmenter significativement le coût du séjour ; cette sévérité dépend en partie du bon codage des diagnostics associés significatifs (complications et morbidités). Le GHM fournit un libellé médical, et est rattaché à un ou plusieurs groupe(s) homogène(s) de séjour (GHS), selon les actes et lieux. Le tarif du GHS est forfaitaire, et l'ensemble des GHS permet de calculer l'arrêté de versement [358].

Le PMSI a plusieurs utilités : tarification à l'activité depuis 2004, planification de l'offre de soins en fonction des besoins de la population, gestion interne de l'établissement [356,359]. Les données du RSS sont anonymisées (donnant le résumé de sortie anonymisé ou RSA) et peuvent être réutilisées pour la recherche. Tous les patients hospitalisés reçoivent l'information écrite sur la possibilité de telles études menées dans le PMSI. Les informations disponibles dans le RSA sont [360] :

- des données démographiques : âge (et non date de naissance), sexe, code géographique (et non code postal) ;
- des données décrivant le parcours du patient : durée du séjour complet avec mois et année de sortie (et non les dates précises et les informations sur les unités médicales d'accueil), modalités d'admission et de sortie ;
- des données diagnostiques concernant le séjour (et non les RUM) : un diagnostic principal, un diagnostic relié (facultatif), un ou plusieurs diagnostics associés significatifs (facultatif), codés à l'aide des quelque 39 000 codes selon la CIM10 [18], avec révision des libellés par l'Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation (ATIH) [361] ;
- des données décrivant les actes diagnostiques et thérapeutiques réalisés, codés d'après les quelque 8400 codes de la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM) [362] ;
- des données d'informations médicales : âge gestationnel, délai entre la date d'entrée et la date des dernières règles, le type de machine de radiothérapie, le type de dosimétrie, la dialyse, l'aphérèse, le passage en caisson hyperbare, le prélèvement d'organe, etc. ;
- des données concernant les consommables : certains dispositifs médicaux implantables dans la liste des produits et prestations (LPP, près de 1800 codes), certains médicaments onéreux remboursables en sus, ou sous autorisation temporaire d'utilisation ou thrombolytiques, codés à l'aide de leur code d'unité commune de dispensation (UCD, près de 930 codes).

## 8 Objectifs du travail et organisation du document

Comme nous l'avons vu précédemment, l'évolution des connaissances et des possibilités techniques (biologiques ou radiologiques) a modifié les différents cadres nosographiques des démences au fil des décennies. Après une phase de regroupement des différentes démences sous le terme de maladie d'Alzheimer, notamment sous l'impulsion de Katzman et Karasu en 1975 [14,15], le cadre nosographique de la maladie d'Alzheimer se déconstruit progressivement au fil des nouvelles connaissances. La précision grandissante dans les critères diagnostiques de la maladie d'Alzheimer permet *in fine* d'isoler d'autres cadres, tels que la démence vasculaire, la démence mixte, etc.

L'impact des changements de définitions et critères sur l'identification des démences (en particulier la maladie d'Alzheimer) et sur la précision des diagnostics n'est pas connu.

**Notre premier objectif est de décrire l'évolution des codages de démence au fil des évolutions de critères diagnostiques dans la base hospitalière du PMSI de court séjour.**

L'hétérogénéité des cadres nosographiques peut se retrouver à travers les diagnostics de démences (et leurs codages), mais également à travers les facteurs associés, notamment vasculaires et métaboliques. Ainsi, la démence regroupe des cadres hétérogènes, chez des patients ayant des profils différents. Ceci peut expliquer en partie le sous-diagnostic des démences. Bien repérer les patients déments implique de mieux connaître les populations à risque.

**Notre deuxième objectif est d'énumérer les principaux facteurs associés connus de maladie ou démence d'Alzheimer, en synthétisant les revues de littérature et méta-analyses.**

Les résultats de cette deuxième partie nous permettent d'aborder la troisième.

**Notre troisième objectif est de déterminer les facteurs associés à l'apparition d'une maladie d'Alzheimer dans la base nationale du PMSI de court séjour.**

Après cette introduction, nous présentons notre document de la manière suivante : tout d'abord, une partie pour chacun des objectifs cités ci-dessus, comprenant « matériels et méthodes » et « résultats » ; puis une discussion intégrative, comprenant des éléments de discussion en lien avec chacun des trois travaux et avec l'ensemble du travail de thèse ; enfin, une conclusion.

# Partie 1 – Évolution du codage des démences en milieu hospitalier entre 2007 et 2017 en France

Le taux de prévalence de la maladie d'Alzheimer diminue depuis une trentaine d'années selon la littérature [220,236–239,242,244]. Les raisons évoquées sont l'amélioration de la prévention et de la prise en charge des facteurs de risque [245,246] ; néanmoins, ce taux de prévalence peut également évoluer en raison de changements de définitions ou de critères [210].

L'évolution des connaissances et des possibilités techniques (biologiques ou radiologiques) a en effet largement modifié les différents cadres nosographiques des démences au fil des dernières décennies. L'impact de ces changements de définitions et critères sur l'identification des démences et sur la précision des diagnostics posés n'est pas connu.

Nous avons choisi 3 exemples, ayant fait l'objet de modifications récentes des critères diagnostiques ou de la reconnaissance : la maladie d'Alzheimer, la démence vasculaire et les démences liées à l'alcool.

Concernant la maladie d'Alzheimer, une révision des critères NINCDS-ADRD a été proposée en 2007, comme nous l'avons évoqué en page 27 [29].

Concernant la démence vasculaire, deux revues de littérature ont souligné l'importance de la démence vasculaire après un AVC en 2005. Les progrès de l'imagerie cérébrale, de la génétique et de l'évolution du concept de démence ont conduit à l'individualisation de différents sous-types de démence vasculaire dans la CIM-10 : infarctus multiples, démences vasculaires sous-corticale, démences vasculaires à déclenchement aigu, démences vasculaires mixtes (cortical et sous-cortical).

Concernant la démence liée à la consommation d'alcool, la littérature discordante depuis une quinzaine d'années a donné lieu en 2013 à une discussion sur l'introduction d'un diagnostic spécifique de démence liée à la consommation d'alcool [113]. Fin 2015, un document d'orientation publié par le *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) soulignait que les personnes âgées de 40 à 64 ans qui consomment régulièrement de l'alcool présentent un risque accru de démence [114,115]. En 2016 et 2018, une communication a été faite au sujet d'une étude analysant la base du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) entre 2008 et 2013, qui a établi un lien entre la démence précoce et les troubles liés à la consommation d'alcool [112,116].

Notre objectif était donc d'analyser l'évolution des codages de démence en France entre 2007 et 2017, dans la base hospitalière du PMSI, en prenant ces 3 exemples.

*Au 15 novembre 2018, cette partie a fait l'objet de deux publications distinctes en langue anglaise dans *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease* et *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie* (la liste des publications est détaillée à la fin de notre travail, en page 131).*

# 1 Matériel et méthodes

## 1.1 Données

Il s'agit d'une cohorte rétrospective, basée sur la réutilisation de la base de données du PMSI de court séjour, décrite plus haute.

### 1.1.1 Évolution temporelle

Pour décrire l'évolution temporelle, nous avons utilisé tous les séjours de patients hospitalisés, des hôpitaux publics et privés (médecine, chirurgie et obstétrique), à l'exclusion des hôpitaux psychiatriques et des soins de suite et réadaptation [357]. Nous avons inclus tous les séjours hospitaliers de 2007 à 2017, à partir de ScanSanté (Agence technique d'information hospitalière ou ATIH).

Les données disponibles sur ScanSanté et utilisées dans notre étude sont les effectifs de diagnostics principaux des RSS (du PMSI) transmis par les établissements aux agences régionales de santé (ARS) et validés par celles-ci [363]. Il n'est pas possible sur cette base de données de revenir à des données individuelles de patients ; toutes les informations sont anonymes [116].

### 1.1.2 Évolution spatiale

Pour décrire l'évolution spatiale des démences, nous avons utilisé les données de la base du PMSI de court séjour mises à notre disposition, de 2008 à 2014, chez les patients de plus de 40 ans. Les diagnostics principaux, reliés et associés significatifs de démences ont été inclus à cette fin.

## 1.2 Critères d'inclusion

Les règles d'encodage de la démence et des maladies apparentées ont été définies en 2006 par l'ATIH [361].

### 1.2.1 Maladie et démence d'Alzheimer

Conformément à ces règles, les séjours hospitaliers ayant l'un des codes suivants comme diagnostic principal ont été inclus entre 2007 et 2017 (codes CIM-10 entre parenthèses) :

- Maladie d'Alzheimer (G30\*, 4 codes) ;
- Démence d'Alzheimer (F00\*, 84 codes).

*Par convention, l'astérisque après les codes signifie que nous tenons compte de tous les sous-codes. Par exemple, pour la maladie d'Alzheimer, G30\* regroupe G300 (maladie d'Alzheimer à début précoce), G301 (maladie d'Alzheimer à début tardif), G308 (autres formes de la maladie d'Alzheimer) et G309 (maladie d'Alzheimer, sans précision).*

En comparaison, nous avons noté le nombre total de troubles dégénératifs du système nerveux (G30\*, G31\*, G32\*, pour la maladie d'Alzheimer et d'autres troubles dégénératifs du système nerveux) et le nombre de total de troubles mentaux organiques (F00\* à F09\*, pour la maladie d'Alzheimer, la démence vasculaire, la démence durant d'autres maladies classées ailleurs, démence non spécifiée, syndrome d'amnésie organique, délire non

provoqué, autres troubles mentaux, troubles de personnalité et comportement organiques, trouble mental organique).

### 1.2.2 Démence vasculaire

Nous avons inclus les séjours de patients hospitalisés ayant l'un des codes CIM-10 suivants comme diagnostic principal :

- Démence vasculaire aiguë (F010\*, 21 codes) ;
- Démence vasculaire par infarctus multiples (F011\*, 21 codes) ;
- Démence vasculaire sous-corticale (F012\*, 21 codes) ;
- Démence vasculaire corticale et sous-corticale mixte (F013\*, 21 codes) ;
- Autre démence vasculaire (F018\*, 21 codes) ;
- Démence vasculaire sans précision (F019\*, 21 codes).

### 1.2.3 Démence liée à la consommation d'alcool

Nous avons inclus les séjours de patients hospitalisés ayant l'un des codes CIM-10 suivants comme diagnostic principal :

- Démence due à l'alcool (F1073)
- Autre désordre cognitif persistant ou d'installation tardive dû à l'alcool (F1074)

*Par convention, nous parlerons de « démence liée à la consommation d'alcool » lorsque nous ferons référence à une entité groupant ces deux diagnostics principaux.*

Afin de s'assurer que la progression de la démence induite par l'alcool était indépendante de la démence liée à l'utilisation d'autres substances psychoactives, nous avons également analysé les codes suivants :

- Démence due aux opioïdes (F1173)
- Démence due au cannabis (F1273)
- Démence due aux sédatifs et aux hypnotiques (F1373)
- Démence due à la cocaïne (F1473)
- Démence due à des stimulants (F1573)
- Démence due aux hallucinogènes (F1673)
- Démence due au tabac (F1773)
- Démence due à des solvants volatils (F1873)
- Démence due à de multiples drogues (F1973)

Pour chaque code, nous avons également inclus F1\*74 pour les autres désordres cognitifs persistants ou d'installation tardive (par exemple F1174 : autre déficience cognitive persistante ou tardive due aux opioïdes).

## 1.3 Analyses statistiques

Nous avons réalisé des statistiques descriptives. Les variables catégorielles ont été rapportées en utilisant le nombre et le pourcentage de cas. Les statistiques ont été calculées avec R version 3.3.2 [364].

Une carte de la France métropolitaine a été établie par diagnostic et par département sur les données de 2008 à 2014, en utilisant le package 'mapproj' sur R [365]. Une zone géographique comprend en moyenne près de 650 000 habitants.

## 2 Résultats

### 2.1 Évolution temporelle

De 2007 à 2017, le nombre total de séjours hospitaliers a augmenté de 23 339 533 séjours à 28 829 970 séjours (+ 23 %).

Le nombre de séjours hospitaliers avec un diagnostic principal de troubles mentaux organiques ou de troubles dégénératifs du système nerveux central est resté globalement stable malgré l'augmentation du nombre total de séjours hospitaliers : 95 377 séjours en 2007 (0,409 % des séjours hospitaliers) et 99 190 séjours en 2017 (0,344 %).

Nous décrivons en Table 8 le total des séjours hospitaliers, le total des séjours avec un diagnostic principal de troubles organiques mentaux ou dégénératifs du SNC et le nombre total de séjours pour les trois types de troubles cognitifs étudiés : maladie et démence d'Alzheimer, démence vasculaire, démence liée à la consommation d'alcool.

*Table 8. Nombre de séjours hospitaliers avec un diagnostic principal de troubles organiques mentaux ou dégénératifs entre 2007 et 2017 en France*

Diagnostic principal	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Nombre total de séjours	23 339 533	23 781 314	24 297 929	24 709 773	25 259 627	25 828 027	26 476 016	27 087 492	27 600 941	28 538 316	28 829 970
Troubles organiques mentaux ou dégénératifs du SNC (G3*, F00*-F09*)	95 377	101 675	99 272	96 845	99 778	99 098	98 061	96 016	97 098	100 620	99 190
Troubles organiques mentaux (F00*-F09*)	70 145	75 685	76 021	78 464	82 176	83 417	83 728	83 079	84 193	87 628	86 421
Maladie d'Alzheimer (G30*)	19 384	19 845	17 190	12 263	11 546	9 326	8 152	7 113	6 978	6 875	6 549
Démence d'Alzheimer (F00*)	26 929	29 263	28 516	29 529	29 824	28 602	26 692	23 984	22 257	21 841	19 307
Démence vasculaire (F01*)	10 204	10 945	10 774	10 712	10 937	11 139	11 241	10 928	11 093	11 509	11 654
Démence liée à la consommation d'alcool (F1073, F1074)	34	116	239	337	426	553	543	688	860	1 387	1 704

### 2.1.1 Maladie ou démence d'Alzheimer

Parmi les hospitalisations pour troubles mentaux organiques ou troubles dégénératifs du système nerveux, la maladie ou la démence d'Alzheimer représentaient 48,6 % en 2007 et 26,1 % en 2017. Sur 11 ans, le nombre de séjours hospitaliers concernant des patients avec un diagnostic principal de maladie ou de démence d'Alzheimer a diminué (respectivement de 66 % et 28 %) : ils représentaient ensemble 46 313 séjours en 2007 (0,198 % des séjours) et 25 856 séjours en 2017 (0,090 % des séjours) (Table 8).

Parallèlement, au cours de la même période, les hospitalisations pour d'autres troubles dégénératifs du système nerveux et pour d'autres troubles mentaux organiques ont augmenté (+ 6 % et + 55 % respectivement) : 49 064 séjours en 2007 (0,210 % des hospitalisations) et 73 334 séjours en 2017 (0,254 % des hospitalisations) (Figure 1).

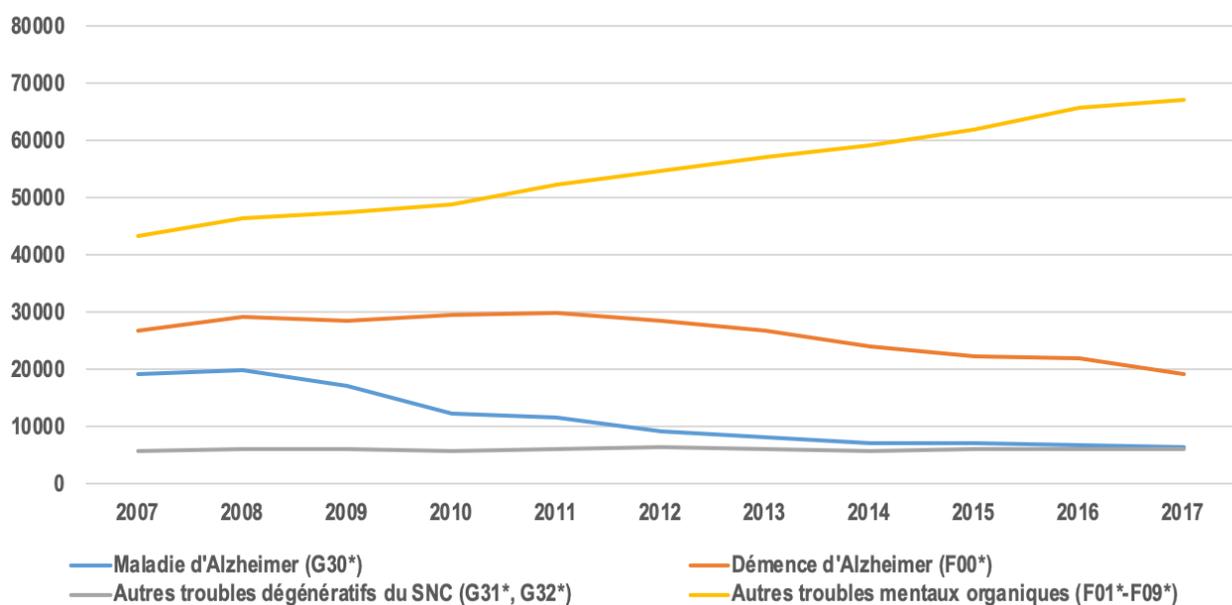


Figure 1. Évolution sur 11 ans des séjours hospitaliers pour maladie ou démence d'Alzheimer par rapport aux autres troubles mentaux organiques ou dégénératifs

### 2.1.2 Démence vasculaire

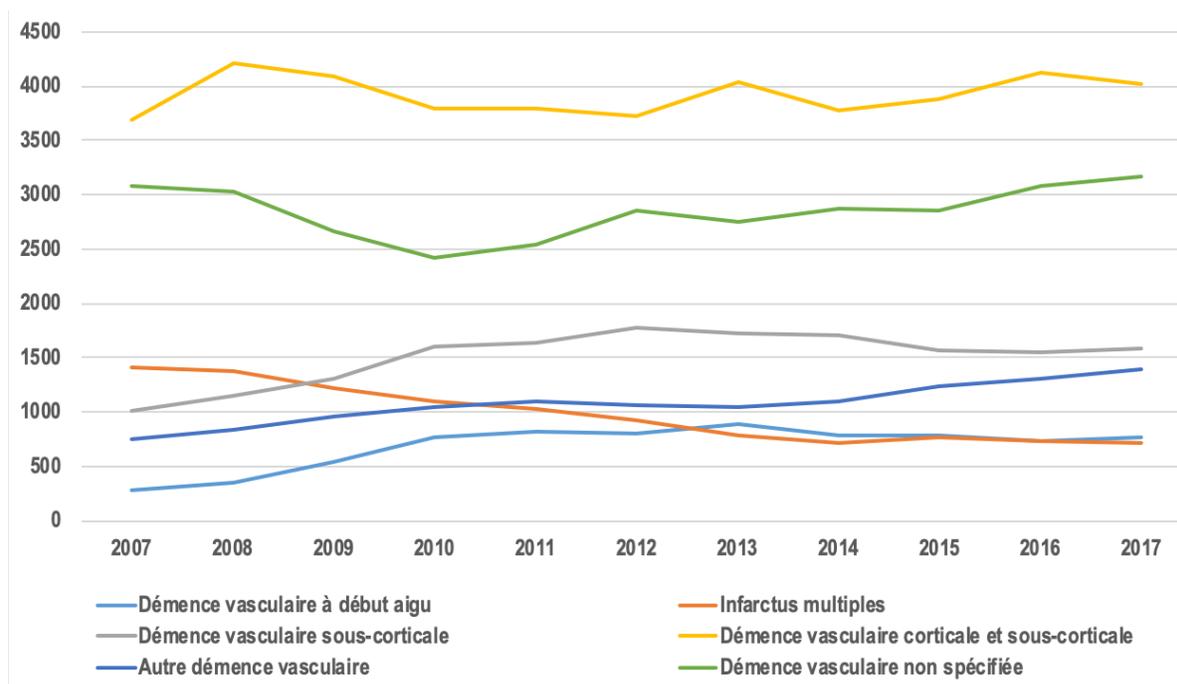
Entre 2007 et 2017, le nombre de séjours hospitaliers avec un diagnostic principal de démence vasculaire est resté stable : 10 204 en 2007 (0,0437 % des hospitalisations) et 11 654 en 2017 (0,0404 % des hospitalisations). Parmi les hospitalisations pour troubles mentaux organiques, la démence vasculaire représentait 14,5 % en 2007 et 13,5 % en 2017.

En 2017, les séjours hospitaliers pour la démence vasculaire mixte représentaient 34,6 % des hospitalisations pour démence vasculaire, ceux pour la démence vasculaire non spécifiée 27,2 %, ceux pour la démence vasculaire sous-corticale 13,6 %, ceux pour autres démences vasculaires 11,9 %, ceux pour démence vasculaire à début aigu 6,6 % et enfin ceux pour infarctus multiples 6,1 % (Table 9).

**Table 9. Nombre de séjours hospitaliers avec un diagnostic principal de démence vasculaire entre 2007 et 2017 en France**

Diagnostic principal de démence vasculaire	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Aiguë	272	342	546	760	827	802	892	785	789	731	773
Infarctus multiples	1 410	1 367	1 226	1 104	1 035	932	791	712	767	734	709
Sous-corticale	1 006	1 155	1 304	1 597	1 635	1 776	1 723	1 701	1 565	1 548	1 584
Corticale et sous-corticale	3 686	4 219	4 090	3 788	3 801	3 719	4 033	3 773	3 882	4 118	4 026
Autre	749	831	953	1 044	1 099	1 057	1 053	1 094	1 237	1 305	1 387
Non spécifiée	3 081	3 031	2 655	2 419	2 540	2 853	2 749	2 863	2 853	3 073	3 175
Total (F01*)	10 204	10 945	10 774	10 712	10 937	11 139	11 241	10 928	11 093	11 509	11 654
Troubles organiques mentaux (F00*-F09*)	70 145	75 685	76 021	78 464	82 176	83 417	83 728	83 079	84 193	87 628	86 421

Entre 2007 et 2017, le nombre d'hospitalisations avec le diagnostic principal d'infarctus multiples a diminué de 50 %, et celui avec le diagnostic principal démence vasculaire mixte a légèrement augmenté (+ 9 %). Le nombre de séjours hospitaliers pour une démence vasculaire à début aigu a augmenté entre 2007 et 2013 (+ 228 %), puis a diminué entre 2013 et 2017 (- 13 %). Le nombre de séjours pour la démence vasculaire sous-corticale a suivi la même tendance : + 77 % jusqu'en 2012, puis - 11 % jusqu'en 2017. Le nombre d'hospitalisations avec le diagnostic principal « autre démence vasculaire » a augmenté sur 11 ans (+ 85 %), tandis que le nombre d'hospitalisations pour « démence vasculaire non spécifiée » est resté stable (+ 3 %) (Figure 2).



**Figure 2. Évolution des séjours hospitaliers par sous-types de démence vasculaire entre 2007 et 2017**

### 2.1.3 Démences liées à la consommation d'alcool

Entre 2007 et 2017, le nombre de séjours hospitaliers ayant un diagnostic principal de démence ou autre trouble cognitif tardif ou persistant liés à la consommation d'alcool est passé de 34 à 1 704. Sur la période 2007-2017, le nombre de séjours hospitaliers ayant pour diagnostic principal une démence ou un trouble cognitive persistant ou tardif liés à la consommation d'autres substances psychoactives est resté compris entre 1 séjour (2007) et 23 séjours (2014) (Table 10).

*Table 10. Nombre de séjours hospitaliers avec un diagnostic principal de démence et trouble cognitif tardif ou persistant dû à l'utilisation de substances psychoactives entre 2007 et 2017 en France*

Diagnostic principal		2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Alcool	Démence	20	95	194	265	337	432	423	413	478	463	457
	Autre trouble cognitif tardif ou persistant	14	21	45	72	89	121	120	275	382	924	1 247
	Sous-total	34	116	239	337	426	553	543	688	860	1 387	1 704
Opioïdes	Sous-total	0	0	1	1	4	2	1	4	1	1	0
Cannabis		0	0	0	0	1	0	1	2	0	0	1
Sédatifs et hypnotiques		1	5	1	3	4	9	7	7	5	1	5
Cocaïne		0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
Stimulants		0	0	0	0	0	1	2	2	0	0	0
Hallucinogènes		0	0	0	1	1	0	0	2	0	1	0
Tabac		0	0	0	1	2	0	0	1	0	0	0
Solvants volatils		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Drogues multiples		0	1	1	0	4	2	1	5	3	2	5

De 2007 à 2012, le nombre de séjours hospitaliers avec un diagnostic principal de démence due à l'alcool est passé de 20 à 432, puis a stagné jusqu'en 2017. A partir de 2013, le nombre annuel de séjours hospitaliers avec un diagnostic principal d'autre trouble cognitif tardif ou persistant dû à l'alcool a été multiplié par 10 en 4 ans (de 120 à 1 247), avec une augmentation soudaine après 2015 (Figure 3).

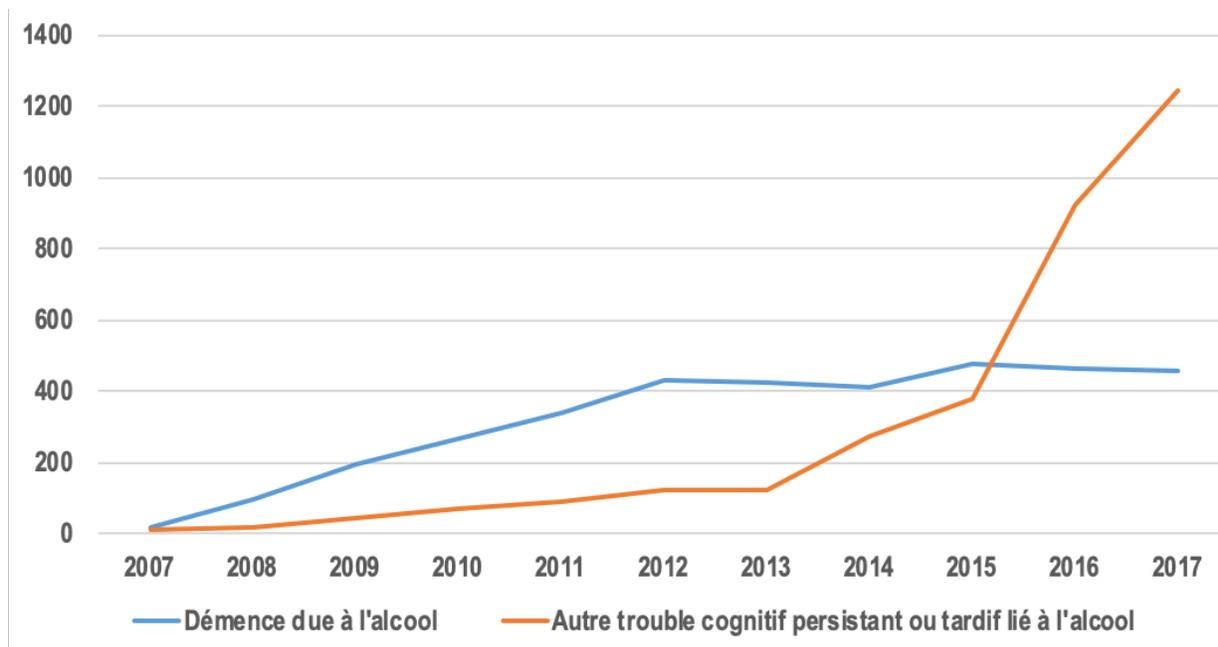


Figure 3. Évolution des séjours hospitaliers pour démence ou autre trouble cognitif persistant ou tardif dû à l'alcool entre 2007 et 2017

## 2.2 Évolution spatiale

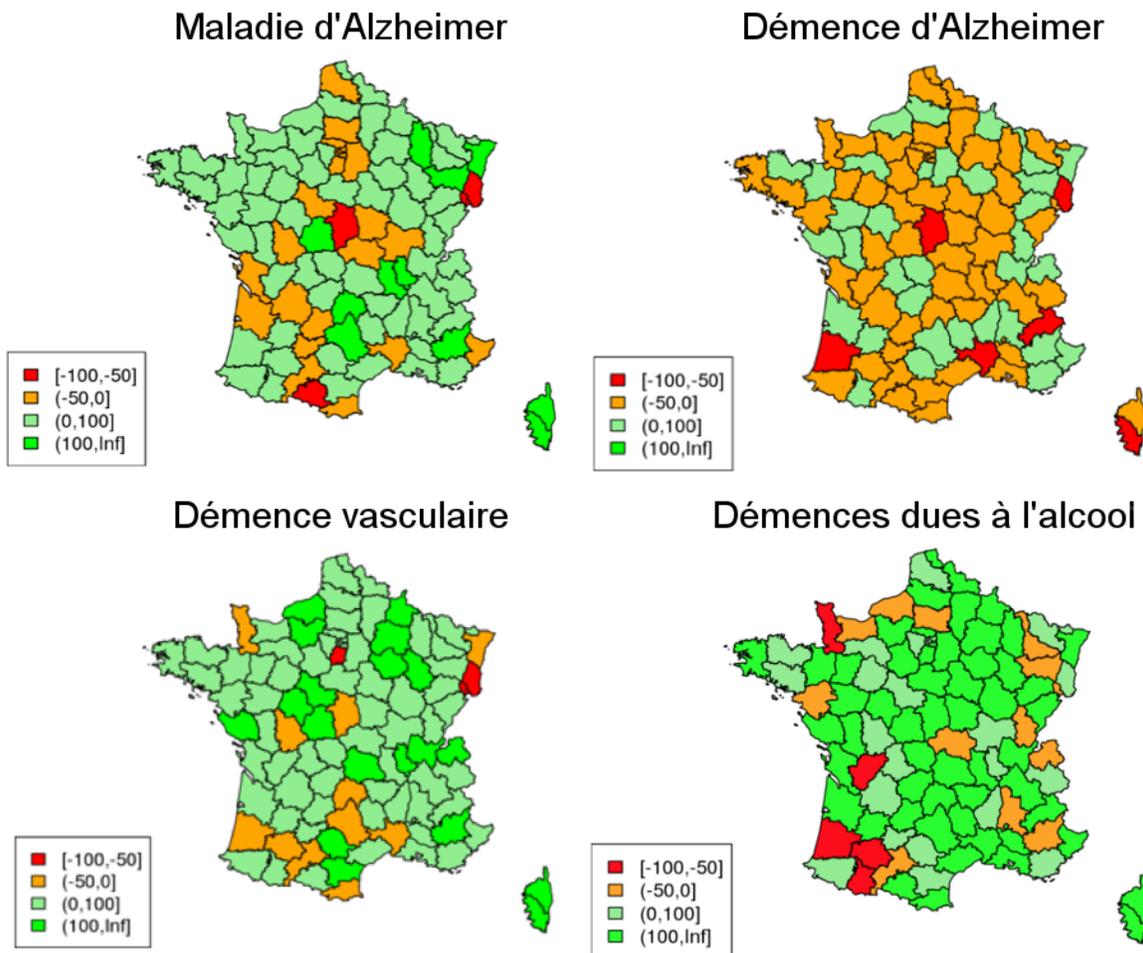
Le nombre de séjours hospitaliers avec démence ou maladies apparentées a évolué de manière homogène sur l'ensemble du territoire français entre 2008 et 2014 : diminution du nombre de séjours pour maladie ou démence d'Alzheimer, stabilité du nombre de séjours pour démence vasculaire, augmentation des séjours pour démences liées à la consommation d'alcool.

Nous présentons en Figure 4 l'évolution (en pourcentage) du rapport suivant :

$$\frac{\text{Taux de séjours hospitaliers avec le diagnostic X en 2008}}{\text{Taux de séjours hospitaliers avec le diagnostic X en 2014}}$$

(X étant la maladie d'Alzheimer, la démence d'Alzheimer, la démence vasculaire ou les démences liées à la consommation d'alcool).

(X étant la maladie d'Alzheimer, la démence d'Alzheimer, la démence vasculaire ou les démences liées à la consommation d'alcool).



**Figure 4. Évolution spatiale des taux de séjours hospitaliers avec les codages de maladie d'Alzheimer, démence d'Alzheimer, démence vasculaire ou démences dues à l'alcool entre 2008 et 2014 en France**

*Par exemple, un département en rouge signifie que le taux de séjours hospitaliers pour le diagnostic noté (sur l'ensemble des séjours chez les patients de plus de 40 ans) y a diminué de 50 à 100 % entre 2008 et 2014.*

### 3 Conclusion

Ces résultats seront discutés de manière intégrative dans la discussion générale de la thèse, en page 112.

Nos résultats montrent donc :

- une diminution des séjours hospitaliers avec un diagnostic principal de maladie ou démence d'Alzheimer, avec un glissement vers d'autres troubles mentaux organiques ;
- une stabilité des séjours hospitaliers avec un diagnostic principal de démence vasculaire, mais avec une modification des sous-diagnostic (diminution des

diagnostics principaux d'infarctus multiples et augmentation de tous les autres sous-types) ;

- une augmentation importante des séjours hospitaliers avec un diagnostic principal de démence ou autre trouble cognitif persistant ou tardif lié à la consommation d'alcool ;
- une évolution homogène sur l'ensemble du territoire français.

Nos résultats pour les 3 types de démence explorées (maladie ou démence d'Alzheimer, démence vasculaire, démence due à l'alcool) semblent en faveur d'un codage respectueux des évolutions de la littérature, avec une stabilisation pour les deux premiers types à partir de 2013. Cela est rassurant pour les futures études menées dans la base nationale du PMSI de court séjour.

Afin de mieux identifier les démences, une autre piste est de cibler les populations à risque. Pour cela, nous avons besoin de connaître les facteurs associés à l'apparition d'une démence. **Ce sera l'objet de nos travaux suivants, centrés sur les facteurs associés à la maladie ou à la démence d'Alzheimer.**

## Partie 2 – Les facteurs associés modifiables de maladie et démence d'Alzheimer : synthèse des revues de la littérature

En janvier 2018, 80 552 articles étaient recensés sur le sujet sur le moteur de recherche PubMed dont 16 529 revues de littérature (mot-clé MeSH « *Alzheimer* ») (Figure 5).

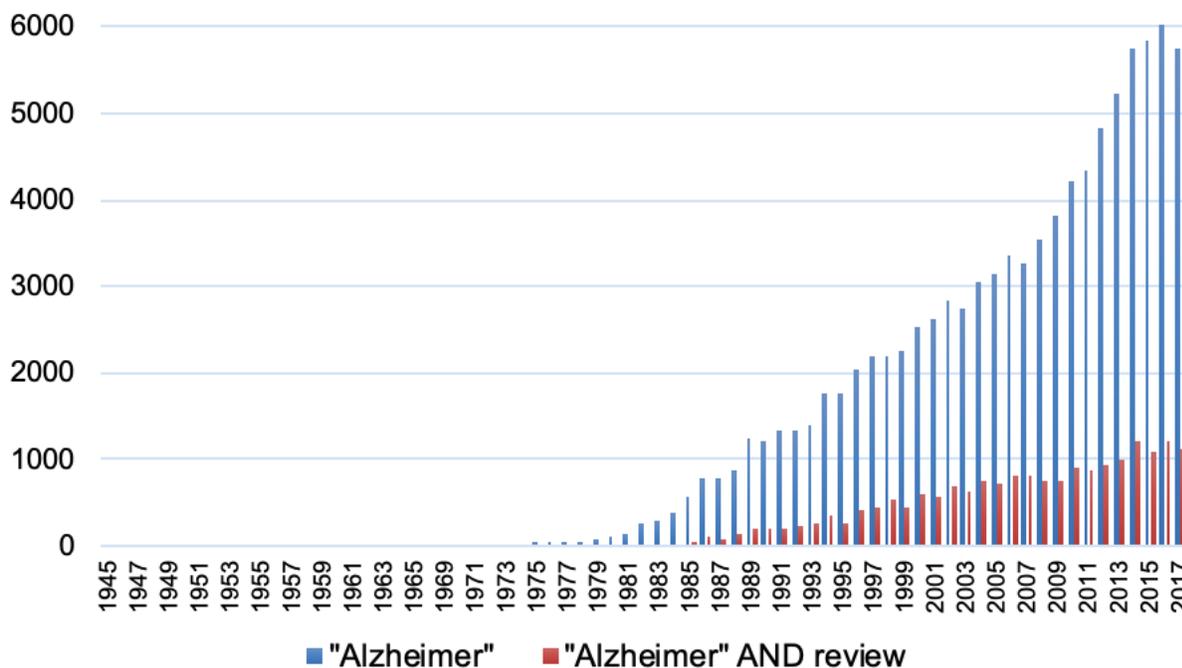


Figure 5. Évolution du nombre d'articles et de revues sur la maladie d'Alzheimer sur MEDLINE (PubMed)

Du fait du grand nombre d'articles, ces revues de littérature sont centrées sur des classes de facteurs de risque (génétique, environnementaux, infectieux, etc.). Le principal facteur de risque est l'âge ; certains facteurs héréditaires sont connus, notamment le gène de l'apolipoprotéine E  $\epsilon$ 4 et celui de la préséniline S1 ou S2 [366,367]. A côté de ces facteurs associés non modifiables (dont une synthèse non exhaustive est présentée page 37) sont décrits de nombreux facteurs associés modifiables.

Le but de ce premier travail était de faire un état des connaissances concernant les facteurs associés à la maladie d'Alzheimer, afin de fournir une synthèse récente des revues de littérature et méta-analyses existantes sur le sujet.

Cette partie a été publiée dans *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*.

## 1 Matériel et méthodes

Cette synthèse des revues de littérature et méta-analyses a été effectuée sur la base de données MEDLINE, à l'aide du moteur de recherche PubMed avec l'équation : "*Alzheimer disease*"[MeSH] AND "*risk factor*" [All Fields] AND (*Meta-Analysis* [ptyp] OR *Review* [ptyp]). La recherche a été réalisée en février 2017 et contrôlée en novembre 2017.

Les critères d'inclusion étaient une revue de littérature ou une méta-analyse d'articles épidémiologiques. Il n'y avait pas de limite de temps pour les revues et méta-analyses incluses.

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- Revues narratives de la littérature ;
- Revues de la littérature ne détaillant pas les populations étudiées ;
- Revues de la littérature concernant la physiopathologie ;
- Revues de la littérature concernant des modèles animaux ;
- Revues de la littérature non accessibles dans leur intégralité ;
- Revues de la littérature publiées dans une langue autre que le français ou l'anglais.

Nous avons réalisé deux recherches supplémentaires : une sur le site *UpToDate*<sup>®</sup>, une sur le moteur de recherche de la littérature scientifique de santé française (LiSSa). Nous avons ajouté les revues de littérature non indexées sur MEDLINE ou non retrouvées par notre équation de recherche. Lorsque la même association a fait l'objet de plusieurs revues de littérature, nous avons exclu les moins complètes (généralement les plus anciennes).

Pour mémoire, les revues concernant les troubles cognitifs, le déclin cognitif ou les démences de toute cause ont été exclues, et ont fait l'objet d'une présentation préalable en Table 2 (en page 40).

## 2 Résultats

Nous avons recensé 668 revues de littérature sur MEDLINE, dont 86 concernaient les facteurs associés aux démences et 27 concernaient spécifiquement la maladie ou démence d'Alzheimer. Nous avons inclus 5 articles avec des recherches supplémentaires (*UpToDate*<sup>®</sup> et LiSSa). Les revues systématiques et les méta-analyses incluses sont résumées dans la Table 11. Les résultats de ces revues sont détaillés dans le texte plus bas.

**Table 11. Synthèse des revues de littérature et méta-analyses incluses dans notre étude**

Facteur étudié	Titre	Auteurs	Type	Nombre d'études	Années d'inclusion	Nombre de patients	Principaux résultats
Acides gras insaturés	$\omega$ -3 Fatty Acids in the Prevention of Cognitive Decline in Humans	Cederholm, 2013 [368]	Revue	NC	NC	NC	Les résultats sont divergents mais la majorité des publications notent une association entre la consommation d'acides gras insaturés $\omega$ -3 (particulièrement par consommation de poissons) et la réduction du risque de démence dont la maladie d'Alzheimer
Activité physique	The Projected Effect of Risk Factor Reduction on Alzheimer's Disease Prevalence	Barnes, 2011 [369]	Revue	16 cohortes 24 études transversales	2005 – 2011	167 016	La revue associe la faible activité physique et la démence
Aluminium	Aluminium as a risk factor in Alzheimer's disease, with emphasis on drinking water	Flaten, 2001 [370]	Revue	13 études transversales	NC	NC	Possible association entre maladie d'Alzheimer et aluminium dans l'eau potable
Aluminium (anti-acides)	Brief Report: Meta-analysis of Antacid Use and Alzheimer's Disease	Virk, 2015 [371]	Méta-analyse	2 cohortes 7 études cas-témoins	Jusqu'en janvier 2015	6 310 (842 en cohortes, 5 468 en études cas-témoins)	Pas d'association entre aluminium et risque de maladie d'Alzheimer : OR pour les études cas-témoins = 1,0 ; IC <sub>95%</sub> [0,8 ; 1,2] ; OR pour les cohortes = 0,8 ; IC <sub>95%</sub> [0,4 ; 1,8]
Anesthésie générale	Exposure to general anesthesia and risk of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis	Seitz, 2011 [372]	Méta-analyse	15 études cas-témoins	NC	7 013	Pas d'association entre anesthésie générale et maladie d'Alzheimer : OR ajusté = 1,05 ; IC <sub>95%</sub> [0,93 ; 1,19]
Dépression	Depression: A shared risk factor for cardiovascular and Alzheimer disease	Wint, 2011 [373]	Revue	NC	2010	NC	Toutes les études incluses ont montré une association entre dépression et risque accru de maladie

Dépression	Amyloid-beta and depression in healthy older adults: a systematic review	Harrington, 2015 [374]	Revue	19 études transversales	2006 - 2014	NC	Quinze des 19 études transversales (79 %) ont trouvé une diminution significative des niveaux d'Aβ <sub>42</sub> et une augmentation du ratio Aβ <sub>40:42</sub> chez les patients déprimés
Dépression	Depression and Risk for Alzheimer Disease: Systematic Review, Meta-analysis, and Metaregression Analysis	Ownby, 2006 [375]	Méta-analyse	6 cohortes 5 cohortes rétrospectives 9 études cas-témoins	NC	102 172	Association entre dépression et maladie d'Alzheimer dans les cohortes : OR = 1,90 ; IC <sub>95%</sub> [1,55 ; 2,33] ; et dans les études transversales avec OR = 2,03 ; IC <sub>95%</sub> [1,73 ; 2,38]
Diabète de type 2	Facteurs de risque vasculaire et risque de maladie d'Alzheimer : revue d'études épidémiologiques	Cowppli-Bony, 2006 [376]	Revue	11 cohortes	NC	34 664	Sept des 11 cohortes (64 %) associaient diabète et risque de maladie d'Alzheimer
Diabète de type 2	An updated meta-analysis of cohort studies: Diabetes and risk of Alzheimer's disease	Zhang, 2017 [377]	Méta-analyse	17 cohortes	Jusque mai 2016	1 746 777	Association entre diabète et maladie d'Alzheimer : RR = 1,53 ; IC <sub>95%</sub> [1,42 ; 1,63]. L'association est supérieure dans les populations orientales avec RR = 1,62 ; IC <sub>95%</sub> [1,49 ; 1,75] par rapport aux populations occidentales : RR = 1,36 ; IC <sub>95%</sub> [1,18 ; 1,53]
Diabète de type 2	The Projected Effect of Risk Factor Reduction on Alzheimer's Disease Prevalence	Barnes, 2011 [369]	2 méta-analyses	8 et 9 cohortes (6 doublons) 5 essais cliniques	2005 – 2011	NC	Dans la première méta-analyse, 2 des 8 cohortes (25 %) associaient maladie d'Alzheimer et diabète. Dans la deuxième, 4 des 9 cohortes (44 %) associaient démence (toute cause) et maladie d'Alzheimer
Diabète de type 2	Type 2 Diabetes as a Risk Factor for Alzheimer's Disease: The Confounders, Interactions, and Neuropathology Associated With This Relationship	Vagelatos, 2013 [378]	Méta-analyse	15 cohortes	1946 – 2013	NC	Association entre diabète et maladie d'Alzheimer avec RR = 1,57 ; IC <sub>95%</sub> [1,41 ; 1,75]

Exposition à des champs magnétiques	Magnetic field exposure and neurodegenerative diseases – recent epidemiological studies	Hug, 2006 [379]	Revue	3 cohortes 1 cohorte rétrospective 4 études cas-témoins	Janvier 2000 - Juillet 2005	5 566 595 (5 562 429 dans des cohortes, 4 166 dans des études cas-témoins)	Cinq des 8 études (63 %) ont associé exposition à des champs magnétiques et déclin cognitif
Faible niveau éducationnel	The Projected Effect of Risk Factor Reduction on Alzheimer's Disease Prevalence	Barnes, 2011 [369]	2 revues	Première : 22 cohortes Seconde : 13 cohortes et 6 études cas-témoins	2005-2011	21 456	Le risque de démence et maladie d'Alzheimer est augmenté en cas de faible niveau éducationnel
Hyper-cholestérolémie	Cholesterol as a risk factor for Alzheimer's disease – epidemiological evidence	Kivipelto, 2006 [380]	Revue	12 cohortes	1985 - 2005	NC	Quatre des 5 cohortes (80 %) ont associé hypercholestérolémie à mi-vie et maladie d'Alzheimer. Il n'y avait pas d'association claire entre hypercholestérolémie tardive et maladie d'Alzheimer dans 7 cohortes.
Hyper-cholestérolémie	Facteurs de risque vasculaire et risque de maladie d'Alzheimer : revue d'études épidémiologiques	Cowppli-Bony, 2006 [376]	Revue	5 cohortes	NC	4 419	Deux des 5 cohortes (40 %) ont associé hypercholestérolémie et maladie d'Alzheimer, avec des effets opposés
Hyper-homocystéinémie	Homocysteine and Alzheimer's disease	Morris, 2003 [381]	Revue	2 cohortes 4 études cas-témoins	NC	1 615 (1 049 dans les cohortes, 566 dans les études cas-témoins)	Les 2 cohortes (100 %) et 3 des 4 études cas-témoins (75 %) ont associé hyperhomocystéinémie et maladie d'Alzheimer
Hyper-homocystéinémie	Is High Homocysteine Level a Risk Factor for Cognitive Decline in Elderly? A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression	Ho, 2011 [382]	Revue	4 cohortes 13 études transversales	NC	6 122	Les patients avec une maladie d'Alzheimer et une démence vasculaire avaient une homocystéinémie plus élevée

Hyper-homocystéinémie	Homocysteine and Alzheimer's Disease: Evidence for a Causal Link from Mendelian Randomization	Hu, 2016 [383]	Méta-analyse	34 études cas-témoins	Jusqu'à septembre 2015	9 397	L'hyperhomocystéinémie était associée à la maladie d'Alzheimer : OR = 3,37 ; IC <sub>95%</sub> [1,90 ; 5,95]
Hypertension	Facteurs de risque vasculaire et risque de maladie d'Alzheimer : revue d'études épidémiologiques	Cowppli-Bony, 2006 [376]	Revue	4 cohortes	NC	7 357	Une des 4 cohortes (25 %) ont associé hypertension systolique et maladie d'Alzheimer ; 3 des 4 cohortes (75 %) ont associé hypertension diastolique et maladie d'Alzheimer
Hypertension	The Projected Effect of Risk Factor Reduction on Alzheimer's Disease Prevalence	Barnes, 2011 [369]	Méta-analyse	13 études	2005-2011	15 936	L'hypertension à mi-vie était associée à la maladie d'Alzheimer : OR = 1,61 ; IC <sub>95%</sub> [1,16 ; 2,24]. Il n'y avait pas de lien significatif avec l'hypertension « late-life » dans 8 des 13 études (62 %)
Infection à <i>Chlamydia pneumoniae</i>	Alzheimer's disease and infection: Do infectious agents contribute to progression of Alzheimer's disease?	Honjo, 2009 [384]	Revue	2 cohortes 3 études cas-témoins	NC	146	Possible association entre infection à <i>C. pneumoniae</i> et maladie d'Alzheimer
Infection à <i>Helicobacter pylori</i>	Sur la piste infectieuse de la maladie d'Alzheimer... <i>Helicobacter pylori</i> ?	Roubaud Baudron, 2016 [385]	Revue	4 cohortes 2 études cas-témoins	NC	≈ 89 000	Une association est possible entre <i>H. pylori</i> et maladie d'Alzheimer
Infection à <i>Helicobacter pylori</i>	Alzheimer's disease and infection: Do infectious agents contribute to progression of Alzheimer's disease?	Honjo, 2009 [384]	Revue	1 cohorte 1 étude cas-témoin	NC	110	Une association est possible entre <i>H. pylori</i> et maladie d'Alzheimer
Infection à HHV6	Alzheimer's disease and infection: Do infectious agents contribute to progression of Alzheimer's disease?	Honjo, 2009 [384]	Revue	2 études cas-témoins	NC	125	HHV-6 ne semble pas un facteur de risque indépendant de maladie d'Alzheimer

Infection à HSV1	Alzheimer's disease and infection: Do infectious agents contribute to progression of Alzheimer's disease?	Honjo, 2009 [384]	Revue	12 études cas-témoins	NC	689	Aucune des 12 études n'a associé HSV1 et maladie d'Alzheimer
Insuffisance cardiaque	Structural brain alterations in heart failure: a review of the literature and implications for risk of Alzheimer's disease	Alosco, 2015 [386]	Revue	9 études cas-témoins	NC	592	Chez les patients avec une insuffisance cardiaque, il y a une augmentation des dommages cérébraux, notamment dans le lobe temporal, une plus grande atrophie du système limbique, comme dans la maladie d'Alzheimer
Magnésium	Magnesium Status in Alzheimer's Disease: A Systematic Review	Veronese, 2016 [387]	Revue	13 études cas-témoins	Jusque mai 2015	1 066	Légère association entre maladie d'Alzheimer et une magnésémie plus basse : différence moyenne de -0,35 g/l ; IC <sub>95%</sub> [-0.65 ; -0.04]
Manganèse	Association of Serum Manganese Levels with Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis	Du, 2017 [388]	Revue	17 études cas-témoins	NC	2 090	Une association est possible entre manganèse et maladie d'Alzheimer
Metformine	Antidiabetic Drugs and Their Potential Role in Treating Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease	Alagiakrishnan, 2013 [389]	Revue	1 cohorte 1 étude cas-témoin	Jusqu'en octobre 2013	NC	Les résultats sont divergents. Les cohortes trouvent une association « protectrice » : HR = 0,76 ; IC <sub>95%</sub> [0,58 ; 0,98], tandis que les études cas-témoins trouvent une association « à risque » : OR = 1,71 ; IC <sub>95%</sub> [1,12 ; 2,60]
Obésité	The Projected Effect of Risk Factor Reduction on Alzheimer's Disease Prevalence	Barnes, 2011 [369]	Méta-analyse	10 cohortes	2005-2011	NC	Association entre obésité et maladie d'Alzheimer : RR = 1,59 ; IC <sub>95%</sub> [1,02 ; 2,48]

Obésité / Maigreur (IMC)	Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease: evidence from epidemiological studies	Tolppanen, 2012 [390]	2 méta-analyses	NC	NC	NC	Un IMC inférieur à 18,5 ou un IMC > 30 entre 45 et 64 ans (mi-vie) a été associé avec un risque accru de maladie d'Alzheimer. L'IMC « late-life » n'a pas été associé avec ce risque
Régime	Alzheimer's disease and diet: a systematic review	Yusufov, 2017 [391]	Revue	46 cohortes 9 études transversales 6 études cas-témoins 3 cohortes rétrospectives 1 essai clinique	1995-2015	132 491	Cinquante des 64 études (78 %) associaient un régime particulier et un risque diminué de maladie d'Alzheimer : 10 des 12 (83 %) sur le régime méditerranéen, 1 des 4 (25 %) pour le bêta-carotène, 7 des 9 (78 %) sur la vitamine E, 4 des 5 études (80 %) sur la vitamine B9
Statines	Statins: drugs for Alzheimer's disease?	Eckert, 2005 [392]	Revue	6 études transversales 3 études cas-témoins 3 essais cliniques	NC	59 768 dans les études rétrospectives, 308 dans les études prospectives	Les études rétrospectives ont montré une diminution significative du risque de maladie d'Alzheimer en cas de prise de statine. L'effet n'était pas retrouvé dans les études prospectives.
Statines	Can statin therapy really reduce the risk of Alzheimer's disease and slow its progression?	Miida, 2005 [393]	Revue	3 cohortes 3 études transversales 1 étude cas-témoin 8 essais cliniques	NC	104 745 (9 835 dans les cohortes et études cas-témoin, 66 993 dans les études transversales, 27 917 dans les essais cliniques)	Trois des 4 cohortes ou études cas-témoins (75 %) n'ont pas associé statine et maladie d'Alzheimer. Les 3 études transversales (100 %) ont associé statine et risque réduit de maladie d'Alzheimer. Dans les essais cliniques, il n'y avait pas d'association entre statine et maladie d'Alzheimer.

Tabagisme	The Projected Effect of Risk Factor Reduction on Alzheimer's Disease Prevalence	Barnes, 2011 [369]	3 méta-analyses	19, 23 and 17 études	2005-2011	NC	Tabagisme actif contre absence de tabagisme : RR = 1,79 ; IC <sub>95%</sub> [1,43 ; 2,23] ; tabagisme actif contre tabagisme sevré : RR = 1,70 ; IC <sub>95%</sub> [1,25 ; 2,31] Dans les 2 autres méta-analyses, le tabagisme actif versus absence de tabagisme était également associé : RR = 1,59 ; IC <sub>95%</sub> [1,15 ; 2,20] et RR = 1,45 ; IC <sub>95%</sub> [1,16 ; 1,80]
Tabagisme	Smoking as a risk factor for Alzheimer's disease: contrasting evidence from a systematic review of case-control and cohort studies	Almeida, 2002 [394]	Revue	8 cohortes 21 études cas-témoins	1966 – 2000	49 208 (43 885 dans les cohortes et 5 323 dans les études cas-témoins)	Une association est possible entre tabagisme et maladie d'Alzheimer
Testostéronémie	Low Testosterone Level and Risk of Alzheimer's Disease in the Elderly Men: a Systematic Review and Meta-Analysis	Lv, 2015 [395]	Méta-analyse	7 cohortes	Jusqu'à mars 2015	5 251	Un bas niveau de testostérone a été associé à une maladie d'Alzheimer : RR = 1.48 ; IC <sub>95%</sub> [1,12 ; 1,96]
Traumatisme crânien	Head Injury as a Risk Factor for Dementia and Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of 32 Observational Studies	Li, 2017 [396]	Méta-analyse	11 cohortes 21 études cas-témoins	Janvier 1990 - Mars 2015	2 013 197	Association entre traumatisme crânien et maladie et démence d'Alzheimer : RR = 1,51 ; IC <sub>95%</sub> [1,26 ; 1,80]
Traumatisme crânien avec perte de connaissance	Head injury as a risk factor for Alzheimer's disease: the evidence 10 years on; a partial replication	Fleminger, 2003 [397]	Méta-analyse	15 études cas-témoins	1966 - 2006	4 639	Association entre traumatisme crânien avec perte de connaissance et maladie d'Alzheimer : OR = 1,58 ; IC <sub>95%</sub> [1,21 ; 2,06]. L'association est retrouvée chez les hommes : OR = 2,29 ; IC <sub>95%</sub> [1,47 ; 3,57] mais pas chez les femmes : OR = 0,91 ; IC <sub>95%</sub> [0,56 ; 1,47]

Tremblement essentiel	Association between Essential Tremor and Other Neurodegenerative Diseases: What Is the Epidemiological Evidence?	LaRoia, 2011 [398]	Revue	6 études	1966 - mars 2011	NC	Les six études présentées (100 %) associaient tremblement essentiel et maladie d'Alzheimer
Troubles auditifs	Hearing impairment and risk of Alzheimer's disease: a meta-analysis of prospective cohort studies	Zheng , 2017 [399]	Méta-analyse	4 cohortes	Jusqu'à janvier 2016	7 461	Association entre trouble auditif et maladie d'Alzheimer : RR = 2,82 ; IC <sub>95%</sub> [1,47 ; 5,42]
Troubles auditifs	Age-related hearing impairment a risk factor and frailty marker for dementia and Alzheimer's disease	Panza, 2015 [400]	Revue	8 cohortes 6 études transversales 1 essai clinique (atteinte périphérique) 5 cohortes (atteinte centrale)	1991 – 2013	NC (> 10 000 pour l'atteinte périphérique, > 1 000 pour l'atteinte centrale)	La perte d'audition périphérique a été associée à une accélération du déclin cognitif dans 14 des 15 études (93 %) à 2 et 8 ans. L'atteinte centrale a également été associée à une accélération du déclin cognitif dans 4 des 5 études (80 %) à 5 ans
Vitamine E	Vitamin E for Alzheimer's dementia and mild cognitive impairment	Farina, 2017 [401]	Revue	3 essais cliniques (1 seul analysé)	Jusqu'en avril 2016	304	La vitamine E ne réduit pas le risque de maladie d'Alzheimer dans une population avec des troubles cognitifs
Zinc	Zinc diet and Alzheimer's disease: a systematic review	Loef, 2012 [402]	Revue	2 revues, 13 essais cliniques, 4 cohortes, 2 études transversales 15 études cas-témoins 17 études anatomo-pathologiques, 4 études non contrôlées	Jusqu'en avril 2011	NC	Pas de preuve concluante pour permettre de recommander la prise de zinc pour prévenir la maladie d'Alzheimer

NC : Non connu

## 2.1 Facteurs vasculaires et maladies cardiaques

Plusieurs revues ont établi un lien entre l'hypertension artérielle à différents stades de la vie et un risque accru de maladie d'Alzheimer [369,403–406].

Une revue systématique a résumé les résultats d'études observationnelles et d'essais cliniques randomisés concernant le lien entre **hypertension artérielle** et fonction cognitive [405]. En ce qui concerne l'hypertension « tardive », sept études longitudinales ont signalé une association avec la maladie d'Alzheimer ; trois études longitudinales et deux études transversales n'ont trouvé aucune association ; cinq études transversales ont signalé une association inverse (potentiellement protectrice) [405]. Concernant l'hypertension « à mi-vie », une association avec la maladie d'Alzheimer a été signalée dans quatre des cinq études longitudinales [405].

Barnes et Yaffe ont associé l'hypertension artérielle « à mi-vie » et la maladie d'Alzheimer avec un OR = 1,61 (IC<sub>95%</sub> [1,16 ; 2,24]). L'hypertension artérielle « tardive » n'était pas associée à un risque accru de maladie d'Alzheimer dans 8 des 13 études incluses [407]. Dans une autre revue, les patients présentant le coefficient de variation de la tension artérielle le plus élevé étaient plus susceptibles de présenter un risque accru de déficience cognitive ou de démence (toute cause) [403]. En 2006, une autre étude a mis en évidence un lien entre une faible tension artérielle diastolique (entre 65 et 80 mmHg) et un risque accru de maladie d'Alzheimer [404].

L'**insuffisance cardiaque** est associée à une augmentation des lésions cérébrales radiologiques, en particulier dans le système limbique (qui comprend l'hippocampe), semblable aux lésions objectives chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer [408]. Une méta-analyse a associé l'**hyperhomocystéinémie** (supérieure à 15 µmol/L) et la maladie d'Alzheimer : OR = 3,37 (IC<sub>95%</sub> [1,90 ; 5,95]) [409]. Cette association est suggérée dans d'autres revues [171,410]. Le lien entre la carence en vitamines B9 ou B12 et l'hyperhomocystéinémie est connu, ce qui pourrait constituer un biais de confusion. Kivipelto et al. ont associé le risque de maladie d'Alzheimer et d'**hypercholestérolémie** « à mi-vie », mais pas en « vie tardive » [411]. Dans une autre revue, cinq études prospectives ont été étudiées : trois ont montré une association significative entre la maladie d'Alzheimer et l'hypercholestérolémie ; une étude n'a montré aucune association significative ; une étude a montré un effet protecteur avec un RR estimé à 0,4 (IC<sub>95%</sub> [0,2 ; 0,8]) [404].

Dans l'étude de Miida et al., les études transversales incluses ont montré une diminution significative du risque de maladie d'Alzheimer chez les patients consommant des **statines** ; mais trois études prospectives sur quatre n'ont pas montré une diminution significative du risque de maladie d'Alzheimer, tout comme les huit essais cliniques comparatifs et randomisés [412].

## 2.2 Habitus et facteurs environnementaux

En 2011, Barnes et Yaffe ont conclu à un lien entre l'**inactivité physique** et le risque accru de maladie d'Alzheimer dans les diverses études et méta-analyses incluses dans leur étude [369]. Wheeler et al. suggèrent que la réduction et le remplacement du comportement sédentaire par une activité physique intermittente d'intensité légère peuvent protéger contre le déclin cognitif en réduisant la variabilité glycémique [413].

En 2002, une revue de littérature a associé le **tabagisme** avec un sur-risque de maladie d'Alzheimer [394]. Trois méta-analyses confirmaient une association statistiquement significative en 2011 avec un RR compris entre 1,45 et 1,70 [369].

En 2009, Anstey et al. ont publié une méta-analyse de 15 cohortes dont les résultats suggèrent que la consommation d'**alcool** est associée à un risque réduit de maladie d'Alzheimer : RR = 0,66 (IC<sub>95%</sub> [0,47 ; 0,94]) [94]. Des facteurs de confusion sont possibles, en particulier en raison des comorbidités liées à l'alcool.

Plusieurs revues de littérature ont mis en évidence un lien possible entre les troubles cognitifs, notamment la maladie d'Alzheimer, et l'exposition à des **champs électromagnétiques de très basse fréquence**, notamment dans un contexte professionnel (électricien, électronicien, soudeur, etc.) [414–416]. La dernière méta-analyse de 20 études a mis en évidence les nombreux biais (notamment de publication) et l'hétérogénéité des populations comparées, sans relation dose-réponse. Les auteurs ont suggéré un risque plus élevé pour les conducteurs de trains (RR = 2,94 ; IC<sub>95%</sub> [1,15 ; 7,51]) que pour les soudeurs (RR = 1,54 ; IC<sub>95%</sub> [1,00 ; 2,38]) ou les électriciens (RR = 1,18 ; IC<sub>95%</sub> [1,01 ; 1,37]) [417].

**L'utilisation régulière d'antiacides** (contenant de l'aluminium) n'est pas associée à un risque accru de maladie d'Alzheimer : une méta-analyse a estimé pour les études cas-témoins un OR à 1,0 (IC<sub>95%</sub> [0,8 ; 1,2]) et pour les études prospectives un OR à 0,8 (IC<sub>95%</sub> [0,4 ; 1,8]) [418]. Une revue a mis en évidence une relation possible entre l'aluminium dans l'eau potable et la maladie d'Alzheimer, mais a relevé plusieurs faiblesses importantes dans les études [419].

### 2.3 Facteurs alimentaires et nutriments

Une revue de 57 études a conclu à l'absence de preuve concluante pour recommander l'utilisation préventive du **zinc** dans la maladie d'Alzheimer [420].

Une diminution des concentrations plasmatiques de **manganèse** pourrait être associée à un risque accru de maladie d'Alzheimer [421].

Dans une revue, le magnésium sérique n'était pas associé à la maladie d'Alzheimer, mais **un taux de magnésium plus faible dans le liquide céphalorachidien** augmentait le risque de maladie d'Alzheimer [422].

Une méta-analyse combinée de 3 méta-analyses a estimé un HR = 0,92 (IC<sub>95%</sub> [0,88 ; 0,97]) en faveur d'une relation inverse (protectrice) entre le régime méditerranéen et le risque de démence [423]. En 2017, Yusuf et al. ont publié une revue systématique de la littérature dans laquelle 10 des 12 études incluses ont trouvé une association entre le régime méditerranéen et la réduction du risque de maladie d'Alzheimer [424].

La **consommation d'acides gras insaturés**, notamment par la consommation de poisson, est associée à une réduction du risque de maladie ou de démence d'Alzheimer [425]. Cette association se retrouve principalement dans les études transversales (5/5), moins dans les cohortes (7/18) ; une méta-analyse de 5 études a estimé le RR à 0,67 (IC<sub>95%</sub> [0,47 ; 0,95]) [171].

Dans la revue de littérature effectué par Yusuf et al., 7 des 9 études incluses trouvaient que l'apport alimentaire en **vitamine E** était associé à une diminution du risque de maladie d'Alzheimer [424]. Beydoun et al. font état d'une association semblable, mais dans seulement 9 des 21 études de cohortes et 2 des 6 études transversales incluses dans leur revue [426].

Chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer, une autre méta-analyse a révélé des concentrations plasmatiques significativement plus faibles de **vitamine A**, de **folates**, de **vitamine B12**, de **vitamine C** et de **vitamine E** ( $p < 0,001$ ) ; des concentrations légèrement plus basses mais de façon non statistiquement significative de zinc ( $p = 0,050$ ) et de vitamine D ( $p = 0,075$ ), et des différences non significatives des concentrations plasmatiques de cuivre et de fer. Cette baisse des concentrations plasmatiques pourrait indiquer une disponibilité générale réduite de plusieurs nutriments [427].

## 2.4 Facteurs éducationnels

Un **niveau de scolarité plus faible** (moins de huit ans de scolarité) était associé à un risque accru de maladie d'Alzheimer, avec un RR estimé à 1,80 (IC<sub>95%</sub> [1,43 ; 2,27]) [428] ou 1,99 (IC<sub>95%</sub> [1,30 ; 3,04]) dans la méta-analyse de Beydoun [171].

## 2.5 Facteurs infectieux

L'une des trois études cas-témoins et deux études épidémiologiques ont montré un lien possible entre l'infection à *Chlamydia pneumoniae* et la maladie d'Alzheimer [429].

La prévalence d'*Helicobacter pylori* était augmentée chez les patients atteints de démence mais pas chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer dans les études cas-témoins ; néanmoins, dans les cohortes, les patients ayant une infection à *H. pylori* ont souvent une performance cognitive plus faible, ce qui peut évoquer un biais de confusion [430]. Une méta-analyse spécifique sur l'association *H. pylori* et maladie d'Alzheimer pourrait être réalisée.

Une revue de 12 études cas-témoins n'a pas établi de lien entre l'infection par le virus **herpès simplex de type 1** et la maladie d'Alzheimer [429]. Dans la même étude, il est suggéré que le **HHV6** n'est pas un facteur de risque indépendant de la maladie d'Alzheimer. Néanmoins, sa présence pourrait augmenter les dommages neuronaux causés par le HSV1 chez les patients porteurs de l'apolipoprotéine E  $\epsilon 4$  [429].

## 2.6 Facteurs métaboliques et endocriniens

Le risque de maladie ou démence d'Alzheimer est augmenté dans les cas **d'insuffisance pondérale** « à mi-vie » (IMC  $< 18,5$ ) ou **d'obésité** « à mi-vie » (entre 45 et 64 ans selon les auteurs). Cette association ne se manifeste plus après 64 ans, en « vie tardive » [431]. Le **diabète** est également un facteur associé à la maladie d'Alzheimer dans la plupart des études, avec un RR estimé à 1,53 (IC<sub>95%</sub> [1,42 ; 1,63]), ou légèrement plus élevé dans les populations dites « orientales », avec un RR à 1,62 (IC<sub>95%</sub> [1,49 ; 1,75]) [432]. Le diabète est associé « à mi-vie » et « à vie tardive » [431] ; une interaction est possible avec le risque vasculaire cérébral [404].

L'impact de l'utilisation de la **metformine** sur la survenue de troubles cognitifs n'est pas clair : rôle protecteur dans une cohorte, facteur de risque dans une étude cas-témoin. Dans une étude, la combinaison **metformine + sulfamides hypoglycémiants** était associée à une diminution de la maladie d'Alzheimer comparativement aux patients diabétiques non traités (HR = 0,65 ; IC<sub>95%</sub> [0,56 ; 0,74]) [433].

L'**hypotestostéronémie** chez les hommes âgés a aussi été associée à une augmentation de la maladie d'Alzheimer (RR = 1,48 ; IC<sub>95%</sub> [1,12 ; 1,96]). Cependant, les auteurs ne

détaillent pas leur définition d'homme « âgé » et rapportent que les études incluses dans leur méta-analyse ont des définitions différentes de l'hypotestostéronémie [434].

## 2.7 Facteurs neuropsychiatriques

Une méta-analyse a associé des antécédents de **dépression** et la maladie d'Alzheimer, notamment avec un RR à 1,90 (IC<sub>95%</sub> [1,55 ; 2,33]) dans les études de cohorte [435]. La dépression en « vie tardive » semble associée à un risque accru de maladie d'Alzheimer [170]. En 2015, Harrington et al. ont étudié la relation entre la dépression et les plaques Aβ chez une population de personnes âgées en santé : la majorité des études incluses ont constaté une augmentation significative des niveaux d'Aβ chez les patients déprimés. Toutefois, les auteurs ont mentionné de nombreux biais dans les 19 études transversales incluses [436].

Les **troubles auditifs périphériques et centraux** ont aussi été associés à un risque de maladie d'Alzheimer [437]. Le RR a été estimé à 2,82 (IC<sub>95%</sub> [1,47 ; 5,42]) entre la déficience auditive et le risque de déficience cognitive [438].

Le **traumatisme crânien avec perte de conscience** pourrait également être un facteur associé à la maladie d'Alzheimer selon plusieurs études, avec un RR estimé à 1,82 (IC<sub>95%</sub> [1,26 ; 2,67]) [439]. Dans une analyse de sous-groupe, le risque n'était significatif que pour les hommes (RR = 2,29 ; IC<sub>95%</sub> [1,47 ; 2,06]) et non pour les femmes [440].

Un examen de six études épidémiologiques a associé **tremblement essentiel** et maladie d'Alzheimer [441].

Une méta-analyse de 15 études cas-témoins n'a pas retrouvé d'association entre **l'anesthésie générale** et la maladie d'Alzheimer (OR = 1,05 ; IC<sub>95%</sub> [0,93 ; 1,19]) [442].

## 2.8 Synthèse des résultats

Au total, il existe de nombreux facteurs modifiables pour la maladie d'Alzheimer, avec des niveaux de preuve variables. Nous proposons en Table 12 un résumé des résultats concernant ces facteurs modifiables identifiés dans la présente synthèse des revues de littérature.

Table 12. Résumé des résultats concernant les facteurs modifiables associés à la maladie d'Alzheimer

	Association convaincante	Association possible	Faible association ou absence d'association
<b>Définition</b>	> 10 000 patients et association dans plus de 80 % des études	> 1 000 patients et association dans plus de 50 % des études	< 1 000 patients ou association dans moins de 50 % des études
<b>Facteurs vasculaires et maladies cardiaques</b>	Diabète de type 2 Grande variabilité de pression artérielle	Hyperhomocystéinémie Hypertension à mi-vie Insuffisance cardiaque Tabagisme actif	Hypertension « vie tardive » Statines Antihypertenseurs
<b>Habitus et facteurs socio-environnementaux</b>	Activité physique Bas niveau éducationnel Exposition aux champs magnétiques de faible fréquence		Alcool
<b>Facteurs alimentaires et nutriments</b>		Régime méditerranéen Acides gras insaturés	Aluminium Vitamine A Vitamine B9, B12 Vitamine C Vitamine D Vitamine E Caféine Magnésium Manganèse Zinc
<b>Facteurs infectieux</b>			<i>Chlamydia pneumonia</i> <i>Helicobacter pylori</i> HHV6 HSV1
<b>Facteurs endocrino-métaboliques</b>		Obésité à mi-vie Hypotestostéronémie	Metformine
<b>Facteurs neuro-psychiatriques</b>	Troubles de l'audition Dépression	Traumatisme crânien	Anesthésie générale Tremblement essentiel

### 3 Conclusion

Ces résultats seront discutés de manière intégrative dans la discussion générale de la thèse, en page 112.

L'identification des facteurs associés à la maladie d'Alzheimer est un enjeu majeur pour mieux prévenir ou retarder son apparition. Les études actuelles identifient de nombreux facteurs modifiables. L'impact de ces facteurs modifiables semble être plus important que les facteurs génétiques. Les facteurs dits « de risque » peuvent induire, anticiper ou aggraver la maladie d'Alzheimer ; les facteurs dits « de protection » peuvent également avoir un effet spécifique ou un effet limitant l'impact d'un facteur de risque (antidépresseur, antihypertenseur, etc.).

Notre synthèse des revues de littérature a mis en lumière certains facteurs modifiables associés convaincants, potentiels ou douteux. Nous avons présenté en introduction certains facteurs associés aux démences de tout type, non retrouvés ici.

Nous présentons en Table 13 un résumé des facteurs associés aux démences tout type (*en italique*) et à la maladie ou la démence d'Alzheimer (**en gras**), issu de notre analyse des revues de littérature en 2018.

Table 13. Synthèse des facteurs associés à la maladie ou démence d'Alzheimer (en gras) ou aux démences de tout type (en italique) dans les revues de littérature

Catégorie	Facteur positivement associé (risque)	Facteur non associé	Facteur négativement associé (protecteur)
Age	<b>Age</b>		
Facteurs vasculaires et maladies cardiaques	<b>Hypertension à mi-vie</b> <b>Tension artérielle diastolique basse</b> <b>Hypercholestérolémie à mi-vie</b> <b>Hyperhomocystéinémie</b> <b>Insuffisance cardiaque</b> <i>Accident vasculaire cérébral</i> <i>Fibrillation atriale</i> <i>Syndrome d'apnées du sommeil</i>	<b>Statines</b> <i>Diurétiques</i> <i>Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine</i> <i>Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II</i>	<i>Inhibiteurs calciques</i>
Habitus, facteurs socio-environnementaux	<b>Sédentarité</b> <b>IMC &gt; 30 ou &lt; 18,5 kg/m<sup>2</sup> mi-vie</b> <b>Tabagisme actif</b> <b>Bas niveau éducationnel</b> <b>Exposition à des champs électromagnétiques d'extrême basse fréquence</b> <i>Pesticides</i>	<i>Consommation d'alcool</i>	<b>Activité physique</b> <b>Haut niveau d'éducation</b> <i>Contacts sociaux fréquents</i> <i>Stimulation cognitive</i>
Facteurs alimentaires et nutriments	<b>Hypomanganésémie</b> <b>Bas niveaux de magnésium dans le liquide céphalo-rachidien</b>	<b>Aluminium dans les antiacides</b> <b>Zinc</b> <i>Concentration sérique en vitamine D</i>	<b>Acides gras insaturés</b> <b>Vitamine E</b> <i>Régime méditerranéen</i> <i>Régime HDI</i> <i>Vitamine B9, B12</i> <i>Consommation de caféine</i>
Facteurs infectieux	<b>Infection à <i>Chlamydia pneumoniae</i></b>	<b>Infection à <i>H. pylori</i></b> <b>Infection à HSV1</b> <b>Infection à HSV6</b>	
Facteurs endocrino-métaboliques	<b>Diabète de type 2</b>	<b>Hypotestostéronémie</b> <b>Metformine</b>	<i>Metformine + sulfamides hypoglycémiants</i>
Facteurs neuro-psychiatriques	<b>Dépression (âge tardif)</b> <b>Perte d'audition</b> <b>Traumatisme crânien (avec perte de conscience)</b> <b>Tremblement essentiel</b> <i>Utilisation de benzodiazépines</i>	<b>Anesthésie générale</b>	

Certains facteurs récemment associés n'ont pas encore fait l'objet d'une revue de littérature. Une fouille de données dans la base nationale du PMSI de court séjour permettra de rechercher l'impact de ces facteurs associés connus sur la survenue d'une maladie d'Alzheimer, et d'identifier de nouveaux facteurs en lien avec des pathologies rares ou difficilement étudiables dans les cohortes. Ce sera l'objet du travail suivant.

# Partie 3 – Facteurs associés à l'apparition d'une maladie ou démence d'Alzheimer dans la base nationale du PMSI de court séjour

L'évolution des connaissances et des possibilités techniques (biologiques ou radiologiques) a modifié les différents cadres nosographiques des démences au fil des décennies. Nous avons vu dans la première partie que les codages de démence n'étaient pas stables au fil des ans, avec un glissement des diagnostics de maladie d'Alzheimer vers d'autres syndromes.

La recherche sur les facteurs modifiables est une question cruciale dans la recherche sur la démence, car environ un tiers des cas de maladie d'Alzheimer peuvent être attribués à une cause modifiable [182]. Dans notre deuxième travail, nous avons identifié les principaux facteurs modifiables associés à la maladie d'Alzheimer ; certains facteurs ont été associés aux démences et pas spécifiquement à la maladie d'Alzheimer. Comme nous l'avons dit en introduction, il existe une nouvelle opportunité pour retrouver ces facteurs associés ou en identifier de nouveaux : la réutilisation de grandes bases de données.

Notre objectif est maintenant de déterminer les facteurs associés à la survenue de la maladie d'Alzheimer en utilisant la fouille de données (*data mining*) dans la base de données de tous les séjours hospitaliers de court séjour en France (PMSI).

## 1 Matériel et méthodes

### 1.1 Conception de l'étude

Cette étude consiste en une cohorte rétrospective, basée sur l'utilisation secondaire de la base de données du PMSI de court séjour (présentée page 67). Tous les séjours hospitaliers de 2008 et de 2014 ont été inclus, soit 23 781 314 en 2008 et 27 087 492 en 2014. La période d'étude a été déterminée en raison des agréments obtenus par le Centre d'Études et de Recherche en Informatique Médicale (CERIM, EA2694).

### 1.2 Critères d'inclusion et d'exclusion

Nous avons inclus tous les patients de 49 ans ou plus présents dans la base nationale du PMSI de court séjour en 2008 et 2014. Nous avons exclu les patients atteints de démence en 2008.

Conformément aux règles d'encodage des démences et maladies apparentées définies par l'ATIH en 2006 [361], les séjours hospitaliers ayant l'un des codes suivants en 2008 ont été exclus (codes CIM-10 entre parenthèses) : maladie d'Alzheimer (G30\*, 4 codes), démence d'Alzheimer (F00\*, 84 codes), démence vasculaire (F01\*, 126 codes), démence

liée à d'autres maladies classées ailleurs (F02\*, 120 codes), démence non spécifiée (F03\*, 20 codes) ou trouble cognitif léger (F067\*, 2 codes).

### 1.3 Variables à expliquer et variables explicatives

La variable à expliquer était la maladie ou démence d'Alzheimer en 2014 (codes G30\* et F00\*) en diagnostic principal, relié ou associé significatif. Le sexe et l'âge (en 2008) étaient des variables explicatives disponibles dans la base nationale du PMSI de court séjour. Nous avons créé une variable « longitude » et une variable « latitude » à partir des préfectures des départements où étaient hospitalisés les patients en 2008, en éliminant les départements et territoires d'Outre-mer (Annexe 5).

Les caractéristiques des séjours hospitaliers en 2008 ont été transformés en variables binaires à partir d'un *mapping* de la CIM-10 et de la CCAM. Parmi les 40 109 codes de la CIM-10, 11 768 ont été transformés en 130 variables binaires d'intérêt (d'après la revue de littérature présentée plus haut) ; parmi les 8 982 codes CCAM, 320 ont été transformés en 10 variables binaires. Au total, 137 variables uniques ont été étudiées. Le même code pouvait correspondre à plusieurs variables binaires (par exemple un séjour pour « méningite tuberculeuse » donnait la valeur 1 au diagnostic « méningite », « tuberculose » et « infection bactérienne »). Nous avons ensuite agrégé les données (CIM-10 et CCAM) de plusieurs séjours hospitaliers en 2008 pour un même patient.

### 1.4 Analyses statistiques

Avant d'effectuer la fouille de données, nous avons sélectionné les variables.

Afin d'éviter une surreprésentation dans les résultats de la variable « âge », seule variable quantitative continue, et pour simplifier l'interprétation, nous avons stratifié la population en 7 sous-populations : 49 à 55 ans (la borne supérieure est exclue, soit ici jusqu'à 54 ans et 364 jours), 55 à 60 ans, 60 à 65 ans, 65 à 70 ans, 70 à 75 ans, 75 à 80 ans, 80 ans et plus.

Dans chaque sous-population, nous avons classé les 20 variables explicatives les plus associées à l'apparition de la maladie ou démence d'Alzheimer en 2014, en utilisant la valeur « importance » (fonction *varImpPlot*) de l'algorithme *RandomForest*<sup>TM</sup>, fondé sur le code de Leo Breiman et Adele Cutler (package '*randomForest*', version 4.6-12) [443]. L'algorithme a produit 20 arbres de classification (*n*tree) sur une fraction aléatoire des données, avec 2 variables testées (*m*try) à chaque division.

Nous avons ensuite recherché les interactions entre ces variables à l'aide d'arbres de décision par groupe d'âge (package '*rpart*' pour *Recursive Partitioning and Regression Trees*, version 4.1-10) [444].

Enfin, dans chaque groupe d'âge, nous avons créé un modèle multivarié par régression logistique, par groupe d'âge, en utilisant une procédure *stepwise*. Les statistiques ont été calculées en utilisant la version R 3.3.2 [364].

## 2 Résultats

### 2.1 Caractéristiques de la population

Parmi les 23 781 314 séjours hospitaliers de 2008, 12 958 129 concernaient des patients de plus de 49 ans indemnes de la variable à expliquer (maladie ou démence d'Alzheimer). Dans la base de 2014 (27 087 492 séjours), nous avons extrait les 2 982 115 séjours concernant ces patients. Après agrégation des séjours multiples, ces séjours correspondaient à 1 390 307 patients. Nous avons enfin exclu les patients ayant une autre démence en 2008 : au total, notre étude a concerné 1 384 966 patients, présents dans la base nationale du PMSI de court séjour en 2008 et 2014, âgés de plus de 49 ans, indemnes de démence tout type ou trouble cognitif mineur en 2008 (Figure 6).

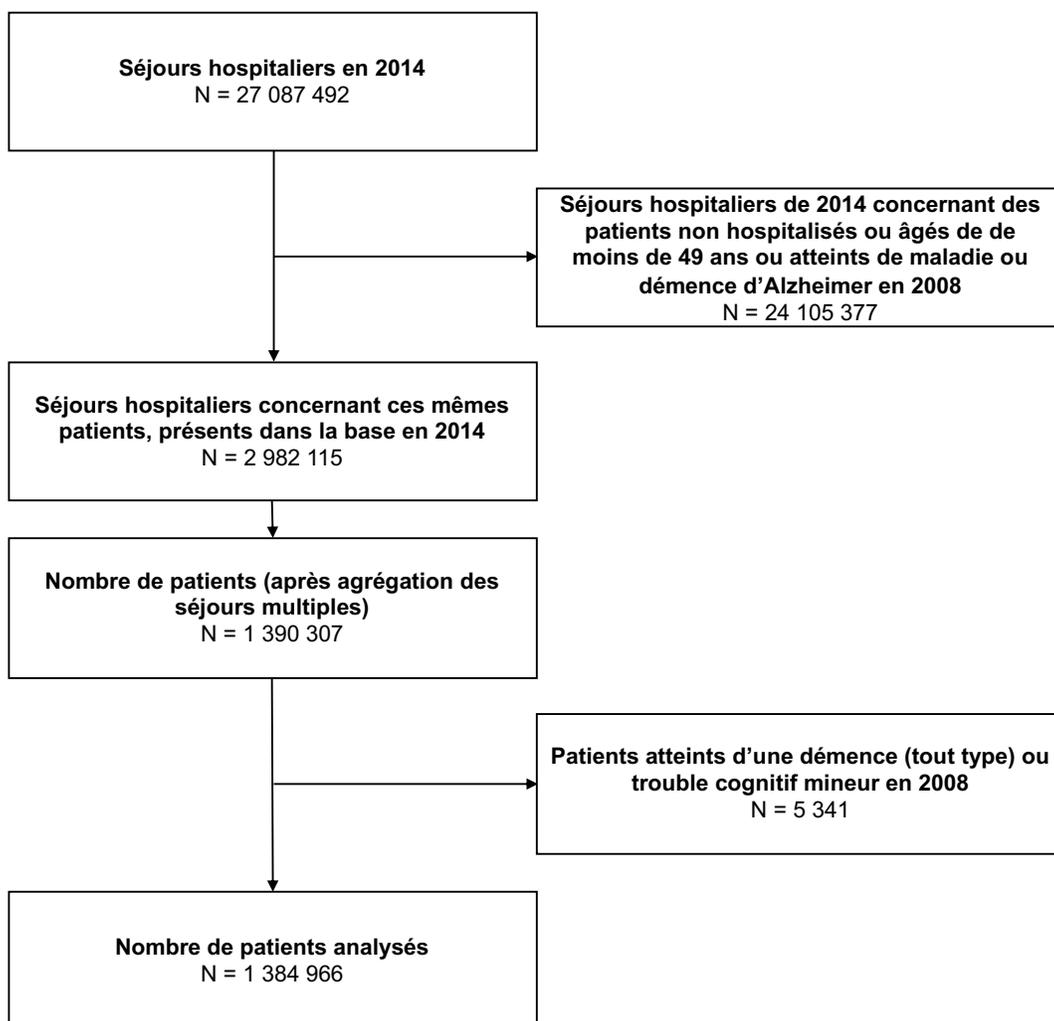


Figure 6. Diagramme de flux

Les caractéristiques principales des patients en 2008 sont décrites dans la Table 14. Les patients inclus étaient âgés de  $66,7 \pm 10,45$  ans en moyenne.

Dans notre population, 55 997 patients présentaient un codage de maladie ou de démence d'Alzheimer en 2014 (4,04 %) : 346/204 202 avant 55 ans (0,17 %) ; 680/207 513 entre 55 et 60 ans (0,33 %) ; 359/212 930 entre 60 et 65 ans (0,64 %) ; 337/190 433 entre 65 et 70 ans (1,75 %) ; 8 085/203 605 entre 70 et 75 ans (3,97 %) ; 15 434/186 413 entre 75 et 80 ans (8,28 %) ; et 26 756/179 870 après 80 ans (14,88 %).

*Table 14. Caractéristiques des 1 384 966 patients analysés en 2008 (classés par pourcents décroissants)*

Caractéristiques	Nombre	%
Sexe masculin	678 310	48,80
Hypertension artérielle	387 037	27,84
Diabète de type 2	178 803	12,86
Cancer	175 122	12,6
Trouble visuel	151 828	10,92
Carcinomes	139 567	10,08
Cardiopathies non ischémiques	134 910	9,77
Syndrome coronarien aigu	131 167	9,43
Arthrose	107 507	7,76
Diverticulose	98 262	7,08
Obésité	96 276	6,93
Hernies (inguinale, crurale, ombilicale, abdominale)	80 283	5,79
Fibrillation atriale	75 432	5,43
Ulcère	71 035	5,12
AVC ischémique	51 176	3,68
Troubles liés à l'abus de tabac	49 478	3,60
Anémie	49 718	3,58
Dépression	46 706	3,31
Excès d'alcool	44 601	3,20
Antécédent familial de cancer	44 906	3,20
Insuffisance cardiaque	42 068	3,03
Troubles du sommeil	40 245	2,91
Hypothyroïdie	36 572	2,63
Valvulopathie	35 105	2,54
Insuffisance veineuse chronique	26 225	1,89
Hépatite chronique et cirrhose	22 139	1,62
Carence martiale	21 353	1,54
Syndrome inflammatoire	21 105	1,52
Trouble hydroélectrolytique	19 343	1,43
Trouble auditif	16 999	1,22
Épilepsie	14 367	1,03
Polyarthrite rhumatoïde	13 365	0,97
Intoxication	12 608	0,91
Chute	10 031	0,74
Dénutrition	10 092	0,73
Maladie de Parkinson	8 611	0,66
Embolie pulmonaire	9 005	0,65

Maladie inflammatoire chronique intestinale	8 478	0,61
Hypotension	6 911	0,50
Lymphome	6 891	0,50
Leucémie	4 191	0,50
Troubles du mouvement non extrapyramidaux	6 654	0,48
Hyperthyroïdie	5 445	0,39
AVC hémorragique	4 885	0,35
Infection à VIH	4 532	0,33
Goutte	4 618	0,33
Dyscalcémie	4 362	0,31
Trouble psychotique	4 204	0,31
Trouble bipolaire	3 471	0,26
Psoriasis	3 589	0,26
Migraine	3 148	0,23
Tuberculose	3 193	0,23
Carence en vitamine D	3 108	0,22
Myélome	2 593	0,19
Antécédent de chirurgie cérébrale	2 672	0,19
Pathologie hypophysaire	2 489	0,18
Céphalées non migraineuses	1 991	0,14
Déficit immunitaire	2 013	0,14
Hypertension intracrânienne	1 817	0,13
Carence en vitamine B12	1 669	0,12
Syndrome douloureux complexe régional	1 629	0,12
Infection à Staphylocoque	1 405	0,10
Infection à VZV	1 177	0,09
Encéphalite	1 030	0,079
Carence en vitamine B9	1 001	0,07
Retard	963	0,07
Tumeur du SNC	798	0,058
Myasthénie	746	0,05
Splénectomie	607	0,04
Infection à CMV	390	0,028
Antécédent familial de retard	136	0,0001
Infection à <i>Chlamydia</i>	134	0,0001
Antécédent familial d'alcoolisme	69	0,00005

## 2.2 Détermination des vingt variables statistiquement les plus importantes par catégorie d'âge

Au sein de chaque sous-population (par groupe d'âge), les 20 variables les plus importantes statistiquement ont été déterminées (Figure 7 et Figure 8). Un arbre a été testé dans chaque sous-population pour détecter d'éventuelles interactions entre ces variables avant l'élaboration du modèle multivarié.

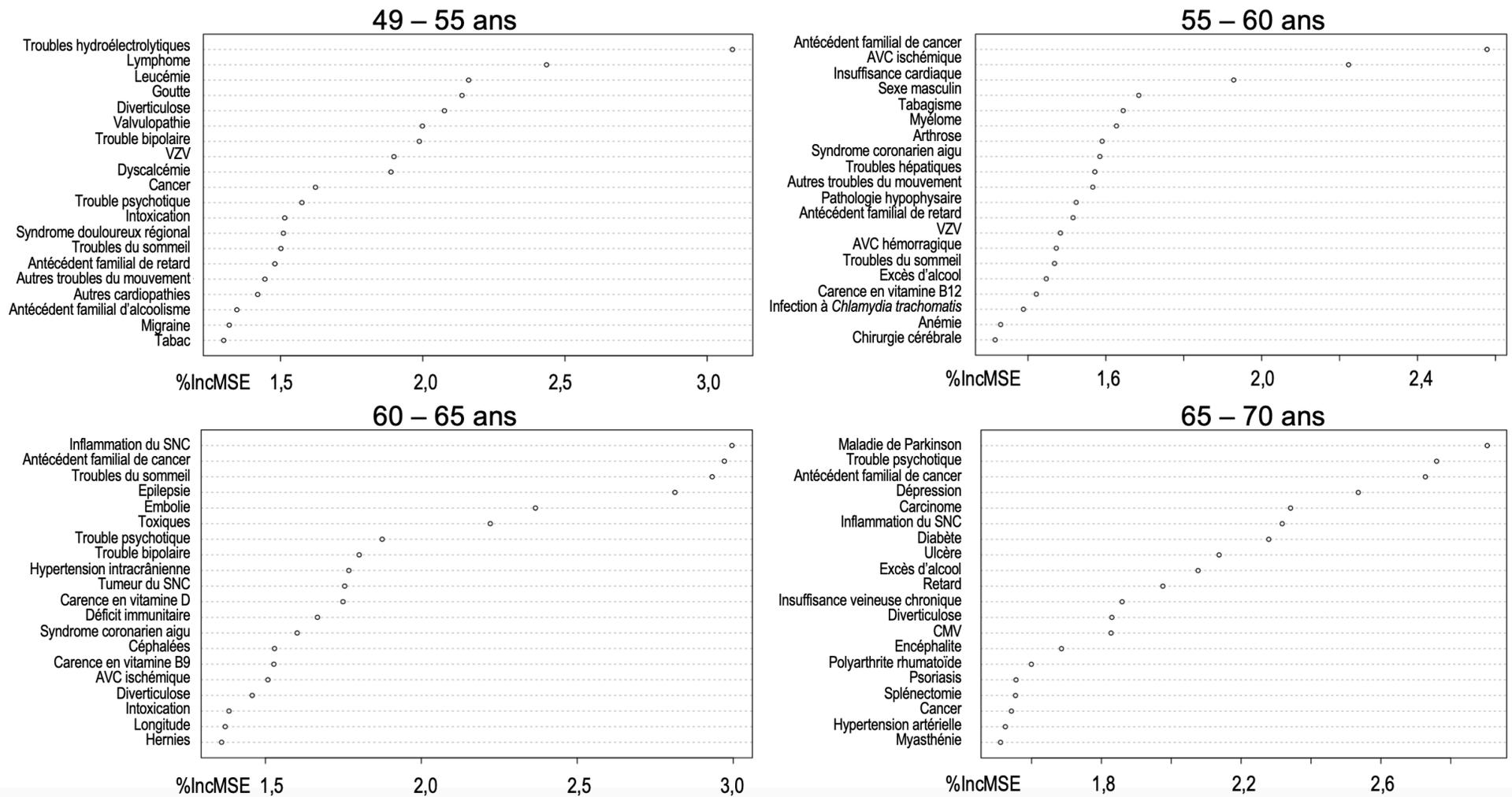
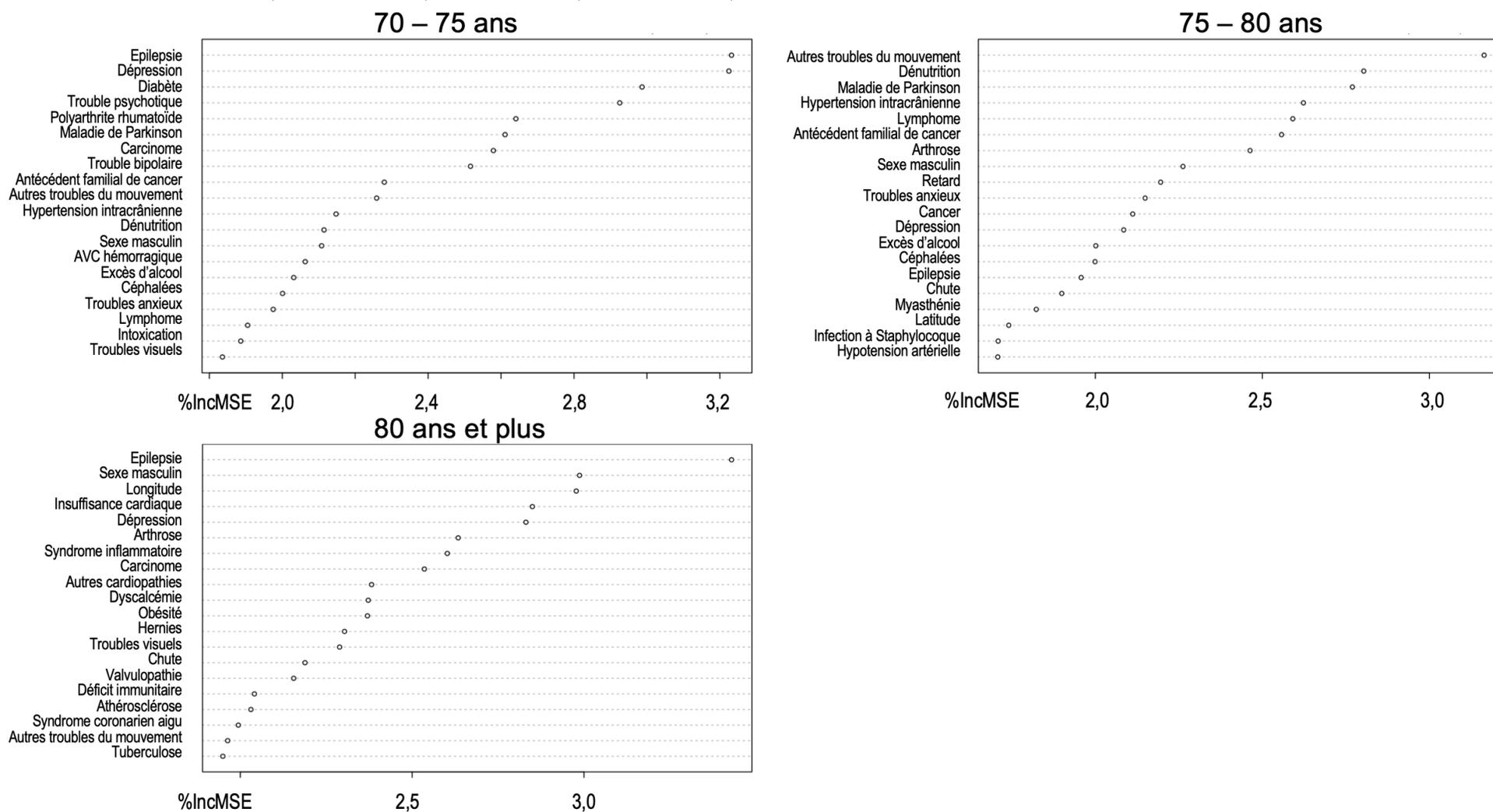


Figure 7. Pondération des différentes variables explicatives de la variable « maladie ou démence d'Alzheimer en 2014 » dans les catégories 49-55 ans, 55-60 ans, 60-65 ans et 65-70 ans (random Forest). Les variables marquées d'un point le plus à droite (listées en premier) sont les plus influentes.



**Figure 8. Pondération des différentes variables explicatives de la variable « maladie ou démence d'Alzheimer en 2014 » dans les catégories 70-75 ans, 75-80 ans, 80 ans et plus (random Forest). Les variables marquées d'un point le plus à droite (listées en premier) sont les plus influentes.**

## 2.3 Modèles multivariés

Nous avons ensuite effectué des régressions logistiques pour chaque catégorie, avec les 20 variables sélectionnées par *random Forest* présentées ci-dessus pour chaque groupe d'âge (Figure 9 et Figure 10). Les odds ratios sont résumés dans la Table 15.

Dans nos modèles, certaines variables en 2008 étaient associées à l'apparition d'une maladie d'Alzheimer en 2014.

Les variables varient selon l'âge du patient et comprennent essentiellement les troubles psychotiques (chez les 65-70 et 70-75 ans), l'hypertension intracrânienne (chez les 70-75 et 75-80 ans), l'épilepsie (chez les 70-75, 75-80 et plus de 80 ans). Certains semblaient plus liés à l'âge, comme les accidents vasculaires cérébraux hémorragiques pour le groupe des 70 à 75 ans, le retard mental et la dénutrition pour le groupe des 75 à 80 ans, la dépression et la chute dans le groupe des plus de 80 ans.

Nous avons également identifié des variables associées au non-codage des séjours pour maladie ou démence d'Alzheimer : cancer, carcinome in situ et tumeur bénigne, diverticulose, inflammation, polyarthrite rhumatoïde, psoriasis, obésité, arthrose, cardiopathie ischémique et non-ischémique (Table 15).

Il n'y avait pas d'association à au moins 2 groupes pour les différentes associations à des infections testées : *Chlamydia*, *Helicobacter*, *Borrelia*, *Rickettsia*, syphilis, tuberculose, VZV, HSV, CMV, EBV, rougeole, paludisme, toxoplasmose, taenia.

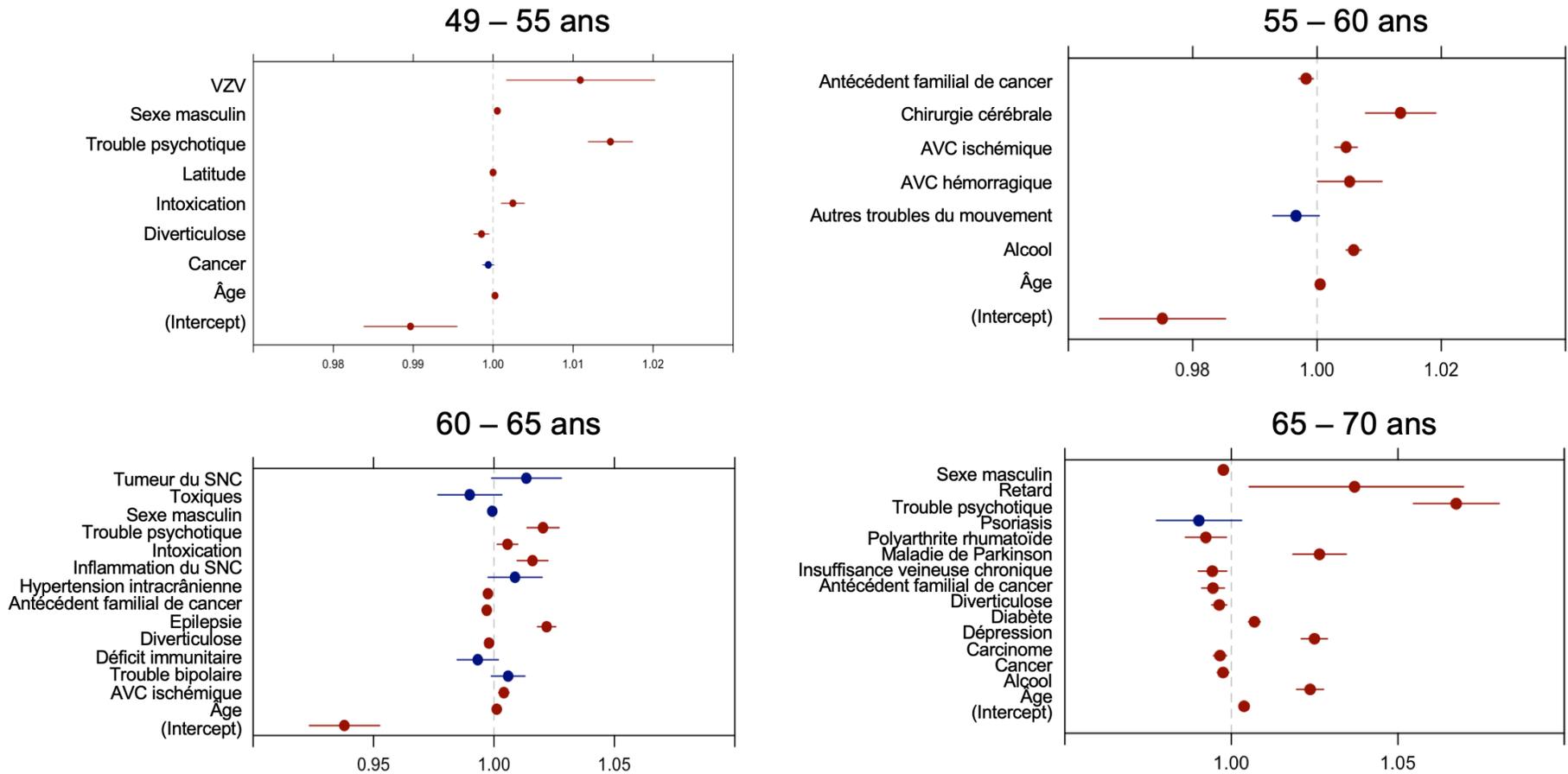


Figure 9. Odds-ratios ajustés (en abscisse) des variables retenues dans les modèles multivariés dans les catégories 49-55 ans, 55-60 ans, 60-65 ans et 65-70 ans

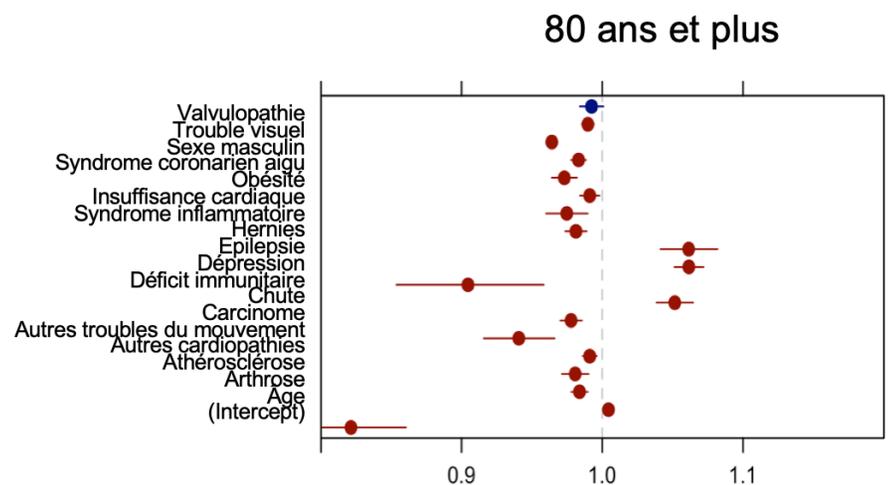
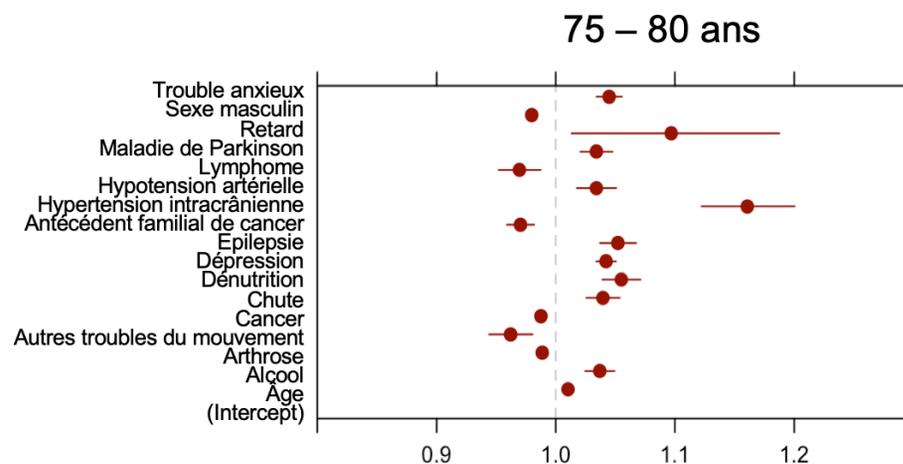
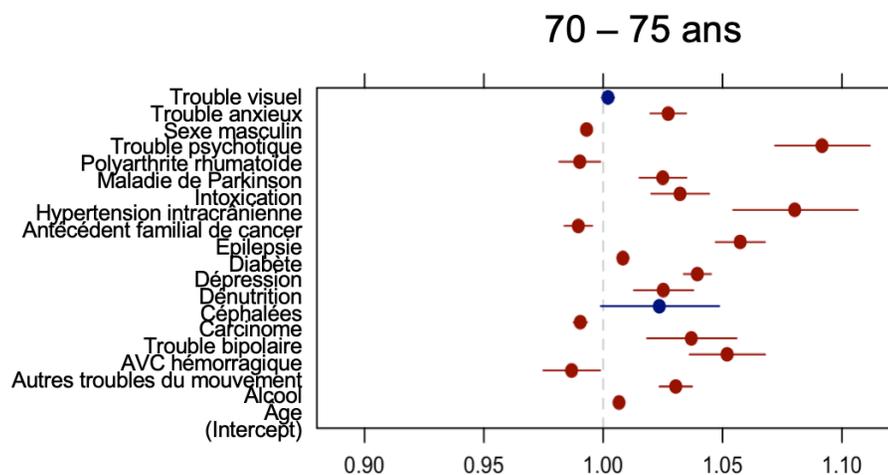


Figure 10. Odds-ratios (en abscisse) des variables retenues dans les modèles multivariés dans les catégories 70-75 ans, 75-80 ans, 80 ans et plus

**Table 15. Odds-ratios (et intervalle de confiance à 95 %) dans les modèles multivariés : facteurs associés positivement (en rouge) et inversement associés (en bleue) avec l'apparition d'une maladie ou démence d'Alzheimer en 2014**

OR	49-55 ans	55-60 ans	60-65 ans	65-70 ans	70-75 ans	75-80 ans	80 ans et plus
Age (par année)	1,00 [1,00 ; 1,00]	1,00 [1,00 ; 1,00]	1,00 [1,00 ; 1,00]	1,00 [1,00 ; 1,00]	1,01 [1,01 ; 1,01]	1,01 [1,01 ; 1,01]	1,00 [1,00 ; 1,00]
Sexe masculin	1,00 [1,00 ; 1,00]		1,00 [1,00 ; 1,00]	1,00 [1,00 ; 1,00]	0,99 [0,99 ; 0,99]	0,98 [0,98 ; 0,98]	0,96 [0,96 ; 0,97]
VZV	1,01 [1,00 ; 1,02]						
Chirurgie cérébrale		1,01 [1,01 ; 1,02]					
Inflammation SNC			1,02 [1,01 ; 1,02]				
AVC ischémique		1,00 [1,00 ; 1,01]	1,00 [1,00 ; 1,01]				
AVC hémorragique		1,01 [1,00 ; 1,01]			1,05 [1,04 ; 1,07]		
Diabète				1,01 [1,01 ; 1,01]	1,01 [1,01 ; 1,01]		
Retard mental				1,04 [1,01 ; 1,07]		1,10 [1,01 ; 1,19]	
Trouble bipolaire			1,01 [1,00 ; 1,01]		1,04 [1,02 ; 1,06]		
Trouble psychotique	1,01 [1,01 ; 1,02]		1,02 [1,01 ; 1,03]	1,07 [1,05 ; 1,08]	1,09 [1,07 ; 1,11]		
Intoxication	1,00 [1,00 ; 1,00]		1,01 [1,00 ; 1,01]		1,03 [1,02 ; 1,04]		
Parkinson				1,03 [1,02 ; 1,03]	1,02 [1,02 ; 1,03]	1,03 [1,02 ; 1,05]	
Dépression				1,02 [1,02 ; 1,03]	1,04 [1,03 ; 1,05]	1,04 [1,04 ; 1,05]	1,06 [1,05 ; 1,07]
Troubles anxieux					1,03 [1,02 ; 1,03]	1,04 [1,03 ; 1,06]	
Hypertension intracrânienne			1,01 [1,00 ; 1,02]		1,08 [1,05 ; 1,11]	1,16 [1,12 ; 1,20]	
Excès d'alcool		1,01 [1,00 ; 1,01]		1,02 [1,02 ; 1,03]	1,03 [1,02 ; 1,04]	1,04 [1,02 ; 1,05]	
Épilepsie			1,02 [1,02 ; 1,03]		1,06 [1,05 ; 1,07]	1,05 [1,04 ; 1,07]	1,06 [1,04 ; 1,08]
Dénutrition					1,03 [1,01 ; 1,04]	1,05 [1,04 ; 1,07]	
Chute						1,04 [1,03 ; 1,05]	1,05 [1,04 ; 1,06]
Hypotension artérielle						1,03 [1,02 ; 1,05]	
Diverticulose	1,00 [1,00 ; 1,00]		1,00 [1,00 ; 1,00]	1,00 [0,99 ; 1,00]			
Cancer	1,00 [1,00 ; 1,00]			1,00 [1,00 ; 1,00]		0,99 [0,98 ; 0,99]	
Carcinome				1,00 [0,99 ; 1,00]	0,99 [0,99 ; 0,99]		0,98 [0,97 ; 0,99]
Antécédent familial de cancer		1,00 [1,00 ; 1,00]		0,99 [0,99 ; 1,00]	0,99 [0,98 ; 1,00]	0,97 [0,96 ; 0,98]	
Autres troubles du mouvement		1,00 [1,00 ; 1,00]			0,99 [0,97 ; 1,00]	0,96 [0,94 ; 0,98]	0,94 [0,91 ; 0,97]
Déficit immunitaire			0,99 [0,98 ; 1,00]				0,90 [0,85 ; 0,96]

Hernies (inguinales, crurales, abdominales)			1,00 [1,00 ; 1,00]				0,98 [0,97 ; 0,99]
Insuffisance veineuse chronique				0,99 [0,99 ; 1,00]			
Polyarthrite rhumatoïde				0,99 [0,99 ; 1,00]	0,99 [0,98 ; 1,00]		
Psoriasis				0,99 [0,98 ; 1,00]			
Troubles visuels					1,00 [1,00 ; 1,00]		0,99 [0,99 ; 0,99]
Lymphome						0,97 [0,95 ; 0,99]	
Arthrose						0,99 [0,98 ; 0,99]	0,98 [0,98 ; 0,99]
Insuffisance cardiaque							0,99 [0,98 ; 1,00]
Inflammation							0,97 [0,96 ; 0,99]
Syndrome coronarien aigu							0,98 [0,98 ; 0,99]
Autres cardiopathies							0,99 [0,99 ; 1,00]
Obésité							0,97 [0,96 ; 0,98]
Valvulopathies							0,99 [0,98 ; 1,00]
Athérosclérose							0,98 [0,97 ; 0,99]

SNC : Système nerveux central ; sur fond rouge, les variables positivement associées (« à risque ») à la démence ou maladie d'Alzheimer ; sur fond bleu, les variables négativement associées (« protectrices ») à la démence ou maladie d'Alzheimer. Les données en gras correspondent aux OR  $\geq 1,05$ .

### 3 Conclusion

Ces résultats seront discutés de manière intégrative dans la discussion générale de la thèse, en page 112.

Notre analyse de 137 variables dans la base nationale du PMSI de court séjour a permis d'identifier certains facteurs associés bien connus avec la démence ou la maladie d'Alzheimer et de mettre en évidence une association possible et méconnue avec l'hypertension intracrânienne. Nos résultats par groupe d'âge de 5 ans permettent de proposer des profils de personnes à risque, parmi lesquels un repérage précoce ciblé pourrait être proposé : patients souffrant de troubles psychotiques après 60 ans, de dépression ou de consommation excessive d'alcool après 65 ans, souffrant d'épilepsie après 70 ans ou de dénutrition après 75 ans.

# Discussion générale

Identifier les démences est d'actualité : en 2018, le collège de médecine générale et les CMRR ont proposé une stratégie nationale en faveur d'un repérage précoce.

Identifier les démences est nécessaire pour la bonne prise en charge des patients et l'anticipation de leur avenir, pour le suivi de l'épidémiologie et pour la recherche.

Mais identifier les démences est complexe, car leur cadre nosographique évolue régulièrement, implique une évaluation multidisciplinaire et fait l'objet de plusieurs définitions contemporaines.

En 2018, en l'état actuel de la science et de la démographie médicale (notamment des neurologues, neuropsychologues et des CMRR), le repérage des démences doit notamment passer par la médecine générale. Il doit pouvoir être efficace, c'est-à-dire cibler les populations à risque et utiliser des tests validés, tels que ceux présentés en introduction (page 56). Après avoir « identifié » les patients à risque, nous devons bien « identifier » les différents diagnostics de démences, qui évoluent au fil des changements de critères diagnostiques.

Nous avons proposé une méthodologie originale pour répondre à ces deux problématiques, en décrivant en première partie l'évolution des codages de démences dans la base nationale du PMSI de court séjour sur 11 ans, puis en réalisant en deuxième partie une synthèse des revues de littérature et méta-analyses de facteurs associés à la maladie ou démence d'Alzheimer, et enfin en effectuant en troisième partie une fouille de données avec un recul de 6 ans dans la base nationale du PMSI de court séjour pour identifier de nouveaux facteurs associés à ces deux diagnostics.

Au total, notre travail peut être représenté selon le schéma de la Figure 11.



**Figure 11. Présentation schématique des trois parties de ce travail de thèse**

Nous rappellerons ci-dessous les résultats principaux, comparés à la littérature. Nous discuterons ensuite les forces et limites de notre approche globale et de nos travaux. Nous aborderons enfin les perspectives ouvertes par notre travail, avant de conclure.

# 1 Résultats principaux et comparaison à la littérature

Avant d'étudier les facteurs d'exposition potentiellement associés à une variable à expliquer (ici principalement maladie ou démence d'Alzheimer) dans la base nationale du PMSI de court séjour, il importait d'évaluer la qualité du codage de cette variable à expliquer.

## 1.1 Évolution des codages de démence dans la base nationale du PMSI de court séjour (partie 1)

Nous savons que les déclarations spontanées d'événements sont influencées par la notoriété de cet événement, notamment dans le cadre de la pharmacovigilance [445,446]. Nous avons émis l'hypothèse que le codage médical dans les bases de données pouvait être sujet à une influence similaire, et que les codages pouvaient ainsi évoluer en fonction de la littérature scientifique.

Notre premier travail a montré :

- une diminution des séjours hospitaliers avec un diagnostic principal de maladie ou démence d'Alzheimer (46 313 séjours en 2007 à 25 836 séjours en 2017), avec une augmentation concomitante d'autres troubles mentaux organiques ou dégénératifs ;
- une stabilité des séjours hospitaliers avec un diagnostic principal de démence vasculaire (autour de 11 000 séjours), mais avec une modification des sous-diagnostic : diminution des diagnostics principaux d'infarctus multiples et augmentation de tous les autres sous-types ;
- une augmentation importante des séjours hospitaliers avec un diagnostic principal de démence ou autre trouble cognitif persistant ou tardif lié à la consommation d'alcool (34 séjours en 2007 à 1 704 séjours en 2017).

Cette évolution était homogène sur l'ensemble du territoire français sur la période étudiée.

### 1.1.1 Maladie ou démence d'Alzheimer

Nous constatons donc un glissement des diagnostics de maladie ou démence d'Alzheimer vers d'autres diagnostics de démences depuis 2007.

Plusieurs hypothèses pourraient expliquer nos résultats.

Premièrement, une diminution du nombre d'hospitalisations des patients atteints de la maladie ou démence d'Alzheimer est possible. Cela semble cependant peu probable pour deux raisons : d'une part, la prévalence globale de la maladie ou démence d'Alzheimer est en augmentation du fait du vieillissement de la population – ainsi, sur une même période, la population des personnes de plus de 75 ans vivant en France métropolitaine a augmenté de 9,6 %, alors que la population totale n'a augmenté que de 3,7 % [447] ; d'autre part, le taux annuel d'hospitalisation n'a pas baissé récemment – ainsi, dans une étude avec un suivi de 15 ans, le taux annuel d'hospitalisation chez les patients atteints d'une maladie d'Alzheimer était de 16,3 par 100 personnes.années (IC<sub>95%</sub> [15,0 ; 17,7]), avec 47 % de réadmission après leur hospitalisation initiale [448].

Deuxièmement, une baisse de l'incidence des démences en France serait possible, ce qui s'expliquerait en partie par une meilleure gestion des facteurs de risque modifiables

[242,243] ou une amélioration de l'éducation [449]. Cette hypothèse est étayée par plusieurs études récentes [220,236,242,243,450]. Nous avons déjà évoqué cette tendance à la diminution du taux d'incidence depuis trois décennies en introduction (page 52). Néanmoins, la diminution de 44 % du nombre de séjours associés à la maladie ou la démence d'Alzheimer dans notre étude est beaucoup plus importante que la diminution de l'incidence prévue selon la littérature.

Troisièmement, si nos résultats ne peuvent s'expliquer par les données du patient (diagnostic ou taux d'hospitalisation), ils peuvent s'expliquer par le codage du médecin. Nos résultats pourraient ainsi refléter une plus grande prudence de la part des cliniciens quant aux diagnostics de maladie ou démence d'Alzheimer. Cette prudence intervient dans un contexte de définitions et critères diagnostiques évolutifs, et notamment après la proposition de révision des critères de la NINCDS-ADRDA [29]. Ces critères sont théoriquement utilisés à des fins de recherche et il peut donc sembler étonnant qu'ils aient pu avoir un impact sur le codage CIM-10 dans la base nationale du PMSI de court séjour. Toutefois, notre hypothèse s'appuie sur l'évolution des codages de démence vasculaire et de démence liée à la consommation d'alcool.

### **1.1.2 Démence vasculaire**

Sur la même période de 2007 à 2017, le nombre de diagnostics de démence vasculaire est resté globalement stable. Nous notons une légère diminution relative du nombre de séjours hospitaliers pour la démence vasculaire par rapport à l'ensemble des séjours (de 0,0437 % à 0,0404 %). Ce résultat peut s'expliquer notamment par une diminution des hospitalisations pour démence vasculaire ou une meilleure maîtrise des facteurs de risque cardiovasculaire [451–455]. Par ailleurs, dans notre étude, les démences vasculaires représentaient environ 14 % des séjours à l'hôpital pour des troubles organiques ; dans la littérature, la démence vasculaire représente environ 15 % des démences [51]. Les diagnostics de démence vasculaire dans la base nationale du PMSI de court séjour semblent donc cohérents avec la littérature.

Nous avons analysé les sous-types de la démence vasculaire et nous décrivons deux tendances. La première est l'augmentation des diagnostics imprécis (« autre démence vasculaire » et « démence vasculaire non spécifiée ») passant de 3 830 séjours en 2007 à 4 562 séjours en 2017. La deuxième est le glissement des codages d'infarctus multiples (1 410 à 709 séjours entre 2007 et 2017) vers les autres types de démence vasculaire, principalement entre 2007 et 2012. Les proportions respectives des différents sous-types de démence vasculaire sont ensuite restées globalement stables entre 2013 et 2017.

Là encore, sur une période de 11 ans, il est peu probable que les taux de diagnostics ou d'hospitalisations en lien avec ces pathologies aient pu changer autant ; nos résultats reflètent plutôt des changements dans les habitudes de codage entre 2007 et 2012.

Contrairement à la maladie ou démence d'Alzheimer, il est difficile de rattacher cette évolution à un article en particulier. L'analyse des sous-types montre toutefois une tendance conforme à la littérature et aux critères diagnostiques : historiquement, le DSM-IV et la CIM-10 ont utilisé le concept d'infarctus multiples pour définir la démence vasculaire (comme rappelé en introduction, page 32) [51,57], puis d'autres sous-types de démence vasculaire ont émergé, comme la démence vasculaire sous-corticale [61] ou la démence vasculaire après un accident vasculaire cérébral [52,62]. Ces résultats pourraient donc être le reflet d'une meilleure précision des diagnostics de démence vasculaire.

### 1.1.3 Démence liée à la consommation d'alcool

Entre 2007 et 2017, nous avons observé une multiplication par 50 du nombre de séjours hospitaliers avec un diagnostic principal de démence ou trouble cognitif tardif ou persistant dû à l'alcool (34 à 1 704 séjours). Cette augmentation n'a pas été constatée avec les autres toxiques. Comme pour la maladie ou démence d'Alzheimer, ou pour la démence vasculaire par infarctus multiples, il est peu probable que le nombre de diagnostics ou d'hospitalisations en lien avec ceux-ci ait effectivement connu une telle modification sur quelques années.

Contrairement aux démences d'Alzheimer ou vasculaires citées plus haut, il n'y a pas de critères diagnostiques clairement établis pour les démences liées à la consommation d'alcool, qui sont considérés comme des diagnostics d'élimination [113].

Cette augmentation marquée, et présente de façon homogène en France, ne peut donc s'expliquer que par un facteur extrinsèque : la communication entre soignants, probablement via la littérature. Depuis dix ans sont en effet parues plusieurs publications dans des revues médicales internationales sur la démence liée à la consommation d'alcool [86,94–97,100,110,113,111]. Après la communication du NHS en 2015 et la communication d'une équipe française en 2016, le nombre total de démences liées à la consommation d'alcool codées dans la base nationale du PMSI de court séjour a doublé et est passé de 860 à 1 704 en 2 ans [114,116].

### 1.1.4 Conclusion sur l'évolution des codages

A travers trois grands cadres nosographiques (maladie ou démence d'Alzheimer, démence vasculaire, démence liée à la consommation d'alcool), nous avons illustré une évolution marquée de certains codages de séjours hospitaliers. Nous avons émis plusieurs hypothèses pour expliquer ces résultats : celle qui nous semble la plus plausible est l'impact de la communication scientifique (révision de critères, recommandations, littérature, congrès, etc.) sur le codage.

Cette hypothèse soulève plusieurs points. Cela signifierait d'une part que les cliniciens suivent les données de la littérature pour leurs diagnostics et leurs codages ; et d'autre part que les codages en 2017 sont plus ciblés qu'en 2007 (ou inversement qu'ils étaient davantage posés par excès en 2007).

Ce premier travail est donc en faveur d'une amélioration dans l'identification des démences au fil des ans, tenant de mieux en mieux compte des données de la littérature récente. Ces résultats sont encourageants pour les études menées dans la base nationale du PMSI de court séjour, notamment pour la recherche de facteurs associés avec une variable à expliquer de plus en plus ciblée et fiable.

## 1.2 Facteurs associés à la maladie d'Alzheimer (parties 2 et 3)

Afin de déterminer les facteurs d'expositions de maladie (ou démence) d'Alzheimer, nous avons proposé deux approches : une synthèse des revues de littérature et méta-analyses, et une fouille de données dans la base nationale du PMSI de court séjour. Cette dernière a permis d'analyser l'association de près de 140 facteurs avec la maladie ou démence d'Alzheimer sur 1,4 millions de patients, au niveau national, avec un recul de 6 ans.

Notre synthèse des revues de littérature a permis d'illustrer l'hétérogénéité des facteurs de risque potentiels de maladie et de démence d'Alzheimer. Notre fouille de données a

permis de retrouver certaines de ces associations dans la base nationale du PMSI de court séjour, avec des odds-ratios faibles, et d'en chercher de nouvelles.

Nous trouvons en effet de faibles odds-ratios pour les variables explicatives associées à la maladie ou démence d'Alzheimer, après ajustement sur une vingtaine de variables par catégorie d'âge. Ces résultats sont cohérents avec la littérature : environ deux tiers des cas de maladie d'Alzheimer ne seraient pas attribués à une cause modifiable [25,182–184]. Par ailleurs, il n'existe pas un facteur causal parfaitement déterminé de maladie d'Alzheimer. Les intervalles de confiance à 95 % sont particulièrement resserrés dans notre étude, en raison des importants effectifs pour le calcul des odds-ratios (respectivement 55 997 pour les séjours avec un diagnostic de maladie ou démence d'Alzheimer et 1 384 966 pour le nombre total de séjours).

Certains facteurs associés dans la littérature n'étaient pas associés à la maladie ou démence d'Alzheimer dans notre fouille de données, notamment l'hypertension artérielle, l'hypercholestérolémie ou l'insuffisance cardiaque. Une première explication pourrait être le faible apport de ces facteurs dans la survenue d'une maladie ou démence d'Alzheimer, après ajustement sur de nombreuses variables. Néanmoins cela pourrait aussi s'expliquer par le fait que les hospitalisations pour une pathologie ou décompensation cardiaque en 2014 (favorisée par les facteurs de risque cardiovasculaires présents en 2008) donnent lieu à un moindre repérage des troubles cognitifs, par exemple. Nos résultats ne remettent pas en cause les associations trouvées dans d'autres types d'études.

Nous abordons ci-dessous les points communs et les différences que nous avons trouvés dans nos deux approches.

### 1.2.1 Facteurs retrouvés dans la fouille de données (partie 3) et dans la synthèse des revues de littérature (partie 2)

Comme dans la littérature, l'**âge** [456,129,41], le **sexe féminin** (notamment chez les plus âgés) [205], le **diabète de type 2** [369,376–378,390], la **dépression** [228,369,374,375] étaient des facteurs associés à la maladie ou la démence d'Alzheimer dans notre étude menée dans la base nationale du PMSI de court séjour.

La **dénutrition** (IMC < 18 kg/m<sup>2</sup>) à mi-vie était associée à la maladie ou démence d'Alzheimer dans la littérature [176,390] ; dans la fouille de données, la dénutrition à partir de 70 ans en 2008 était associée à l'apparition d'une maladie ou démence d'Alzheimer en 2014.

### 1.2.2 Facteurs retrouvés dans la fouille de données (partie 3) mais pas dans la synthèse des revues de littérature (partie 2)

Dans notre fouille de données, nous associons AVC et maladie ou démence d'Alzheimer, avec des OR faibles (compris en 1,00 et 1,01) dans les groupes 55-60 ans, 60-65 ans (AVC ischémique) et un OR à 1,05 (IC<sub>95%</sub> [1,04 ; 1,07]) pour les patients de 70 à 75 ans ayant eu un **AVC hémorragique**. Dans la littérature, les AVC hémorragiques et ischémiques sont également considérés comme des facteurs associés à la démence (de tout type, principalement vasculaire) : le risque de démence augmenterait de 10 % après un premier épisode, et jusqu'à plus de 20 % après plusieurs épisodes [457]. Des micro-saignements cérébraux infra-cliniques (4 ou plus) ont été associés à une augmentation des troubles cognitifs (HR = 2,10 ; IC<sub>95%</sub> [1,21 ; 3,64]) [458]. Il est possible que cette association dans notre étude soit le reflet d'une mauvaise identification de démences

vasculaires ou démences mixtes ; elle peut également être un événement déclencheur d'une hypertension intracrânienne, comme nous le verrons plus bas.

Nous trouvons une association également entre **retard mental** et maladie ou démence d'Alzheimer. Ce résultat est probablement à rapprocher à des démences liées au syndrome de Down mal identifiées [131] ou à une plus faible réserve cognitive rendant la détection des troubles cognitifs plus précoces. Ce deuxième mécanisme est probablement à l'origine du lien entre maladie d'Alzheimer et faible niveau de scolarité décrit dans la littérature [171,369].

Nous associons aussi **trouble bipolaire** et maladie d'Alzheimer. Dans la littérature, cette pathologie a déjà été associée à une démence (toute cause) avec un OR = 2,36 (IC<sub>95%</sub> [1,36 ; 4,09]) [459], sans que cette association semble liée à l'utilisation de lithium dans cette indication [460].

Nous associons également **trouble psychotique, troubles anxieux** et maladie ou démence d'Alzheimer. La prévalence des troubles psychotiques (délires, hallucinations) dans la maladie d'Alzheimer a été estimée à 34-40 % [461,462] et celle des troubles anxieux à 40 % [463]. Ces symptômes peuvent être des signes précurseurs, des signes révélateurs précoces ou des symptômes incitant à la consommation de telles que les benzodiazépines [211,213,461,464,465]. Parmi les pathologies psychiatriques, il est aussi intéressant de noter que les troubles obsessionnels compulsifs (traités ou non par antidépresseurs) ne sont pas associés à la maladie ou démence d'Alzheimer.

Nous trouvons une association entre **intoxications** à tout type de médicament (définies dans la CIM-10 par les codes T36\* à T509\*) et maladie ou démence d'Alzheimer. Cette association n'est pas décrite dans la littérature. Un sur-risque suicidaire est rapporté chez les patients souffrant de maladie d'Alzheimer [268,466], mais classiquement après le diagnostic ; néanmoins, nous avons également évoqué l'association entre maladie d'Alzheimer et certaines pathologies psychiatriques (troubles anxieux, dépression, trouble bipolaire, trouble psychotique) qui sont elles-mêmes associées à un risque suicidaire plus élevé [467].

Nous associons **la maladie de Parkinson** et la survenue d'une maladie ou démence d'Alzheimer. Les deux pathologies partagent certains facteurs de risque [468] mais ce résultat peut s'expliquer plus probablement par une mauvaise identification d'un syndrome démentiel secondaire au cours d'une maladie de Parkinson, ou d'une démence à corps de Lewy.

Nous associons également **l'excès d'alcool** avec la maladie ou la démence d'Alzheimer. Après une littérature discordante depuis la fin du siècle dernier, les dernières données soulignent un risque accru de démence chez les patients consommant excessivement de l'alcool [112,114–116,171]. Il est probable que certains troubles cognitifs liés à la consommation d'alcool aient été classés en 2014 à tort comme une maladie ou démence d'Alzheimer, comme l'évoque notamment notre étude sur l'évolution des démences liées à la consommation d'alcool (page 77 et suivantes).

Nous trouvons aussi une association entre **épilepsie** et maladie ou démence d'Alzheimer. Ce lien a déjà été décrit dans la littérature [469–471] : le taux de prévalence de la démence (tout type) chez les patients épileptiques est estimé entre 8,1 et 17,5 % et le taux de prévalence de l'épilepsie chez les patients déments est estimé entre 1 et 9 % [472].

Nous associons les **chutes après 75 ans** et la maladie ou démence d'Alzheimer. Dans la littérature, les chutes ne sont pas associées à l'apparition d'une maladie d'Alzheimer,

mais les chutes sont plus fréquentes chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer. Elles peuvent entraîner des traumatismes crâniens ; elles peuvent conduire à une diminution des contacts sociaux et elles partagent certains un terrain commun avec la maladie d'Alzheimer (diabète de type 2, consommation de psychotropes ou d'anticholinergiques, etc.) [473]. Là encore, les chutes pourraient être envisagées comme un symptôme précoce, un facteur précipitant, un facteur de confusion ou un facteur de risque.

Nous n'avons pas trouvé d'articles dans la littérature retrouvant spécifiquement un lien entre **l'hypertension intracrânienne** et la maladie d'Alzheimer. L'hydrocéphalie à pression normale et les traumatismes crâniens peuvent s'accompagner de lésions anatomopathologiques similaires à celles de la maladie d'Alzheimer [474,475] ; la répétition d'épisodes d'hypertension intracrânienne (au cours de traumatismes crâniens ou de pathologies telles que l'insuffisance cardiaque, le syndrome d'apnées du sommeil ou la bronchopneumopathie chronique obstructive) pourrait ainsi être un facteur favorisant, précipitant ou déclenchant de maladie d'Alzheimer [476,477]. Cette association pose toutefois question dans une population âgée de 70 ans et plus, car l'atrophie cérébrale liée à l'âge entraîne une augmentation de l'espace libre intracrânien et rend rare le diagnostic d'hypertension intracrânienne, y compris en cas d'hématome sous-dural chronique.

Enfin, dans notre fouille de données, nous mettons en lumière certains facteurs inversement associés (« protecteurs ») à la maladie ou démence d'Alzheimer : **diverticulose, cancer, carcinomes, antécédent familial de cancer, hernies, polyarthrite rhumatoïde et arthrose**.

La relation inverse entre **cancer** et maladie d'Alzheimer est bien décrite dans les études épidémiologiques, et sur modèle autoptique (moins de protéines tau hyperphosphorylées chez les patients ayant un antécédent de cancer) [478]. Plusieurs hypothèses ont été formulées pour expliquer cette association inverse ; elles impliquent plusieurs voies de signalisation intracellulaires telles que p53, Wnt, leptine et adiponectine, etc. [479,480].

De la même façon, une relation inverse entre **polyarthrite rhumatoïde** et maladie d'Alzheimer a été trouvée dans plusieurs études [481–483]. D'un autre côté, une méta-analyse récente associait plutôt la polyarthrite rhumatoïde et les démences (tout type) [484]. Deux principales hypothèses sont formulées pour expliquer cette association inverse : d'une part un rôle protecteur pour la maladie d'Alzheimer des anti-inflammatoires non stéroïdiens utilisés dans la polyarthrite rhumatoïde, ce qui est soutenu par les études observationnelles mais pas par les essais cliniques [485–487] ; d'autre part, un rôle protecteur pour la maladie d'Alzheimer du facteur de stimulation des colonies de granulocytes et macrophages (GM-CSF) produit au cours de la pathogénèse de la polyarthrite rhumatoïde, ce qui est soutenu par quelques études récentes [488,489].

Nous n'avons pas trouvé d'études associant **arthrose, diverticulose** ou **hernies** avec la maladie ou démence d'Alzheimer dans la littérature. Plusieurs hypothèses physiopathologiques peuvent être évoquées comme par exemple une association entre arthrose utilisation de traitements (anti-inflammatoires non stéroïdiens), une association entre diverticulose et modification de régime alimentaire, une association entre prise en charge pour hernies et anesthésie générale courte « protectrice » de maladie d'Alzheimer, par un mécanisme indéterminé, comme dans une étude de 2010 [490].

A côté de ces hypothèses physiopathologiques existe des hypothèses statistiques.

*Primo*, la maladie de 2008 peut être « moins » associée à la maladie d'Alzheimer que la moyenne de la population analysée. En effet, notre étude n'est pas en population générale mais en population hospitalière : avons analysé les données de patients ayant au moins une hospitalisation en 2008 et au moins une en 2014. Certains patients peuvent être « moins à risque » de maladie ou démence d'Alzheimer que la moyenne des autres patients hospitalisés, notamment s'ils sont inscrits dans une prise en charge ambulatoire (prise en charge d'une arthrose, cure de hernie inguinale ou crurale, bilan endoscopique mettant en évidence une diverticulose non compliquée). Un grand nombre de patients consultant en 2008 pour une pathologie non associée à la maladie ou la démence d'Alzheimer donne l'impression que cette pathologie en est « protectrice » ou inversement associée.

*Secundo*, la maladie ou démence d'Alzheimer peut être moins bien identifiée en 2014 dans certains groupes. Il est certain que certains séjours en 2014 ont concerné des patients atteints d'une maladie ou démence d'Alzheimer qui n'a pas été identifiée ; il peut exister un biais en fonction de la typologie du séjour : cela pourrait être le cas par exemple d'un patient poursuivant son suivi endoscopique régulier, qui avait permis de diagnostiquer une diverticulose 6 ans auparavant, et qui n'a pas de raison d'avoir un test cognitif au cours de l'hospitalisation courte.

### 1.2.3 Facteurs testés mais non retrouvés dans la fouille de données (partie 3), bien que décrits dans la synthèse des revues de littérature (partie 2)

#### 1.2.3.1 Facteurs spécifiques à la maladie d'Alzheimer

L'**hypertension artérielle** à mi-vie, la **tension artérielle diastolique basse** [369,403–406], l'**hypercholestérolémie** [380,404,412,491], l'**insuffisance cardiaque** [386,492], la **perte d'audition** [399,400] et le **traumatisme crânien** [493,494] ont parfois été associés à la maladie ou démence d'Alzheimer dans la littérature. Ces associations n'étaient pas retrouvées dans notre fouille de données ; elles n'apparaissent pas non plus dans les 20 variables les plus importantes par catégorie d'âge (à l'exception de l'hypertension artérielle entre 65 et 70 ans).

La piste infectieuse de la maladie d'Alzheimer n'est pas étayée par notre étude, malgré l'analyse de plusieurs infections. Dans la littérature, certaines associations ont été évoquées, notamment avec *Chlamydia trachomatis* [495,496].

Dans la littérature, le **tremblement essentiel** a été associé à la maladie ou démence d'Alzheimer [497,498] ; dans notre fouille de données, les troubles du mouvement non parkinsoniens ont été inversement associés à la maladie ou démence d'Alzheimer (facteur « protecteur »). Ce résultat peut s'expliquer par un codage dans un autre type de démence en cas de troubles du mouvement (démence à corps de Lewy par exemple) ou par des consultations itératives pour tremblement essentiel comme évoqué plus haut.

#### 1.2.3.2 Facteurs associés aux démences en général, non spécifiques de la maladie d'Alzheimer

Certains facteurs associés aux démences (tout type) dans la littérature n'ont pas été associés à la maladie ou démence d'Alzheimer dans notre fouille de données. C'est le cas de la **fibrillation atriale** par exemple : la plupart des études publiées l'associent à des troubles cognitifs, mais aucun traitement n'a été associé à une incidence réduite de déclin cognitif ou de démence [499]. Une méta-analyse de 6 études de cohorte (19 940 patients) a associé le **syndrome d'apnée du sommeil** et la démence de tout type

(RR = 1,69 ; IC<sub>95%</sub> [1,34 - 2,13]). L'association se retrouve également dans les analyses de sous-groupes, avec ou sans polysomnographie, ajustées ou non sur ApoE ε4 [500].

Une revue n'a révélé aucune association entre l'apport en **vitamine B12** et la fonction cognitive [501]. L'apport en vitamine B9 a par contre été associé à une diminution du risque de démence dans 4 des 5 études incluses dans une autre revue [424].

Une concentration plasmatique de **vitamine D** supérieure à 560 ng/mL est associée à un gain au niveau du MMSE® estimé à 1,16 point (IC<sub>95%</sub> [0,46 ; 1,85]) dans une méta-analyse [502]. Plusieurs biais de confusion sont possibles, notamment une meilleure exposition au soleil chez les patients non atteints de démence.

Enfin, plusieurs facteurs n'ont pas pu être testés dans la fouille de données : les médicaments (**antihypertenseurs, statines, psychotropes, estrogènes, anticholinergiques**, etc.), les habitudes ou mode de vie (**niveau de scolarisation, contacts sociaux, consommation de tabac, alcool, caféine, activité physique, régime alimentaire, expositions environnementales** telles qu'aux pesticides, etc.), les données biologiques (**hyperhomocystéinémie, hypomagnésémie, concentration plasmatique en vitamines B9, B12, D ou E, hypomanganésémie**, etc.).

Nous illustrons ci-dessous certains facteurs importants ne pouvant être testés dans la base nationale du PMSI de court séjour.

Dans la littérature, les patients consommant des **benzodiazépines à long terme** avaient un risque accru de démence comparativement à ceux qui n'en ont jamais consommé : RR = 1,49 (IC<sub>95%</sub> [1,30 ; 1,72]). Le risque de démence a augmenté de 22 % pour chaque tranche additionnelle de 20 doses quotidiennes par année (RR = 1,22 ; IC<sub>95%</sub> [1,18 - 1,25]) [503]. L'association causale est remise en question et l'utilisation de benzodiazépines serait en fait le reflet d'une anxiété présente dans les symptômes précoces de la maladie d'Alzheimer [504,505]. Dans notre fouille de données, nous trouvons par ailleurs une association entre troubles anxieux et maladie ou démence d'Alzheimer.

Dans la littérature, l'**activité physique** a été associée à une diminution du risque de troubles cognitifs dans 21 des 24 cohortes incluses (87,5 %) et dans 100 % des études transversales ; une méta-analyse de 8 études a rapporté un RR de 0,58 (IC<sub>95%</sub> [0,49 ; 0,70]) pour une activité physique élevée ou faible [426]. L'activité physique « de loisir » était particulièrement protectrice, contrairement à l'activité physique liée au travail [506,507].

Dans la littérature, il y avait une association modérée entre la consommation de **caféine** et une diminution du risque de troubles cognitifs : dans une revue, 4 des 7 études transversales et 3 des 11 cohortes incluses ont trouvé cette association. Cinq autres cohortes parmi les 11 ont identifié ce lien de façon partielle dans les analyses de sous-groupes (par exemple, seulement chez les femmes) [171]. Par ailleurs, des **contacts sociaux** fréquents et une stimulation cognitive seraient des facteurs de protection [170]. Ainsi, la consommation de caféine pourrait être un facteur de confusion, révélant des contacts sociaux.

Le **faible niveau d'éducation** (généralement défini comme moins de 8 ans de scolarisation) n'a pas pu être testé, bien qu'il soit un facteur associé à la maladie ou démence d'Alzheimer avec un RR estimé à 1,80 (IC<sub>95%</sub> [1,43 ; 2,27]) ou 1,99 (IC<sub>95%</sub> [1,30 ; 3,04]) dans deux méta-analyses [171,369].

L'impact de l'**indicateur d'alimentation saine** (*Healthy Diet Indicator* ou HDI), fondé sur les recommandations de l'Organisation mondiale de la santé, n'a pas pu être étudié non plus. Dans une revue de littérature, 6 des 6 études transversales et 6 des 8 études

longitudinales incluses ont trouvé une association entre un régime alimentaire adéquat aux recommandations de l'HDI et une diminution du risque de déficience cognitive [423].

#### **1.2.4 Facteurs non-testés dans la fouille de données (partie 3), bien que décrits dans la littérature (partie 2)**

Enfin, de nombreux autres facteurs ont été associés de façon plus anecdotique et n'ont pas été testés, essentiellement car leur traçabilité dans les données d'hospitalisation a été jugée insuffisante.

Par exemple, nous n'avons pas intégré les soins stomatologiques dans notre étude. Or, une association a été mise en évidence entre la diminution de l'incidence des démences et l'ablation des dents chez les patients ayant un moindre niveau d'éducation (par diminution de l'inflammation chronique) [508]. Plusieurs études ont déjà noté une association entre parodontite et troubles cognitifs [509,510]. En octobre 2018, une étude expérimentale a montré la neuro-dégénérescence et la formation de peptides  $A\beta_{1-42}$  après l'inoculation d'un pathogène de parodontite (*Porphyromonas gingivalis*) chez des souris. Ces facteurs non étudiés ou non étudiables s'intègrent dans les limites de notre travail, que nous allons aborder ci-dessous.

### **1.3 Interprétation des associations statistiques**

Nous avons identifié plusieurs facteurs inversement associés avec la maladie ou démence d'Alzheimer : cancers, tumeurs bénignes et carcinomes in situ ; diverticulose ; infarctus du myocarde ; obésité, arthrite rhumatoïde, ostéo-arthrite, psoriasis. Nous avons évoqué deux façons d'interpréter ces résultats plus haut : de façon physiopathologique (avec par exemple un facteur protecteur d'une inflammation chronique [511]), ou de façon statistique (il semble par exemple légitime de penser qu'un patient hospitalisé en ambulatoire pour une coloscopie dans le suivi d'un cancer digestif ou d'une diverticulose n'ait pas d'évaluation systématique de sa fonction cognitive, rendant le diagnostic de maladie ou démence d'Alzheimer « moins probable » que pour la moyenne de la population hospitalière de la même catégorie d'âge).

Enfin, notre étude est une étude épidémiologique associant certains facteurs à l'apparition d'une maladie ou démence d'Alzheimer. L'interprétation des associations statistiques doit rester prudente. Ainsi, ces facteurs peuvent notamment être des causes directes (accumulation de lésion, dans un contexte vasculaire par exemple) ; ils peuvent anticiper l'apparition d'une maladie ou la révéler plus précocement (influence de la réserve cognitive, dans un contexte de consommation de médicaments anticholinergiques par exemple) ; ils peuvent être des facteurs de confusion sur un terrain commun (chute et neuropathie diabétique, chute et maladie de Parkinson, par exemple), être le traitement ou l'automédication de symptômes ; enfin, les associations mises en évidence peuvent également être fortuites.

Ainsi, la consommation d'alcool peut être une cause possible de démence, un facteur de confusion (association au tabagisme et au terrain vasculaire) ou un symptôme précoce (« automédication » par alcool dans un contexte de troubles du sommeil révélateurs d'une démence).

La fouille de données est une méthodologie ayant pour objectif de faire émerger des associations ; d'autres types d'études sont nécessaires pour confirmer puis caractériser les résultats.

## 2 Forces et limites de l'approche et de nos résultats

Notre travail a consisté à identifier les démences et ses facteurs associés à travers la littérature et à travers une (autre) grande base de données : celle du PMSI de court séjour. Les principales forces et faiblesses de ce travail sont liées à l'utilisation des données massives : de nombreuses données qui permettent une large puissance et l'étude de facteurs d'exposition rares, mais qui *a contrario* ne permettent pas la vérification des données sources.

Nous suivrons ici un plan logique en parlant d'abord de la synthèse des revues de littérature puis des études dans la base nationale du PMSI de court séjour ; nous aborderons alors les forces et limites du contenant (grands volumes avec ses limitations temporelles), puis du contenu (choix personnels concernant la gestion du temps et de l'âge, qualité des données concernant la variable à expliquer et les variables explicatives).

### 2.1 Synthèse des revues de littérature

Nous avons vu en introduction de notre deuxième partie que la littérature sur la maladie d'Alzheimer a augmenté de façon importante, passant d'une centaine d'articles annuels au début des années 1980 à plus de 7000 articles publiés en 2018. Afin de synthétiser les facteurs principaux associés à la maladie d'Alzheimer, nous avons opté pour une synthèse des revues de littérature. Notre synthèse s'apparente à une revue narrative ; il existe depuis peu une méthodologie plus systématique pour faire une « revue de revues de littérature ou méta-analyses », appelée « *umbrella review* » [512,487,170].

La qualité des données est difficile à contrôler dans le cadre d'une littérature aussi foisonnante. Le choix d'une synthèse des revues de littératures permet d'avoir une vision d'ensemble plus large, tenant déjà compte des divergences trouvées dans la littérature.

Il est probable que l'équation de recherche initiale ait pu entraîner un biais de sélection dans les résultats présentés par la base de données MEDLINE. Un biais de publication est toujours présent ; pour le limiter, nous avons complété notre recherche par une recherche dans l'encyclopédie *UpToDate*<sup>®</sup> et dans des revues francophones non indexées sur MEDLINE, via le moteur de recherche LiSSa.

Le sujet des facteurs associés aux démences est vaste et complexe. De très nombreuses publications ont mis en évidence des facteurs associés à la maladie ou démence d'Alzheimer. Ces publications sont hétérogènes et le niveau de preuve de ces associations est variable.

Notre objectif principal était de pouvoir identifier les patients à risque de maladie ou démence d'Alzheimer, dans le cadre de soins courants. Nous avons donc étudié uniquement les revues de littérature et méta-analyses fournissant les associations les mieux étudiées et avec les meilleurs niveaux de preuve. Nous gardons toutefois en mémoire que d'autres facteurs existent et ont été étudiés dans des études rétrospectives ou prospectives, mais n'ont pas encore fait l'objet de revues de littérature.

***Les forces et limites suivantes concernent exclusivement les études dans la base nationale du PMSI de court séjour.***

## 2.2 Grands volumes

La base nationale du PMSI de court séjour en 2008 et 2014 comporte respectivement 23,8 et 27,1 millions de séjours. Ces volumes importants représentent la principale force de notre étude, avec près de 56 000 patients présentant un codage de maladie ou démence d'Alzheimer en 2014 pour lesquels nous disposons de données enregistrées six ans auparavant. Les techniques de fouille de données et la taille importante de l'échantillon permettent d'étudier un grand nombre de variables, y compris rares, et de soulever de nouvelles hypothèses sur les facteurs associés.

## 2.3 Limites temporelles de la base

Au début de notre travail en décembre 2015, nous avons une autorisation pour l'exploitation de la base nationale du PMSI de court séjour de 2008 à 2014.

Afin d'étudier l'évolution des diagnostics de démences sur une plus grande durée, nous avons utilisé le site ScanSanté, qui permet une analyse moins fine au niveau des patients, mais nous a permis une analyse temporelle plus importante au niveau des séjours et codages (soit 285,7 millions de séjours hospitaliers sur 11 années consécutives).

Ce site ScanSanté présente deux limites spécifiques par rapport à l'utilisation de la base nationale du PMSI de court séjour.

La première limite est que nous étudions ici le nombre de séjours hospitaliers ; certains patients peuvent avoir eu plusieurs séjours qui ne sont pas agrégés. Néanmoins, nous nous intéressons à l'évolution du codage, et il n'y a pas de raison de penser que le nombre annuel d'hospitalisations de patients atteints de démences ait pu changer de façon majeure entre 2007 et 2017.

La deuxième limite spécifique de ScanSanté est l'utilisation des diagnostics principaux uniquement, et non des diagnostics reliés et diagnostics associés significatifs. Ces deux derniers types de codages ont bien été pris en compte dans notre troisième travail, plus fin, sur la base nationale du PMSI de court séjour entre 2008 et 2014.

Enfin, notre hypothèse principale, après élimination des autres, est que les codages évoluent avec la littérature. Or, pour appuyer cette hypothèse, nous aurions idéalement dû remonter avant 2007 et la proposition de révision des critères NINCDS-ADRA, ce qui n'était pas réalisable sur ScanSanté [29].

## 2.4 Gestion du temps

Dans la base nationale du PMSI de court séjour de 2008 à 2014, nous avons pris en compte le temps de façon très sommaire en utilisant la base la plus ancienne (2008) pour les facteurs d'exposition et la base la plus récente (2014) pour la variable à expliquer.

La première raison à ce choix est que notre premier travail a mis en évidence que la variable à expliquer (maladie ou démence d'Alzheimer) était de moins en moins codée. Notre hypothèse est que le codage s'affine et gagne en précision d'années en années. Nous avons donc choisi de ne pas intégrer la notion de maladie ou démence d'Alzheimer entre 2009 et 2013 dans la variable à expliquer.

La deuxième raison est qu'une association n'est pas une causalité (ou un facteur de risque) et certaines associations sont probablement des symptômes précoces. Or, un des critères différenciant un symptôme précoce d'un facteur de risque est la temporalité : en

choisissant des diagnostics posés le plus longtemps possible avant le diagnostic de maladie ou démence d'Alzheimer (1 à 6 ans), nous privilégions les facteurs associés sur les symptômes précoces.

La troisième raison réside dans la possibilité de cette prise en compte sommaire : en effet, la base nationale du PMSI de court séjour comporte des effectifs tels que nous pouvions nous permettre d'ignorer certaines variables explicatives et variables à expliquer diagnostiquées entre 2009 et 2013.

De la même façon, nous aurions aussi pu utiliser uniquement la base de 2014 (ce qui aurait permis d'augmenter largement le nombre de patients concernés), mais ne nous aurait pas permis d'intégrer la notion de temporalité.

Outre cette prise en compte sommaire du temps, nous n'avons pas tenu compte des risques concurrents (décès intercurrents). Par ailleurs, le fait de se restreindre aux patients vivants et hospitalisés en 2014 ne fait pas de notre travail une vraie cohorte historique.

## 2.5 Gestion de l'âge et stratification

Nous avons choisi pour notre travail un âge minimal de 49 ans en 2008 (soit 55 ans en 2014) car la maladie ou démence d'Alzheimer est rare avant 55 ans, et concerne principalement des cas familiaux. Or, la génétique n'étant pas un facteur étudiable dans la base nationale du PMSI de court séjour, nous avons préféré éviter l'inclusion de ces cas.

En raison de l'impact extrêmement élevé de l'âge sur la survenue d'une maladie ou démence d'Alzheimer, nous avons divisé notre échantillon en classes de 5 ans. Ce découpage nous a permis de continuer à ajuster sur l'âge dans les différentes classes, et nous a permis d'identifier les principales variables explicatives selon les différents moments de la vie : troubles psychotiques après 60 ans, hypertension intracrânienne, épilepsie ou dénutrition après 70 ans, etc.

## 2.6 Problèmes de définition de la variable à expliquer

Pour que la maladie ou démence d'Alzheimer soit codée, plusieurs critères sont nécessaires : *primo*, que le patient ait réellement une maladie ou démence d'Alzheimer ; *deuxio*, que la fonction cognitive soit évaluée au cours de l'hospitalisation ; *tertio*, que le codage soit bien effectué. Or, plusieurs limites existent sur ces trois points.

Premièrement, le diagnostic de certitude de la maladie d'Alzheimer est autoptique. Dans les études, il existe une forte corrélation entre un diagnostic clinique ante-mortem et un diagnostic post-mortem [513,514]. Cependant, dans une étude neuropathologique, près d'un tiers des patients de plus de 85 ans sans diagnostic ante-mortem de la maladie d'Alzheimer présentaient des lésions compatibles post-mortem [515]. Pour pouvoir retenir un diagnostic de maladie d'Alzheimer, les critères diagnostiques proposent des niveaux de probabilité (certain, probable ou possible) ; cette distinction n'existe pas dans la CIM-10 et donc dans les données de la base nationale du PMSI de court séjour.

Deuxièmement, le sous-codage de la maladie d'Alzheimer est bien connu [360,516]. Néanmoins, il n'y a pas lieu de penser que ce sous-codage puisse entraîner un biais différentiel : en effet, il est peu probable par exemple que la maladie d'Alzheimer soit plus ou moins codée en 2014 chez les patients ayant un antécédent de trouble auditif en 2008

que chez ceux n'en ayant pas. Toutes les associations peuvent se discuter, mais dans l'ensemble, il n'existe pas en 2014 une population particulière pour laquelle le diagnostic sera ignoré ou particulièrement recherché. Par ailleurs, dans notre étude, 55 997 patients étaient atteints de la maladie ou démence d'Alzheimer en 2014 (4,04 %). Le taux de prévalence de maladie ou démence d'Alzheimer dans notre étude est proche de celui des autres études, estimé à 4 % chez les plus de 60 ans [208,211,212,215]. Chez les plus de 75 ans, le taux de prévalence est estimé à 18 % dans la littérature (11,5 % dans notre étude) ; chez les plus de 85 ans, il est estimé à 40 % (14,9 % dans notre étude) [234]. Ainsi, notre sous-codage de la variable à expliquer semble plutôt concerner les patients les plus âgés.

Troisièmement, nous avons abordé tout au long de notre travail la problématique des multiples définitions et critères diagnostiques contemporains concernant les démences. Dans notre premier travail, nous avons montré que le codage des démences avait évolué sur la dernière décennie, et notre principale hypothèse est que le codage s'affine en suivant l'évolution des données de la science. Cette hypothèse est plutôt en faveur d'une fiabilité grandissante de la base nationale du PMSI de court séjour.

Enfin, malgré les limites décrites ci-dessus, l'utilisation du codage hospitalier pour définir le diagnostic est une façon reconnue de compter la démence [517]. La définition et l'identification des démences dans les principales bases de données administratives françaises est d'ailleurs une question d'intérêt et une étude récente a proposé plusieurs algorithmes d'identification, dont deux ont été validés [518].

## 2.7 Choix des variables et qualité des données

La qualité du codage et la véracité des données sont les principales limites de notre étude. Afin de réaliser une fouille de données dans la base nationale du PMSI de court séjour, il a fallu synthétiser les quelque 39 000 codes CIM-10 et 8 400 codes CCAM en quelques grandes classes (137 variables). Nous avons sélectionné les facteurs associés connus d'une part, y compris ceux douteux tels qu'*Helicobacter pylori* par exemple, et avons ajouté un certain nombre d'autres facteurs potentiels issus d'hypothèses de la littérature d'autre part (par exemple concernant l'hypertension intracrânienne [475,476,519]). Nous avons également inclus des variables servant de comparaison comme par exemple l'arthrose, face à la polyarthrite rhumatoïde.

Les codages précis dans le PMSI de court séjour sont souvent moins utilisés ou fluctuants ; c'est notamment ce que nous avons vu concernant les démences liées à la consommation d'alcool. Nous avons donc volontairement opté pour des grandes classes, telles que « trouble anxieux », « inflammation », « cancer », etc. Cette démarche est également celle choisie dans la littérature, par exemple concernant l'association inverse entre maladie d'Alzheimer et cancer [478–480].

Par ailleurs, il n'est pas possible de tenir compte dans la base nationale du PMSI de court séjour d'un certain nombre de variables : données génétiques (notamment concernant l'apolipoprotéine E), expositions environnementales, variables biologiques, habitus, régime alimentaire, prise de médicaments, antécédents familiaux, etc. Certaines variables ont pu être utilisées mais leur codage n'est pas aussi fin que si nous disposions des données sources : c'est le cas par exemple des variables « carence en vitamine B9 », « carence en vitamine B12 », « hypertension artérielle », « excès d'alcool », etc.

La véracité des données est une question importante dans la fouille de données. Le grand volume de données (dé-identifiées) ne permet pas de les vérifier en revenant aux dossiers médicaux. Or, si l'encodage par le clinicien de la situation clinique vers un libellé de la CIM-10 est difficile, l'exploitation du codage CIM-10 pour retrouver la situation clinique réellement vécue l'est davantage. En effet, plusieurs codes peuvent décrire le même état pathologique ; il existe une grande diversité de choix et d'agencement de codes, et les codeurs peuvent méconnaître certaines règles, rendant le codage approximatif [350,358,520]. Néanmoins, là encore, il est peu probable qu'il y ait un biais différentiel en faveur d'un meilleur (ou d'un moins bon) codage des variables explicatives en 2008 chez les patients atteints (ou non) de maladie ou démence d'Alzheimer 6 ans plus.

Par ailleurs, nous pouvons vérifier le bon codage de certaines variables par la comparaison à des données épidémiologiques connues. Par exemple, nous notons un taux de prévalence de l'hypertension artérielle de 27 % dans notre population âgée de  $66,7 \pm 10,45$  ans en moyenne ; ce résultat est similaire à celui retrouvé dans la littérature [521]. De la même façon, nos taux de prévalence sont cohérents avec les données de la littérature concernant les pathologies les plus fréquentes telles que le diabète de type 2 [522–524] ou les cancers [525]. Néanmoins, il existe un sous-codage fréquent pour d'autres pathologies, telles que la dépression qui concernait 3,3 % des patients inclus dans notre étude, versus 6 à 7,8 % dans la littérature [526,527] ; cette sous-notification de la dépression dans les grandes bases de données a déjà été rapportée [528] et peut aussi s'expliquer par un biais de sélection (la base du PMSI concernant la psychiatrie n'étant pas incluse dans celle du court séjour).

Enfin, l'utilisation du PMSI pour la tarification à l'activité peut entraîner un surcodage de certaines pathologies et un sous-codage de celles ayant un intérêt pour la tarification (c'est-à-dire celles ne modifiant pas ou peu le niveau de gravité). Cependant, le codage comme diagnostic principal de démence d'Alzheimer ou de démence vasculaire (quelle que soit la précision) est associé au même groupe homogène de séjour, et au même tarif pour les séjours de 3 à 20 jours. Le prix du séjour augmente en codant les diagnostics associés (dénutrition, ulcère de décubitus, patient alité, etc.) ; il n'y a donc aucune incitation financière à utiliser précisément un code de démence plutôt que l'autre.

## 2.8 Biais de sélection des patients

La base nationale du PMSI de court séjour est une base hospitalière.

D'une part, nous avons utilisé la base du court séjour ; or, il existe d'autres bases, notamment pour la psychiatrie, les soins de suite et réadaptation et l'hospitalisation à domicile.

D'autre part, les patients hospitalisés ne concernent environ que 1 % des patients présentant des symptômes et 3,6 % des patients ayant consulté un médecin [529,530]. Cette « écologie des soins » est un des concepts phares de la médecine générale telle que définie par la WONCA, incitant à développer la recherche en soins primaires [259,260].

## 3 Perspectives

La fouille de données au sein des grandes bases est une technique d'analyse concomitante de nombreuses associations dans de grands volumes de données, rendue possible par les puissants outils à notre disposition et par l'organisation du recueil des données de santé sur de vastes territoires (nationaux voire internationaux). Cette fouille de données pourrait permettre de découvrir des associations rares, et de contribuer à la recherche scientifique. Elle est contre-balançée par une interprétation plus précautionneuse que les études plus classiques, qui sont plus proches des situations cliniques, et par une grande difficulté méthodologique.

Nous aborderons ici les questions soulevées par notre travail pour le suivi de l'épidémiologie des démences, pour la pratique clinique et pour la recherche concernant les démences.

### 3.1 Suivi de l'épidémiologie des démences

L'épidémiologie des démences peut se poursuivre en milieu hospitalier, à travers la base nationale du PMSI, mais également s'étendre en ville suite à la stratégie nationale de repérage proposée en 2018 [278].

#### 3.1.1 Poursuite du suivi en milieu hospitalier

Notre premier travail a montré une évolution annuelle des codages de démences, que nous avons attribuée à l'évolution des définitions et critères diagnostiques dans la littérature scientifique. Nous avons rapproché cet effet du « biais de notoriété » classique des bases avec notification spontanée. Pour analyser un réel « biais de notoriété », il serait intéressant de décrire l'évolution des codages sur des périodes plus courtes (par exemple mensuelles) afin de déterminer l'effet d'évènements médiatiques ou de parutions scientifiques sur les codages. Néanmoins, les démences se prêtent peu à ce type d'études, car la « notoriété » et les évènements concernent principalement la maladie d'Alzheimer (journée mondiale Alzheimer le 21 septembre, VillageAlzheimer® organisés par l'association France Alzheimer, etc.).

Concernant les démences vasculaires, l'augmentation des « autres démences vasculaires » suggère un manque de précision parmi les propositions de la CIM-10, par rapport aux nouveaux critères. Par ailleurs, nous n'observons aucun changement dans la distribution des différents sous-types de démence vasculaire après 2014, qui pourrait être lié à la déclaration VASCOG [63]. Suivre l'évolution des démences vasculaires après 2017 pourrait donc permettre de mieux comprendre le délai entre l'apparition de nouveaux critères et leur éventuel impact sur les codages.

Concernant les démences liées à la consommation d'alcool, un suivi pourra permettre de déterminer si l'évolution est une tendance qui va se poursuivre, se stabiliser ou régresser. Enfin, l'arrivée prochaine de la CIM-11 devrait être suivie d'une modification des règles de codage par l'ATIH, ce qui devrait à nouveau modifier les données dans la base nationale du PMSI.

#### 3.1.2 Suivi épidémiologique des démences en soins primaires

Les cohortes PAQUID et 3C arrivent à leur terme ; malgré le développement des grandes bases de données (SNIIRAM, PMSI...), il semble nécessaire de continuer de mettre en

place de nouvelles cohortes prospectives en population générale pour suivre l'épidémiologie des démences en France.

A l'intersection entre un suivi de cohorte prospective et l'utilisation de grandes bases de données, l'exploitation des données médicales des médecins généralistes pourrait permettre d'affiner notre connaissance de l'épidémiologie des démences, et diminuer le sous-diagnostic en impliquant davantage les médecins de premier recours.

### **3.2 Utilisation des facteurs associés à la démence ou maladie d'Alzheimer en pratique clinique**

Notre travail global a permis de mettre en évidence plusieurs facteurs associés à la maladie ou démence d'Alzheimer, notamment l'âge, le sexe féminin, le diabète de type 2, la dépression, la dénutrition, les troubles bipolaires, psychotiques et anxieux, le faible niveau de scolarité, l'excès d'alcool, l'épilepsie, les chutes après 75 ans et l'hypertension intracrânienne.

En pratique, ces résultats peuvent nous permettre de cibler les patients chez lesquels une vigilance accrue et un repérage précoce peuvent être plus efficaces qu'en population générale. En raison des prévalences de ces facteurs associés, le repérage par des tests validés pourrait notamment être proposé chez les patients diabétiques et/ou ayant des antécédents psychiatriques.

Au fur et à mesure que les études et les examens progressent, certains facteurs de risque clairement identifiés peuvent aussi être modifiés, en particulier dans les domaines cardiovasculaire et environnemental. Il peut être intéressant d'étudier l'impact de la prévention concernant les facteurs associés modifiables sur l'incidence de la maladie ou démence d'Alzheimer.

### **3.3 Utilisation des facteurs associés à la maladie ou démence d'Alzheimer pour la recherche**

L'étude des facteurs associés à la maladie ou démence d'Alzheimer peut permettre de formuler des hypothèses physiopathologiques qui permettront de mieux comprendre les mécanismes impliqués dans le développement de la maladie.

A notre connaissance, l'effet cumulatif des divers facteurs associés n'a pas été étudié et pourrait faire l'objet d'études spécifiques.

Enfin, notre approche a été validée pour la maladie ou démence d'Alzheimer, avec des facteurs associés cohérents avec ceux de la littérature. Notre travail pourrait être reproduit avec d'autres pathologies, telles que les démences vasculaires, la dégénérescence lobaire fronto-temporale, la maladie de Huntington, la démence de Creutzfeldt-Jakob, etc.

### **3.4 Recherche de nouveaux facteurs associés à l'avenir**

Notre fouille de données a permis de mettre en lumière certaines associations mal connues, telles que l'hypertension intracrânienne. D'autres études, avec un accès aux données sources, sont maintenant nécessaires pour vérifier cette hypothèse. Certains auteurs ont proposé d'étudier les patients ayant une élévation fréquente de la tension intracrânienne, notamment par la répétition de manœuvres de Valsalva (joueurs d'instrument à vent professionnels, plongeurs, etc.) [519]

Comme mentionné plus haut, de nombreux facteurs n'ont pas été testés, tels que la parodontite par exemple, et notre étude pourrait être complétée avec d'autres variables explicatives ou sur d'autres périodes.

Certaines recherches peuvent être effectuées par des revues de littérature et méta-analyse. Par exemple, parallèlement à ce présent travail, nous avons effectué une méta-analyse concernant le lien spécifique entre *Helicobacter pylori* et maladie d'Alzheimer ; sur 287 articles identifiés, 17 traitaient de l'association entre les deux et 7 ont été inclus dans notre méta-analyse, trouvant un OR = 1,36 (IC<sub>95%</sub> [1,10 ; 1,69]) (*résultats non publiés, faisant l'objet du travail de thèse de M. Mehdi Saheb, soutenu le 16 janvier 2019*). Notre fouille de données n'a pas permis d'étudier certains critères inaccessibles via la base nationale du PMSI de court séjour, tels que le régime alimentaire, les habitudes, les médicaments, etc.

De nouveaux outils sont déjà en cours de développement pour affiner nos recherches. Mais il existe également de nouvelles pistes pour la recherche analytique de facteurs associés.

*Primo*, la fouille de données « textuelles » dans des courriers hospitaliers standardisés pourrait permettre d'associer les démences et certains modes de vie (tabagisme, consommation d'alcool, nombre d'enfants et contacts sociaux, etc.).

*Deuxio*, les grandes bases de données sont en plein essor, notamment avec les bases du PMSI, du SNIIRAM, du répertoire national d'identification des personnes physiques (RNIPP), du centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (CépiDc) ou d'autres bases recensées sur Portail Épidémiologie France [531]. Le chaînage entre ces bases va permettre l'accès à d'autres données, telles que les médicaments, les ALD, etc.

*Tertio*, de nouvelles bases de données pourraient voir le jour en ville. Nous pourrions imaginer un système de recherche pour tout type de pathologie à l'instar de l'outil *jSentinel* développé par le réseau Sentinelles pour le suivi de certaines pathologies infectieuses (grippe, diarrhée aiguë, infection respiratoire aiguë après 65 ans, oreillons, varicelle, coqueluche, maladie de Lyme, urétrite masculine, zona) et les actes suicidaires [532]. De façon plus large, nous pourrions envisager la reprise d'un outil tel que l'observatoire de la médecine générale, qui a recueilli les informations prospectives de 690 000 patients (6 millions de consultations) entre 1994 à 2009 auprès d'une centaine de médecins généralistes investigateurs de la société française de médecine générale [533]. Enfin, en novembre 2018, le nouveau projet de dossier médical partagé a été proposé ; si ce projet venait à percer, ce serait une source inestimable de recherche dans le futur, avec la mise en commun de données hospitalières et ambulatoires, d'imagerie et de biologie.

*Quarto*, la e-santé est également en plein essor. Les objets connectés (montres, balances, sphéromètre, etc.) et applications (sport, alimentation) permettent un suivi précis, rapproché et coordonné de nombreuses données [521]. Elles sont parfois déjà réunies lorsqu'un même système d'exploitation est utilisé (par exemple « Activité » sur iOS, ou la société française Withings) et pourront sans nul doute être utilisées à l'avenir pour la recherche. Enfin, certaines de ces données sont partagées sur les réseaux sociaux, qui peuvent également être des bases de données massives réutilisables ; nous pouvons par exemple citer un article de 2018 visant à identifier les patients souffrant de démence sur Twitter [534].

Bien sûr, à côté de ces études de « fouille », les études plus traditionnelles (cohortes, cas-témoins, essais cliniques, recherche fondamentale, etc.) resteront indispensables pour mieux caractériser les associations retrouvées. Depuis une quinzaine d'années, les

données ouvertes (*open data*) se développent et de plus en plus d'éditeurs de journaux scientifiques demandent le partage de données de ce type d'études « traditionnelles », qui pourront également être réutilisées (*data reuse*) [346].

# Conclusion générale

Notre travail a permis de cerner les difficultés diagnostiques concernant les démences et leur cadre nosographique hétérogène.

Les cohortes françaises principales touchent à leur terme. Le collège de médecine générale et la fédération française des CMRR ont publié récemment une stratégie nationale. Il y a fort à parier que les études sur les démences incluront de plus en plus les données recueillies en médecine générale.

Repérer les démences en médecine générale se fera avec les mêmes difficultés qu'en milieu hospitalier avec une évolution des diagnostics au fil des connaissances, de l'évolution des définitions et critères diagnostiques. Bien définir les troubles neurocognitifs est un prérequis indispensable pour le suivi clinique et la recherche sur les démences.

Une des pistes pour bien repérer les patients souffrant de troubles neurocognitifs consiste à en connaître les principaux facteurs associés, notamment le diabète et les troubles psychiatriques (dépression, trouble bipolaire, troubles anxieux, etc.)

Les données obtenues sur les cohortes ou les données hospitalières se privent de données disponibles en soins primaires ou via la e-santé, qui pourront révéler de nouveaux facteurs associés. Après avoir exploré les facteurs associés aux démences dans la base nationale du PMSI, de nombreuses pistes s'offrent à nous pour continuer à en chercher par d'autres moyens.

# Publications

Dans le cadre de cette thèse, les 7 articles suivants ont été proposés ou publiés dans des revues internationales à comité de lecture (1 publié, 3 acceptés définitivement et en cours de publication, 4 en cours de revue) :

- Rochoy M, Chazard E, Gautier S, Bordet R. Vascular dementia encoding in the French nationwide discharge summary database (PMSI): variability over the 2007-2017 period. *Annales de cardiologie et d'angéiologie*. 2018. [10.1016/j.ancard.2018.10.011](https://doi.org/10.1016/j.ancard.2018.10.011)
- Rochoy M, Chazard E, Gautier S, Bordet R. Shift in hospitalizations for Alzheimer's dementia to related dementias in France between 2007 and 2017, *Journal of Prevention of Alzheimer's Disease* **[In press]**
- Rochoy M, Chazard E, Gautier S, Bordet R. Factors associated with Alzheimer's disease: an overview of reviews, *Journal of Prevention of Alzheimer's Disease* **[In press]**
- Rochoy M, Chazard E, Gautier S, Bordet R. Factors associated with the onset of Alzheimer's disease: data mining in the French nationwide discharge summary database between 2008 and 2014. *Journal of Alzheimer's disease and Parkinsonism* **[In press]**
- Rochoy M, Chazard E, Gautier S, Bordet R. Evolution of dementia related to the use of alcohol in the French nationwide summary database. *American Journal of Alzheimers Disease & Other Dementias* **[under review]**
- Rochoy M, Favre J, Leicht A, Puzkarek T, Bordet R. Repérage des troubles cognitifs en consultation de médecine générale : quel outil choisir ? *Presse Med* **[under review]**
- Rochoy M, Chazard E, Gautier S, Bordet R. Épidémiologie des démences en France. *Geriatr Neurol Psychol Viell* **[under review]**

Une communication orale a été proposée :

- Rochoy M, Bordet R, Gautier S, Ficheur G, Chazard E. Recherche de facteurs associés à la maladie d'Alzheimer par fouille statistique de données de la base nationale du PMSI. Congrès Emois 2019, Nancy.

# Liste des tables

Table 1. Exemples non exhaustifs de facteurs génétiques associés à la démence d'Alzheimer dans des revues de la littérature référencées sur MEDLINE .....	39
Table 2. Facteurs modifiables associés à la démence.....	41
Table 3. Prévalence et taux de prévalence des démences en France.....	49
Table 4. Incidence et taux d'incidence des démences en France.....	50
Table 5. Taux d'incidence des démences par catégories d'âge en France .....	51
Table 6. Utilisation des principaux outils de repérage des troubles cognitifs en médecine générale .....	57
Table 7. Valeurs diagnostiques des principaux outils de repérage des troubles cognitifs en médecine générale.....	60
Table 8. Nombre de séjours hospitaliers avec un diagnostic principal de troubles organiques mentaux ou dégénératifs entre 2007 et 2017 en France.....	74
Table 9. Nombre de séjours hospitaliers avec un diagnostic principal de démence vasculaire entre 2007 et 2017 en France.....	76
Table 10. Nombre de séjours hospitaliers avec un diagnostic principal de démence et trouble cognitif tardif ou persistant dû à l'utilisation de substances psychoactives entre 2007 et 2017 en France .....	77
Table 11. Synthèse des revues de littérature et méta-analyses incluses dans notre étude .....	83
Table 12. Résumé des résultats concernant les facteurs modifiables associés à la maladie d'Alzheimer.....	95
Table 13. Synthèse des facteurs associés à la maladie ou démence d'Alzheimer (en gras) ou aux démences de tout type (en italique) dans les revues de littérature .....	97
Table 14. Caractéristiques des 1 384 966 patients analysés en 2008 (classés par pourcents décroissants) .....	101
Table 15. Odds-ratios (et intervalle de confiance à 95 %) dans les modèles multivariés : facteurs associés positivement (en rouge) et inversement associés (en bleue) avec l'apparition d'une maladie ou démence d'Alzheimer en 2014 .....	108
Table 16. Codes ATC et score ACB des anticholinergiques .....	186
Table 17. Résultats de méta-analyses sur l'efficacité à 6 mois sur le MMSE® des traitements non-médicamenteux dans la maladie d'Alzheimer .....	195
Table 18. Synthèse de méta-analyses sur l'efficacité des principaux traitements proposés dans la maladie d'Alzheimer sur les performances cognitives.....	197
Table 19. Nombre de personnes domiciliées dans les départements du Nord ou Pas-de-Calais ayant recouru à des molécules anti-démence.....	200

# Liste des figures

Figure 1. Évolution sur 11 ans des séjours hospitaliers pour maladie ou démence d'Alzheimer par rapport aux autres troubles mentaux organiques ou dégénératifs	75
Figure 2. Évolution des séjours hospitaliers par sous-types de démence vasculaire entre 2007 et 2017	76
Figure 3. Évolution des séjours hospitaliers pour démence ou autre trouble cognitif persistant ou tardif dû à l'alcool entre 2007 et 2017	78
Figure 4. Évolution spatiale des taux de séjours hospitaliers avec les codages de maladie d'Alzheimer, démence d'Alzheimer, démence vasculaire ou démences dues à l'alcool entre 2008 et 2014 en France	79
Figure 5. Évolution du nombre d'articles et de revues sur la maladie d'Alzheimer sur MEDLINE (PubMed)	81
Figure 6. Diagramme de flux	100
Figure 7. Pondération des différentes variables explicatives de la variable « maladie ou démence d'Alzheimer en 2014 » dans les catégories 49-55 ans, 55-60 ans, 60-65 ans et 65-70 ans (random Forest). Les variables marquées d'un point le plus à droite (listées en premier) sont les plus influentes.	103
Figure 8. Pondération des différentes variables explicatives de la variable « maladie ou démence d'Alzheimer en 2014 » dans les catégories 70-75 ans, 75-80 ans, 80 ans et plus (random Forest). Les variables marquées d'un point le plus à droite (listées en premier) sont les plus influentes.	104
Figure 9. Odds-ratios ajustés (en abscisse) des variables retenues dans les modèles multivariés dans les catégories 49-55 ans, 55-60 ans, 60-65 ans et 65-70 ans	106
Figure 10. Odds-ratios (en abscisse) des variables retenues dans les modèles multivariés dans les catégories 70-75 ans, 75-80 ans, 80 ans et plus	107
Figure 11. Présentation schématique des trois parties de ce travail de thèse	111
Figure 12. Portrait d'Alois Alzheimer	182
Figure 13. Tombe d'Alois et Cécile Alzheimer, au cimetière principal de Francfort.	183
Figure 14. Diagramme de flux (revue de littérature sur l'épidémiologie des démences en France)	193
Figure 15. Nombre de personnes domiciliées dans les départements du Nord ou du Pas-de-Calais ayant recouru à des molécules anti-démence selon l'année et la molécule	200
Figure 16. Nombre de personnes domiciliées dans les départements du Nord ou du Pas-de-Calais ayant recouru à des molécules anti-démence en 2015 selon âge et sexe.	201

Figure 17. Personnes ayant recouru à des molécules anti-démence en 2015 dans les départements du Nord ou du Pas-de-Calais, selon l'âge et le sexe. Taux pour 1 000 habitants..... 201

# Références

- [1] Gzil Fabrice. La maladie d'Alzheimer : problèmes philosophiques. Présentation de la première partie, Presses Universitaires de France; 2009, p. 15–8.
- [2] Derouesné C. [Alzheimer and Alzheimer's disease: the present enlightened by the past. An historical approach]. *Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2008;6:115–28. doi:10.1684/pnv.2008.0122.
- [3] Porro A, Cristini C. Les démences au croisement des non-savoirs. Histoire des évolutions démentielles, Presses de l'EHESP; 2012, p. 197–208.
- [4] Littré. Œuvres complètes d'Hippocrate. vol. 9 (page 325). Paris: Baillière; 1861.
- [5] Jouanna J. Hippocrate. Fayard; 2014.
- [6] Haustgen T. D'Hippocrate au DSM-5 : vingt-cinq siècles de classifications psychiatriques. *Ann Méd-Psychol* 2014;172:615–24.
- [7] Berrios GE. Dementia during the seventeenth and eighteenth centuries: a conceptual history. *Psychol Med* 1987;17:829. doi:10.1017/S0033291700000623.
- [8] Boissier de Sauvages F. *Nosologia methodica sistens morborum classes, genera et species, juxta Sydenhami mentem et botanicorum ordinem*. Nicolai Pezzanae; 1764.
- [9] Dubois B, Michon A. Démences. Doin; 2015.
- [10] Albou Philippe. Esquirol et la démence. *Hist Sci Médicales* 2012;1:45–53.
- [11] Hostiuc S, Drima E, Buda O. Shake the Disease. Georges Marinesco, Paul Blocq and the Pathogenesis of Parkinsonism, 1893. *Front Neuroanat* 2016;10:74. doi:10.3389/fnana.2016.00074.
- [12] Blanchard F, Munsch F, Novella J-L, Munsch-Roux K, Ankri J, Duarte F, et al. Grand âge et désorientation. *Gérontologie Société* 2001;24:197–218. doi:10.3917/gs.098.0197.
- [13] Pick A. Über die Beziehungen der senilen Hirnatrophie zur Aphasie. *Prag Med Wochenschr Prague* 1892;17:165–7.
- [14] Katzman R, Karasu TB. Differential diagnosis of dementia. *Neurol Sens Disord Elder* 1975;103.
- [15] Katzman R. Editorial: The prevalence and malignancy of Alzheimer disease. A major killer. *Arch Neurol* 1976;33:217–8.
- [16] Knibbs SG. History of the development of the ICD 2006.
- [17] Garrabé J. Approche historique des classifications en psychiatrie. *Ann Méd-Psychol* 2011;169:244–7. doi:10.1016/j.amp.2011.03.002.

- [18] World Health Organization. International Classification of Diseases (ICD). WHO 2008. <http://www.who.int/classifications/icd/en/#> (accessed October 28, 2013).
- [19] World Health Organization. ICD-11 - Mortality and Morbidity Statistics 2018. <http://id.who.int/icd/entity/546689346> (accessed June 9, 2018).
- [20] Sathyanarayana Rao TS, Jacob KS, Shaji KS, Raju MSVK, Bhide AV, Rao GP, et al. Dementia and the International Classification of Diseases-11 (Beta Version). *Indian J Psychiatry* 2017;59:1–2. doi:10.4103/psychiatry.IndianJPsychiatry\_66\_17.
- [21] Bercherie P. Pourquoi le DSM ? L'obsolescence des fondements du diagnostic psychiatrique. *Inf Psychiatr* 2010;86:635–40. doi:10.3917/inpsy.8607.0635.
- [22] American Psychiatric Association. DSM-5 - Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. Elsevier Masson; 2015.
- [23] Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, Costafreda SG, Huntley J, Ames D, et al. Dementia prevention, intervention, and care. *The Lancet* 2017;390:2673–734. doi:10.1016/S0140-6736(17)31363-6.
- [24] Garre-Olmo J, Flaqué M, Gich J, Pulido TO, Turbau J, Vallmajo N, et al. A clinical registry of dementia based on the principle of epidemiological surveillance. *BMC Neurol* 2009;9:5. doi:10.1186/1471-2377-9-5.
- [25] Garre-Olmo J. [Epidemiology of Alzheimer's disease and other dementias]. *Rev Neurol* 2018;66:377–86.
- [26] Harvey RJ, Skelton-Robinson M, Rossor MN. The prevalence and causes of dementia in people under the age of 65 years. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:1206–9.
- [27] Mercy L, Hodges JR, Dawson K, Barker RA, Brayne C. Incidence of early-onset dementias in Cambridgeshire, United Kingdom. *Neurology* 2008;71:1496–9. doi:10.1212/01.wnl.0000334277.16896.fa.
- [28] McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984;34:939–44.
- [29] Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol* 2007;6:734–46. doi:10.1016/S1474-4422(07)70178-3.
- [30] Varma AR, Snowden JS, Lloyd JJ, Talbot PR, Mann DMA, Neary D. Evaluation of the NINCDS-ADRDA criteria in the differentiation of Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66:184–8. doi:10.1136/jnnp.66.2.184.
- [31] Hyman BT, Phelps CH, Beach TG, Bigio EH, Cairns NJ, Carrillo MC, et al. National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the

- neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2012;8:1–13. doi:10.1016/j.jalz.2011.10.007.
- [32] Lebon V, Duyckaerts C. Physiopathologie de la maladie d'Alzheimer. *AKOS Traité Médecine* - 5-0895 2014.
- [33] Thal DR, Rüb U, Orantes M, Braak H. Phases of A $\beta$ -deposition in the human brain and its relevance for the development of AD. *Neurology* 2002;58:1791–800. doi:10.1212/WNL.58.12.1791.
- [34] Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol (Berl)* 1991;82:239–59. doi:10.1007/BF00308809.
- [35] Delacourte A, David JP, Sergeant N, Buée L, Wattez A, Vermersch P, et al. The biochemical pathway of neurofibrillary degeneration in aging and Alzheimer's disease. *Neurology* 1999;52:1158–65.
- [36] Thal DR, Griffin WST, de Vos RAI, Ghebremedhin E. Cerebral amyloid angiopathy and its relationship to Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol (Berl)* 2008;115:599–609. doi:10.1007/s00401-008-0366-2.
- [37] Amador-Ortiz C, Dickson DW. Neuropathology of hippocampal sclerosis. *Handb Clin Neurol* 2008;89:569–72. doi:10.1016/S0072-9752(07)01253-5.
- [38] Leverenz JB, Fishel MA, Peskind ER, Montine TJ, Nochlin D, Steinbart E, et al. Lewy body pathology in familial Alzheimer disease: evidence for disease- and mutation-specific pathologic phenotype. *Arch Neurol* 2006;63:370–6. doi:10.1001/archneur.63.3.370.
- [39] Wilson AC, Dugger BN, Dickson DW, Wang D-S. TDP-43 in aging and Alzheimer's disease - a review. *Int J Clin Exp Pathol* 2011;4:147–55.
- [40] James BD, Wilson RS, Boyle PA, Trojanowski JQ, Bennett DA, Schneider JA. TDP-43 stage, mixed pathologies, and clinical Alzheimer's-type dementia. *Brain J Neurol* 2016. doi:10.1093/brain/aww224.
- [41] 2018 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement* 2018;14:367–429. doi:10.1016/j.jalz.2018.02.001.
- [42] Douchamps V, Mathis C. A second wind for the cholinergic system in Alzheimer's therapy. *Behav Pharmacol* 2017;28:112–23. doi:10.1097/FBP.0000000000000300.
- [43] Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst. Rev.*, vol. 1, John Wiley & Sons, Ltd; 2006.
- [44] Bordet R. Maladie d'Alzheimer : au-delà de la seule hypothèse cholinergique. Autres systèmes de neurotransmission et modulation des récepteurs nicotiques. *Lett Pharmacol* 2003;17:9.
- [45] Kishi T, Matsunaga S, Oya K, Nomura I, Ikuta T, Iwata N. Memantine for Alzheimer's Disease: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *J Alzheimers Dis* 2017;60:401–25. doi:10.3233/JAD-170424.

- [46] Castellano JM, Kim J, Stewart FR, Jiang H, DeMattos RB, Patterson BW, et al. Human apoE isoforms differentially regulate brain amyloid- $\beta$  peptide clearance. *Sci Transl Med* 2011;3:89ra57. doi:10.1126/scitranslmed.3002156.
- [47] Medina M, Avila J. The role of extracellular Tau in the spreading of neurofibrillary pathology. *Front Cell Neurosci* 2014;8:113. doi:10.3389/fncel.2014.00113.
- [48] Tsartsalis S, Xekardaki A, Hof PR, Kövari E, Bouras C. Early Alzheimer-type lesions in cognitively normal subjects. *Neurobiol Aging* 2018;62:34–44. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2017.10.002.
- [49] Brunden KR, Yao Y, Potuzak JS, Ferrer NI, Ballatore C, James MJ, et al. The characterization of microtubule-stabilizing drugs as possible therapeutic agents for Alzheimer's disease and related tauopathies. *Pharmacol Res Off J Ital Pharmacol Soc* 2011;63:341–51. doi:10.1016/j.phrs.2010.12.002.
- [50] Goedert M. Neurodegeneration. Alzheimer's and Parkinson's diseases: The prion concept in relation to assembled A $\beta$ , tau, and  $\alpha$ -synuclein. *Science* 2015;349:1255555. doi:10.1126/science.1255555.
- [51] O'Brien JT, Thomas A. Vascular dementia. *Lancet* 2015;386:1698–706. doi:10.1016/S0140-6736(15)00463-8.
- [52] Leys D, Hénon H, Mackowiak-Cordoliani M-A, Pasquier F. Poststroke dementia. *Lancet Neurol* 2005;4:752–9. doi:10.1016/S1474-4422(05)70221-0.
- [53] Benisty S. Démences vasculaires : concepts actuels. *Gériatrie Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2013;11:171–80. doi:10.1684/pnv.2013.0410.
- [54] Moroney JT, Bagiella E, Desmond DW, Hachinski VC, Mölsä PK, Gustafson L, et al. Meta-analysis of the Hachinski Ischemic Score in pathologically verified dementias. *Neurology* 1997;49:1096–105.
- [55] Hachinski VC, Lassen NA, Marshall J. Multi-infarct dementia. A cause of mental deterioration in the elderly. *Lancet* 1974;2:207–10.
- [56] McKay E, Counts SE. Multi-Infarct Dementia: A Historical Perspective. *Dement Geriatr Cogn Disord Extra* 2017;7:160–71. doi:10.1159/000470836.
- [57] Pernecky R, Tene O, Attems J, Giannakopoulos P, Ikram MA, Federico A, et al. Is the time ripe for new diagnostic criteria of cognitive impairment due to cerebrovascular disease? Consensus report of the International Congress on Vascular Dementia working group. *BMC Med* 2016;14:162. doi:10.1186/s12916-016-0719-y.
- [58] Chui HC, Victoroff JI, Margolin D, Jagust W, Shankle R, Katzman R. Criteria for the diagnosis of ischemic vascular dementia proposed by the State of California Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers. *Neurology* 1992;42:473–473. doi:10.1212/WNL.42.3.473.
- [59] Román GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JH, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology* 1993;43:250–60.

- [60] Pohjasvaara T, Mäntylä R, Ylikoski R, Kaste M, Erkinjuntti T. Comparison of different clinical criteria (DSM-III, ADDTC, ICD-10, NINDS-AIREN, DSM-IV) for the diagnosis of vascular dementia. National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences. *Stroke* 2000;31:2952–7.
- [61] Erkinjuntti T, Inzitari D, Pantoni L, Wallin A, Scheltens P, Rockwood K, et al. Research criteria for subcortical vascular dementia in clinical trials. *J Neural Transm Suppl* 2000;59:23–30.
- [62] Hénon H, Pasquier F, Leys D. Poststroke dementia. *Cerebrovasc Dis* 2006;22:61–70. doi:10.1159/000092923.
- [63] Sachdev P, Kalaria R, O'Brien J, Skoog I, Alladi S, Black SE, et al. Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2014;28:206–18. doi:10.1097/WAD.0000000000000034.
- [64] Walker Z, Possin KL, Boeve BF, Aarsland D. Lewy body dementias. *Lancet* 2015;386:1683–97. doi:10.1016/S0140-6736(15)00462-6.
- [65] Hogan DB, Fiest KM, Roberts JI, Maxwell CJ, Dykeman J, Pringsheim T, et al. The Prevalence and Incidence of Dementia with Lewy Bodies: a Systematic Review. *Can J Neurol Sci* 2016;43 Suppl 1:S83-95. doi:10.1017/cjn.2016.2.
- [66] Okazaki H, Lipkin LE, Aronson SM. Diffuse intracytoplasmic ganglionic inclusions (Lewy type) associated with progressive dementia and quadriplegia in flexion. *J Neuropathol Exp Neurol* 1961;20:237–44.
- [67] De Reuck J, Deramecourt V, Cordonnier C, Pasquier F, Leys D, Maurage C-A, et al. The incidence of post-mortem neurodegenerative and cerebrovascular pathology in mixed dementia. *J Neurol Sci* 2016;366:164–6. doi:10.1016/j.jns.2016.05.021.
- [68] McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, Perry EK, Dickson DW, Hansen LA, et al. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology* 1996;47:1113–24.
- [69] McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, Halliday G, Taylor J-P, Weintraub D, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology* 2017;89:88–100. doi:10.1212/WNL.0000000000004058.
- [70] Schneider JA, Arvanitakis Z, Bang W, Bennett DA. Mixed brain pathologies account for most dementia cases in community-dwelling older persons. *Neurology* 2007;69:2197–204. doi:10.1212/01.wnl.0000271090.28148.24.
- [71] Fernando MS, Ince PG. Vascular pathologies and cognition in a population-based cohort of elderly people. *J Neurol Sci* 2004;226:13–7. doi:10.1016/j.jns.2004.09.004.

- [72] Kalaria RN. Cerebrovascular disease and mechanisms of cognitive impairment: evidence from clinicopathological studies in humans. *Stroke* 2012;43:2526–34. doi:10.1161/STROKEAHA.112.655803.
- [73] Snyder HM, Corriveau RA, Craft S, Faber JE, Greenberg SM, Knopman D, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia including Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2015;11:710–7. doi:10.1016/j.jalz.2014.10.008.
- [74] Vieira RT, Caixeta L, Machado S, Silva AC, Nardi AE, Arias-Carrión O, et al. Epidemiology of early-onset dementia: a review of the literature. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2013;9:88–95. doi:10.2174/1745017901309010088.
- [75] Bang J, Spina S, Miller BL. Frontotemporal dementia. *Lancet* 2015;386:1672–82. doi:10.1016/S0140-6736(15)00461-4.
- [76] Li Y-Q, Tan M-S, Yu J-T, Tan L. Frontotemporal Lobar Degeneration: Mechanisms and Therapeutic Strategies. *Mol Neurobiol* 2016;53:6091–105. doi:10.1007/s12035-015-9507-5.
- [77] Ghika J, Joray S, Brioschi A, Frackowiak RSJ. Atrophies focales. *EMC - Neurol* 2010;7:1–14.
- [78] Seltman RE, Matthews BR. Frontotemporal lobar degeneration: epidemiology, pathology, diagnosis and management. *CNS Drugs* 2012;26:841–70. doi:10.2165/11640070-000000000-00000.
- [79] Howard MO, Bowen SE, Garland EL, Perron BE, Vaughn MG. Inhalant Use and Inhalant Use Disorders in the United States. *Addict Sci Clin Pract* 2011;6:18–31.
- [80] Bottino CMC, de Pádua AC, Smid J, Areza-Fegyveres R, Novaretti T, Bahia VS, et al. Differential diagnosis between dementia and psychiatric disorders: Diagnostic criteria and supplementary exams. Recommendations of the Scientific Department of Cognitive Neurology and Aging of the Brazilian Academy of Neurology. *Dement Neuropsychol* 2011;5:288–96. doi:10.1590/S1980-57642011DN05040006.
- [81] Favrelière S, Lafay-Chebassier C, Alkhidir F, Merlet I, Pérault Pochat M-C. [Drug-induced dementia: a case/non-case study in the French Pharmacovigilance database]. *Thérapie* 2007;62:507–11. doi:10.2515/therapie:2007070.
- [82] Gray SL, Anderson ML, Dublin S, Hanlon JT, Hubbard R, Walker R, et al. Cumulative use of strong anticholinergics and incident dementia: a prospective cohort study. *JAMA Intern Med* 2015;175:401–7. doi:10.1001/jamainternmed.2014.7663.
- [83] Montastruc F, Gardette V, Cantet C, Piau A, Lapeyre-Mestre M, Vellas B, et al. Potentially inappropriate medication use among patients with Alzheimer disease in the REAL.FR cohort: be aware of atropinic and benzodiazepine drugs! *Eur J Clin Pharmacol* 2013;69:1589–97. doi:10.1007/s00228-013-1506-8.

- [84] Montastruc F, Rouanet S, Gardette V, Rousseau V, Bagheri H, Montastruc J-L. Atropinic burden of prescriptions forms in patients with Alzheimer disease: a cross-sectional study in a French Pharmacovigilance Database. *Eur J Clin Pharmacol* 2015;71:891–5. doi:10.1007/s00228-015-1869-0.
- [85] Boustani M, Campbell N, Munger S, Maidment I, Fox C. Impact of anticholinergics on the aging brain: a review and practical application. *Aging Health* 2008;4:311–20. doi:10.2217/1745509X.4.3.311.
- [86] Piazza-Gardner AK, Gaffud TJB, Barry AE. The impact of alcohol on Alzheimer's disease: A systematic review. *Aging Ment Health* 2013;17:133–46. doi:10.1080/13607863.2012.742488.
- [87] Orgogozo JM, Dartigues JF, Lafont S, Letenneur L, Commenges D, Salamon R, et al. Wine consumption and dementia in the elderly: a prospective community study in the Bordeaux area. *Rev Neurol (Paris)* 1997;153:185–92.
- [88] Huang W, Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L. Alcohol consumption and incidence of dementia in a community sample aged 75 years and older. *J Clin Epidemiol* 2002;55:959–64.
- [89] Lindsay J, Laurin D, Verreault R, Hébert R, Helliwell B, Hill GB, et al. Risk factors for Alzheimer's disease: a prospective analysis from the Canadian Study of Health and Aging. *Am J Epidemiol* 2002;156:445–53.
- [90] Bachman DL, Green RC, Benke KS, Cupples LA, Farrer LA, MIRAGE Study Group. Comparison of Alzheimer's disease risk factors in white and African American families. *Neurology* 2003;60:1372–4.
- [91] Deng J, Zhou DHD, Li J, Wang YJ, Gao C, Chen M. A 2-year follow-up study of alcohol consumption and risk of dementia. *Clin Neurol Neurosurg* 2006;108:378–83. doi:10.1016/j.clineuro.2005.06.005.
- [92] Ogunniyi A, Hall KS, Gureje O, Baiyewu O, Gao S, Unverzagt FW, et al. Risk factors for incident Alzheimer's disease in African Americans and Yoruba. *Metab Brain Dis* 2006;21:235–40. doi:10.1007/s11011-006-9017-2.
- [93] Peters R, Peters J, Warner J, Beckett N, Bulpitt C. Alcohol, dementia and cognitive decline in the elderly: a systematic review. *Age Ageing* 2008;37:505–12. doi:10.1093/ageing/afn095.
- [94] Anstey KJ, Mack HA, Cherbuin N. Alcohol consumption as a risk factor for dementia and cognitive decline: meta-analysis of prospective studies. *Am J Geriatr Psychiatry* 2009;17:542–555.
- [95] García AM, Ramón-Bou N, Porta M. Isolated and joint effects of tobacco and alcohol consumption on risk of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2010;20:577–86. doi:10.3233/JAD-2010-1399.
- [96] Neafsey EJ, Collins MA. Moderate alcohol consumption and cognitive risk. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2011;7:465–84. doi:10.2147/NDT.S23159.
- [97] Weyerer S, Schäufele M, Wiese B, Maier W, Tebarth F, van den Bussche H, et al. Current alcohol consumption and its relationship to incident dementia: results

from a 3-year follow-up study among primary care attenders aged 75 years and older. *Age Ageing* 2011;40:456–63. doi:10.1093/ageing/afr007.

- [98] Fratiglioni L, Ahlbom A, Viitanen M, Winblad B. Risk factors for late-onset Alzheimer's disease: a population-based, case-control study. *Ann Neurol* 1993;33:258–66. doi:10.1002/ana.410330306.
- [99] Harwood DG, Barker WW, Loewenstein DA, Ownby RL, St George-Hyslop P, Mullan M, et al. A cross-ethnic analysis of risk factors for AD in white Hispanics and white non-Hispanics. *Neurology* 1999;52:551–6.
- [100] Harwood DG, Kalechstein A, Barker WW, Strauman S, St George-Hyslop P, Iglesias C, et al. The effect of alcohol and tobacco consumption, and apolipoprotein E genotype, on the age of onset in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2010;25:511–8. doi:10.1002/gps.2372.
- [101] Graves AB, van Duijn CM, Chandra V, Fratiglioni L, Heyman A, Jorm AF, et al. Alcohol and tobacco consumption as risk factors for Alzheimer's disease: a collaborative re-analysis of case-control studies. EURODEM Risk Factors Research Group. *Int J Epidemiol* 1991;20 Suppl 2:S48-57.
- [102] Hebert LE, Scherr PA, Beckett LA, Funkenstein HH, Albert MS, Chown MJ, et al. Relation of smoking and alcohol consumption to incident Alzheimer's disease. *Am J Epidemiol* 1992;135:347–55.
- [103] Rosen J, Colantonio A, Becker JT, Lopez OL, DeKosky ST, Moss HB. Effects of a history of heavy alcohol consumption on Alzheimer's disease. *Br J Psychiatry* 1993;163:358–63.
- [104] Yoshitake T, Kiyohara Y, Kato I, Ohmura T, Iwamoto H, Nakayama K, et al. Incidence and risk factors of vascular dementia and Alzheimer's disease in a defined elderly Japanese population: the Hisayama Study. *Neurology* 1995;45:1161–8.
- [105] Tsolaki M, Fountoulakis K, Chantzi E, Kazis A. Risk factors for clinically diagnosed Alzheimer's disease: a case-control study of a Greek population. *Int Psychogeriatr* 1997;9:327–41.
- [106] Broe GA, Creasey H, Jorm AF, Bennett HP, Casey B, Waite LM, et al. Health habits and risk of cognitive impairment and dementia in old age: a prospective study on the effects of exercise, smoking and alcohol consumption. *Aust N Z J Public Health* 1998;22:621–3.
- [107] Tyas SL, Koval JJ, Pederson LL. Does an interaction between smoking and drinking influence the risk of Alzheimer's disease? Results from three Canadian data sets. *Stat Med* 2000;19:1685–96.
- [108] Ruitenberg A, van Swieten JC, Wittteman JCM, Mehta KM, van Duijn CM, Hofman A, et al. Alcohol consumption and risk of dementia: the Rotterdam Study. *Lancet* 2002;359:281–6. doi:10.1016/S0140-6736(02)07493-7.

- [109] Luchsinger JA, Tang M-X, Siddiqui M, Shea S, Mayeux R. Alcohol intake and risk of dementia. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:540–6. doi:10.1111/j.1532-5415.2004.52159.x.
- [110] Kim JW, Lee DY, Lee BC, Jung MH, Kim H, Choi YS, et al. Alcohol and Cognition in the Elderly: A Review. *Psychiatry Investig* 2012;9:8–16. doi:10.4306/pi.2012.9.1.8.
- [111] Kuźma E, Llewellyn DJ, Langa KM, Wallace RB, Lang IA. History of Alcohol Use Disorders and Risk of Severe Cognitive Impairment: A 19-Year Prospective Cohort Study. *Am J Geriatr Psychiatry* 2014;22:1047–54. doi:10.1016/j.jagp.2014.06.001.
- [112] Schwarzsinger M, Pollock BG, Hasan OSM, Dufouil C, Rehm J, Baillot S, et al. Contribution of alcohol use disorders to the burden of dementia in France 2008–13: a nationwide retrospective cohort study. *Lancet Public Health* 2018;3:e124–32. doi:10.1016/S2468-2667(18)30022-7.
- [113] Ridley NJ, Draper B, Withall A. Alcohol-related dementia: an update of the evidence. *Alzheimers Res Ther* 2013;5:3. doi:10.1186/alzrt157.
- [114] NICE. Dementia, disability and frailty in later life – mid-life approaches to delay or prevent onset (guidance and guidelines) 2015. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng16> (accessed July 22, 2018).
- [115] NHS. Warning about middle-aged drinking and dementia 2015. <https://www.nhs.uk/news/neurology/warning-about-middle-aged-drinking-and-dementia/> (accessed July 20, 2018).
- [116] Schwarzsinger M, Thiebaut SP, Rehm J. The neglected role of alcohol-use disorders in early-onset dementia: a nationwide study from France. *Alzheimers Dement* 2016;12:P194–5. doi:10.1016/j.jalz.2016.06.338.
- [117] Brean A, Eide PK. Prevalence of probable idiopathic normal pressure hydrocephalus in a Norwegian population. *Acta Neurol Scand* 2008;118:48–53. doi:10.1111/j.1600-0404.2007.00982.x.
- [118] Tanaka N, Yamaguchi S, Ishikawa H, Ishii H, Meguro K. Prevalence of Possible Idiopathic Normal-Pressure Hydrocephalus in Japan: The Osaki-Tajiri Project. *Neuroepidemiology* 2009;32:171–5. doi:10.1159/000186501.
- [119] Rosseau G. Normal pressure hydrocephalus. *Dis Mon* 2011;57:615–24. doi:10.1016/j.disamonth.2011.08.023.
- [120] Nance MA. Genetics of Huntington disease. *Handb Clin Neurol* 2017;144:3–14. doi:10.1016/B978-0-12-801893-4.00001-8.
- [121] Youssov K, Bachoud-Lévi A-C. Maladie de Huntington : aspects diagnostiques actuels et applications pratiques. *EMC - Neurol* 2008;5:1–13. doi:10.1016/S0246-0378(07)27525-6.
- [122] Ghosh R, Tabrizi SJ. Clinical Features of Huntington’s Disease. *Adv Exp Med Biol* 2018;1049:1–28. doi:10.1007/978-3-319-71779-1\_1.

- [123] Kittner C, Heinemann U, Zerr I. [Risk factors for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease]. *Dtsch Med Wochenschr* 1946 2009;134:1429–35. doi:10.1055/s-0029-1225299.
- [124] University of Edinburgh. National CJD Research & Surveillance Unit 2017. <http://www.cjd.ed.ac.uk/> (accessed September 16, 2018).
- [125] Ferrari C, Nacmias B, Sorbi S. The diagnosis of dementias: a practical tool not to miss rare causes. *Neurol Sci* 2018;39:615–27. doi:10.1007/s10072-017-3206-0.
- [126] Daher O, Nguyen S, Smith C, Bülab C, Démonet JF. Prise en charge et prévention des pathologies démentiennes. *Rev Médicale Suisse* 2016;12:799–802.
- [127] Tsuno N, Homma A. What is the association between depression and Alzheimer’s disease? *Expert Rev Neurother* 2009;9:1667–76. doi:10.1586/ern.09.106.
- [128] Lapeyre-Mestre M. Impact des benzodiazépines sur les fonctions cognitives et le risque de démence. *Revue des arguments de causalité issus des études observationnelles. Thérapie* 2018. doi:10.1016/j.therap.2018.09.071.
- [129] Alexander M, Perera G, Ford L, Arrighi HM, Foskett N, Debove C, et al. Age-Stratified Prevalence of Mild Cognitive Impairment and Dementia in European Populations: A Systematic Review. *J Alzheimers Dis* 2015;48:355–9. doi:10.3233/JAD-150168.
- [130] Loy CT, Schofield PR, Turner AM, Kwok JBJ. Genetics of dementia. *Lancet* 2014;383:828–40. doi:10.1016/S0140-6736(13)60630-3.
- [131] Ballard C, Mobley W, Hardy J, Williams G, Corbett A. Dementia in Down’s syndrome. *Lancet Neurol* 2016;15:622–36. doi:10.1016/S1474-4422(16)00063-6.
- [132] Dorszewska J, Prendecki M, Oczkowska A, Dezor M, Kozubski W. Molecular Basis of Familial and Sporadic Alzheimer’s Disease. *Curr Alzheimer Res* 2016;13:952–63.
- [133] Chabriat H, Joutel A, Dichgans M, Tournier-Lasserre E, Bousser M-G. Cadasil. *Lancet Neurol* 2009;8:643–53. doi:10.1016/S1474-4422(09)70127-9.
- [134] Rohrer JD, Guerreiro R, Vandrovцова J, Uphill J, Reiman D, Beck J, et al. The heritability and genetics of frontotemporal lobar degeneration. *Neurology* 2009;73:1451–6. doi:10.1212/WNL.0b013e3181bf997a.
- [135] Chouraki V, Seshadri S. Genetics of Alzheimer’s disease. *Adv Genet* 2014;87:245–94. doi:10.1016/B978-0-12-800149-3.00005-6.
- [136] Vergouw LJM, van Steenoven I, van de Berg WDJ, Teunissen CE, van Swieten JC, Bonifati V, et al. An update on the genetics of dementia with Lewy bodies. *Parkinsonism Relat Disord* 2017;43:1–8. doi:10.1016/j.parkreldis.2017.07.009.

- [137] Small BJ, Rosnick CB, Fratiglioni L, Bäckman L. Apolipoprotein E and Cognitive Performance: A Meta-Analysis. *Psychol Aging* 2004;19:592–600. doi:10.1037/0882-7974.19.4.592.
- [138] Elias-Sonnenschein LS, Viechtbauer W, Ramakers IHGB, Verhey FRJ, Visser PJ. Predictive value of APOE- 4 allele for progression from MCI to AD-type dementia: a meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:1149–56. doi:10.1136/jnnp.2010.231555.
- [139] Fei M, Jianhua W. Apolipoprotein ε4-Allele as a Significant Risk Factor for Conversion from Mild Cognitive Impairment to Alzheimer’s disease: a Meta-analysis of Prospective Studies. *J Mol Neurosci* 2013;50:257–63. doi:10.1007/s12031-012-9934-y.
- [140] Cheng H, Wang L, Shi T, Shang Y, Jiang L. Association of insulin degrading enzyme gene polymorphisms with Alzheimer’s disease: a meta-analysis. *Int J Neurosci* 2015;125:328–35. doi:10.3109/00207454.2014.941440.
- [141] Liu M, Bian C, Zhang J, Wen F. Apolipoprotein E gene polymorphism and Alzheimer’s disease in Chinese population: a meta-analysis. *Sci Rep* 2014;4. doi:10.1038/srep04383.
- [142] Agarwal R, Tripathi CB. Association of Apolipoprotein E Genetic Variation in Alzheimer’s Disease in Indian Population: A Meta-Analysis. *Am J Alzheimers Dis Dementias®* 2014;29:575–82. doi:10.1177/1533317514531443.
- [143] Deb S, Braganza J, Norton N, Williams H, Kehoe PG, Williams J, et al. APOE ε4 influences the manifestation of Alzheimer’s disease in adults with Down’s syndrome. *Br J Psychiatry* 2000;176:468–472.
- [144] Chen Q, Liang B, Wang Z, Cheng X, Huang Y, Liu Y, et al. Influence of four polymorphisms in ABCA1 and PTGS2 genes on risk of Alzheimer’s disease: a meta-analysis. *Neurol Sci* 2016;37:1209–20. doi:10.1007/s10072-016-2579-9.
- [145] Wang X-F, Cao Y-W, Feng Z-Z, Fu D, Ma Y-S, Zhang F, et al. Quantitative assessment of the effect of ABCA1 gene polymorphism on the risk of Alzheimer’s disease. *Mol Biol Rep* 2013;40:779–85. doi:10.1007/s11033-012-2115-9.
- [146] Bao J, Wang X, Mao Z. Associations Between Genetic Variants in 19p13 and 19q13 Regions and Susceptibility to Alzheimer Disease: A Meta-Analysis. *Med Sci Monit* 2016;22:234–43. doi:10.12659/MSM.895622.
- [147] Liu Y, Chen Q, Liu X, Dou M, Li S, Zhou J, et al. Genetic Association of CHAT rs3810950 and rs2177369 Polymorphisms with the Risk of Alzheimer’s Disease: A Meta-Analysis. *BioMed Res Int* 2016;2016:1–12. doi:10.1155/2016/9418163.
- [148] Yuan H, Xia Q, Ling K, Wang X, Wang X, Du X. Association of Choline Acetyltransferase Gene Polymorphisms (SNPs rs868750G/A, rs1880676G/A, rs2177369G/A and rs3810950G/A) with Alzheimer’s Disease Risk: A Meta-Analysis. *PloS One* 2016;11:e0159022.

- [149] Lu Y, Liu W, Wang X. TREM2 variants and risk of Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Neurol Sci* 2015;36:1881–8. doi:10.1007/s10072-015-2274-2.
- [150] Lehmann DJ. Large Meta-Analysis Establishes the ACE Insertion-Deletion Polymorphism as a Marker of Alzheimer's Disease. *Am J Epidemiol* 2005;162:305–17. doi:10.1093/aje/kwi202.
- [151] Yuan Y, Piao J, Ma K, Lu N. Angiotensin-converting enzyme gene insertion-deletion polymorphism is a risk marker for Alzheimer's disease in a Chinese population: a meta-analysis of case–control studies. *J Neural Transm* 2015;122:1105–13. doi:10.1007/s00702-015-1368-6.
- [152] Lee YH, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Association between TNF- $\alpha$  promoter -308 A/G polymorphism and Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Neurol Sci* 2015;36:825–32. doi:10.1007/s10072-015-2102-8.
- [153] Peng Q, Lao X, Huang X, Qin X, Li S, Zeng Z. The MTHFR C677T polymorphism contributes to increased risk of Alzheimer's Disease: Evidence based on 40 case-control studies. *Neurosci Lett* 2015;586:36–42. doi:10.1016/j.neulet.2014.11.049.
- [154] Cheng, Liang B, Hao Y, Zhou W. Estrogen receptor alpha gene polymorphisms and risk of Alzheimer's disease: evidence from a meta-analysis. *Clin Interv Aging* 2014:1031. doi:10.2147/CIA.S65921.
- [155] Nandar W, Connor JR. HFE Gene Variants Affect Iron in the Brain. *J Nutr* 2011;141:729S-739S. doi:10.3945/jn.110.130351.
- [156] Qin X, Peng Q, Zeng Z, Chen Z, Lin L, Deng Y, et al. Interleukin-1A -889C/T polymorphism and risk of Alzheimer's disease: a meta-analysis based on 32 case–control studies. *J Neurol* 2012;259:1519–29. doi:10.1007/s00415-011-6381-6.
- [157] Zhang Y, Zhang J, Tian C, Xiao Y, Li X, He C, et al. The -1082G/A polymorphism in IL-10 gene is associated with risk of Alzheimer's disease: A meta-analysis. *J Neurol Sci* 2011;303:133–8. doi:10.1016/j.jns.2010.12.005.
- [158] Del Bo R, Scarlato M, Ghezzi S, Martinelli-Boneschi F, Fenoglio C, Galimberti G, et al. Is M129V of PRNP gene associated with Alzheimer's disease? A case-control study and a meta-analysis. *Neurobiol Aging* 2006;27:770–e1.
- [159] Del Bo R, Ghezzi S, Scarpini E, Bresolin N, Comi GP. VEGF genetic variability is associated with increased risk of developing Alzheimer's disease. *J Neurol Sci* 2009;283:66–8. doi:10.1016/j.jns.2009.02.318.
- [160] He D, Lu W, Chang K, Liu Y, Zhang J, Zeng Z. Vascular endothelial growth factor polymorphisms and risk of Alzheimer's disease: A meta-analysis. *Gene* 2013;518:296–302. doi:10.1016/j.gene.2013.01.021.
- [161] Dou C, Zhang J, Sun Y, Zhao X, Wu Q, Ji C, et al. The association of ACT-17 A/T polymorphism with Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Curr Alzheimer Res* 2013;10:63–71.

- [162] Guan F, Gu J, Hu F, Zhu Y, Wang W. Association between  $\alpha$ 1-antichymotrypsin signal peptide -15A/T polymorphism and the risk of Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Mol Biol Rep* 2012;39:6661–9. doi:10.1007/s11033-012-1472-8.
- [163] Li M, Wang W, Li Y, Wang L, Shen X, Tang Z. CYP46A1 intron-2T/C polymorphism and Alzheimer's disease: An updated meta-analysis of 16 studies including 3960 cases and 3828 controls. *Neurosci Lett* 2013;549:18–23. doi:10.1016/j.neulet.2013.06.011.
- [164] Han X-M, Wang C-H, Sima X, Liu S-Y. Interleukin-6 -174G/C polymorphism and the risk of Alzheimer's disease in Caucasians: A meta-analysis. *Neurosci Lett* 2011;504:4–8. doi:10.1016/j.neulet.2011.06.055.
- [165] Hua Y, Guo X, Huang Q, Kong Y, Lu X. Association between interleukin-6 -174G/C polymorphism and the risk of Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Int J Neurosci* 2013;123:626–35. doi:10.3109/00207454.2013.784286.
- [166] Hua Y, Zhao H, Kong Y, Lu X. Association between Alzheimer's disease and the NOS3 gene Glu298Asp polymorphism. *Int J Neurosci* 2014;124:243–51. doi:10.3109/00207454.2013.834336.
- [167] Ntais C, Polycarpou A, Ioannidis J. Meta-Analysis of the Association of the Cathepsin D Ala224Val Gene Polymorphism with the Risk of Alzheimer's Disease: A HuGE Gene-Disease Association Review. *Am J Epidemiol* 2004;159:527–36. doi:10.1093/aje/kwh069.
- [168] Jo SA, Ahn K, Kim E, Kim H-S, Jo I, Kim DK, et al. Association of BACE1 Gene Polymorphism with Alzheimer's Disease in Asian Populations: Meta-Analysis Including Korean Samples. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008;25:165–9. doi:10.1159/000112918.
- [169] Cacace R, Slegers K, Van Broeckhoven C. Molecular genetics of early-onset Alzheimer's disease revisited. *Alzheimers Dement* 2016;12:733–48. doi:10.1016/j.jalz.2016.01.012.
- [170] Bellou V, Belbasis L, Tzoulaki I, Middleton LT, Ioannidis JPA, Evangelou E. Systematic evaluation of the associations between environmental risk factors and dementia: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Alzheimers Dement* 2017;13:406–18. doi:10.1016/j.jalz.2016.07.152.
- [171] Beydoun MA, Beydoun HA, Gamaldo AA, Teel A, Zonderman AB, Wang Y. Epidemiologic studies of modifiable factors associated with cognition and dementia: systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2014;14:643. doi:10.1186/1471-2458-14-643.
- [172] Anstey KJ, Mack HA, Cherbuin N. Alcohol consumption as a risk factor for dementia and cognitive decline: meta-analysis of prospective studies. *Am J Geriatr Psychiatry* 2009;17:542–55. doi:10.1097/JGP.0b013e3181a2fd07.
- [173] Nagai M, Hoshida S, Kario K. Hypertension and dementia. *Am J Hypertens* 2010;23:116–24. doi:10.1038/ajh.2009.212.

- [174] McGuinness B, Todd S, Passmore P, Bullock R. Blood pressure lowering in patients without prior cerebrovascular disease for prevention of cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD004034. doi:10.1002/14651858.CD004034.pub3.
- [175] Caamaño-Isorna F, Corral M, Montes-Martínez A, Takkouche B. Education and dementia: a meta-analytic study. *Neuroepidemiology* 2006;26:226–32. doi:10.1159/000093378.
- [176] Anstey KJ, Cherbuin N, Budge M, Young J. Body mass index in midlife and late-life as a risk factor for dementia: a meta-analysis of prospective studies. *Obes Rev* 2011;12:e426–37. doi:10.1111/j.1467-789X.2010.00825.x.
- [177] van de Rest O, Berendsen AA, Haveman-Nies A, de Groot LC. Dietary patterns, cognitive decline, and dementia: a systematic review. *Adv Nutr Bethesda Md* 2015;6:154–68. doi:10.3945/an.114.007617.
- [178] McGuinness B, Craig D, Bullock R, Passmore P. Statins for the prevention of dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2016:CD003160. doi:10.1002/14651858.CD003160.pub3.
- [179] Nagai M, Hoshida S, Dote K, Kario K. Visit-to-visit blood pressure variability and dementia. *Geriatr Gerontol Int* 2015;15 Suppl 1:26–33. doi:10.1111/ggi.12660.
- [180] Zhang D-M, Ye J-X, Mu J-S, Cui X-P. Efficacy of Vitamin B Supplementation on Cognition in Elderly Patients With Cognitive-Related Diseases. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2017;30:50–9. doi:10.1177/0891988716673466.
- [181] Balion C, Griffith LE, Striffler L, Henderson M, Patterson C, Heckman G, et al. Vitamin D, cognition, and dementia: a systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2012;79:1397–405. doi:10.1212/WNL.0b013e31826c197f.
- [182] Norton S, Matthews FE, Barnes DE, Yaffe K, Brayne C. Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data. *Lancet Neurol* 2014;13:788–94. doi:10.1016/S1474-4422(14)70136-X.
- [183] Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, Costafreda SG, Huntley J, Ames D, et al. Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet* 2017;390:2673–734. doi:10.1016/S0140-6736(17)31363-6.
- [184] Kivimäki M, Singh-Manoux A. Prevention of dementia by targeting risk factors. *Lancet* 2018;391:1574–5. doi:10.1016/S0140-6736(18)30578-6.
- [185] Zhang Q, Guo S, Zhang X, Tang S, Shao W, Han X, et al. Inverse relationship between cancer and Alzheimer's disease: a systemic review meta-analysis. *Neurol Sci* 2015;36:1987–94. doi:10.1007/s10072-015-2282-2.
- [186] Terracciano A, Sutin AR, An Y, O'Brien RJ, Ferrucci L, Zonderman AB, et al. Personality and risk of Alzheimer's disease: new data and meta-analysis. *Alzheimers Dement* 2014;10:179–86. doi:10.1016/j.jalz.2013.03.002.
- [187] Ford E, Greenslade N, Paudyal P, Bremner S, Smith HE, Banerjee S, et al. Predicting dementia from primary care records: A systematic review and meta-analysis. *PloS One* 2018;13:e0194735. doi:10.1371/journal.pone.0194735.

- [188] Boot BP, Orr CF, Ahlskog JE, Ferman TJ, Roberts R, Pankratz VS, et al. Risk factors for dementia with Lewy bodies: a case-control study. *Neurology* 2013;81:833–40. doi:10.1212/WNL.0b013e3182a2cbd1.
- [189] Cheng C-K, Tsao Y-C, Su Y-C, Sung F-C, Tai H-C, Kung W-M. Metabolic Risk Factors of Alzheimer’s Disease, Dementia with Lewy Bodies, and Normal Elderly: A Population-Based Study. *Behav Neurol* 2018;2018:8312346. doi:10.1155/2018/8312346.
- [190] Golimstok A. Risk factors for dementia with Lewy bodies: a case-control study. *Neurology* 2014;82:1384–5. doi:10.1212/01.wnl.0000446501.19131.4d.
- [191] Rasmussen H, Stordal E, Rosness TA. Risk factors for frontotemporal dementia. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2018;138. doi:10.4045/tidsskr.17.0763.
- [192] Chao T-K, Hu J, Pringsheim T. Risk factors for the onset and progression of Huntington disease. *Neurotoxicology* 2017;61:79–99. doi:10.1016/j.neuro.2017.01.005.
- [193] Chu C, Pollock LC, Selwyn PA. HIV-Associated Complications: A Systems-Based Approach. *Am Fam Physician* 2017;96:161–9.
- [194] Traynor BJ, Rademakers R. Dementia Research-A Roadmap for the Next Decade. *JAMA Neurol* 2017;74:141–2. doi:10.1001/jamaneurol.2016.5004.
- [195] Kuller LH. A new era for dementia epidemiology: Alzheimer’s disease, hardening of arteries, or just old age? *Eur J Epidemiol* 2018;33:613–6. doi:10.1007/s10654-018-0420-x.
- [196] Mas JL, Alperovitch A, Derouesne C. [Epidemiology of Alzheimer’s type dementia]. *Rev Neurol (Paris)* 1987;143:161–71.
- [197] Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet* 2005;366:2112–7. doi:10.1016/S0140-6736(05)67889-0.
- [198] World Health Organization. Dementia: a public health priority. WHO 2012. [http://www.who.int/mental\\_health/publications/dementia\\_report\\_2012/en/](http://www.who.int/mental_health/publications/dementia_report_2012/en/) (accessed June 9, 2018).
- [199] GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016;388:1545–602. doi:10.1016/S0140-6736(16)31678-6.
- [200] L’état de santé de la population en France. InVS; 2017.
- [201] Alperovitch A, Amouyel P, Dartigues J-F, Ducimetière P, Mazoyer B, Ritchie K, et al. [Epidemiological studies on aging in France: from the PAQUID study to the Three-City study]. *C R Biol* 2002;325:665–72.
- [202] Dartigues JF, Gagnon M, Michel P, Letenneur L, Commenges D, Barberger-Gateau P, et al. [The Paquid research program on the epidemiology of dementia. Methods and initial results]. *Rev Neurol (Paris)* 1991;147:225–30.

- [203] Ramaroson H, Helmer C, Barberger-Gateau P, Letenneur L, Dartigues J-F, PAQUID. [Prevalence of dementia and Alzheimer's disease among subjects aged 75 years or over: updated results of the PAQUID cohort]. *Rev Neurol (Paris)* 2003;159:405–11.
- [204] Letenneur L, Commenges D, Dartigues JF, Barberger-Gateau P. Incidence of dementia and Alzheimer's disease in elderly community residents of southwestern France. *Int J Epidemiol* 1994;23:1256–61.
- [205] Letenneur L, Gilleron V, Commenges D, Helmer C, Orgogozo JM, Dartigues JF. Are sex and educational level independent predictors of dementia and Alzheimer's disease? Incidence data from the PAQUID project. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66:177–83.
- [206] Dartigues J-F, Helmer C, Letenneur L, Péres K, Amieva H, Auriacombe S, et al. [Paquid 2012: illustration and overview]. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2012;10:325–31. doi:10.1684/pnv.2012.0353.
- [207] 3C Study Group. Vascular factors and risk of dementia: design of the Three-City Study and baseline characteristics of the study population. *Neuroepidemiology* 2003;22:316–25. doi:10.1159/000072920.
- [208] Dufouil C, Richard F, Fiévet N, Dartigues JF, Ritchie K, Tzourio C, et al. APOE genotype, cholesterol level, lipid-lowering treatment, and dementia: the Three-City Study. *Neurology* 2005;64:1531–8. doi:10.1212/01.WNL.0000160114.42643.31.
- [209] Montlahuc C, Soumare A, Dufouil C, Berr C, Dartigues J-F, Poncet M, et al. Self-rated health and risk of incident dementia: A community-based elderly cohort, the 3C Study. *Neurology* 2011;77:1457–64. doi:10.1212/WNL.0b013e31823303e1.
- [210] Grasset L, Brayne C, Joly P, Jacqmin-Gadda H, Peres K, Foubert-Samier A, et al. Trends in dementia incidence: Evolution over a 10-year period in France. *Alzheimers Dement* 2015;11:P219–20. doi:10.1016/j.jalz.2015.07.243.
- [211] Boucherie Q, Gentile G, Chalançon C, Sciortino V, Blin O, Micallef J, et al. Long-term use of antipsychotics in community-dwelling dementia patients: prevalence and profile accounting for unobservable time bias because of hospitalization. *Int Clin Psychopharmacol* 2017;32:13–9. doi:10.1097/YIC.000000000000150.
- [212] Tuppin P, Cuerq A, Weill A, Ricordeau P, Allemand H. Maladie d'Alzheimer et autres démences : identification, prise en charge et consommation de neuroleptiques chez les bénéficiaires du régime général (2007–2009). *Rev Neurol (Paris)* 2012;168:152–60. doi:10.1016/j.neurol.2011.08.011.
- [213] Bonin-Guillaume S, Martin G, Zafack J, Gentile G, Allaria-Lapierre V, Sciortino V, et al. [Antipsychotic use in the cohort PACA-Alz in patients with Alzheimer's disease and other dementia in 2010]. *Thérapie* 2014;69:213–22. doi:10.2515/therapie/2014015.

- [214] Dufouil C, Pereira E, Chêne G, Glymour MM, Alperovitch A, Saubusse E, et al. Older age at retirement is associated with decreased risk of dementia. *Eur J Epidemiol* 2014;29:353–61. doi:10.1007/s10654-014-9906-3.
- [215] Letenneur L, Dequae L, Jacqmin H, Nuissier J, Decamps A, Barberger-Gateau P, et al. [Prevalence of dementia in Gironde (France)]. *Rev Epidemiol Sante Publique* 1993;41:139–45.
- [216] Pérès K, Brayne C, Matharan F, Grasset L, Helmer C, Letenneur L, et al. Trends in Prevalence of Dementia in French Farmers from Two Epidemiological Cohorts. *J Am Geriatr Soc* 2017;65:415–20. doi:10.1111/jgs.14575.
- [217] Obadia Y, Rotily M, Degrand-Guillaud A, Guelain J, Ceccaldi M, Severo C, et al. The PREMAP Study: prevalence and risk factors of dementia and clinically diagnosed Alzheimer’s disease in Provence, France. *Prevalence of Alzheimer’s Disease in Provence. Eur J Epidemiol* 1997;13:247–53. doi:10.1023/A:1007300305507.
- [218] Béjot Y, Aboa-Eboulé C, Durier J, Rouaud O, Jacquin A, Ponavoy E, et al. Prevalence of early dementia after first-ever stroke: a 24-year population-based study. *Stroke* 2011;42:607–12. doi:10.1161/STROKEAHA.110.595553.
- [219] Munoz M, Boutros-Toni F, Preux PM, Chartier JP, Ndzanga E, Boa F, et al. Prevalence of neurological disorders in Haute-Vienne department (Limousin region-France). *Neuroepidemiology* 1995;14:193–8. doi:10.1159/000109796.
- [220] Grasset L, Brayne C, Joly P, Jacqmin-Gadda H, Peres K, Foubert-Samier A, et al. Trends in dementia incidence: Evolution over a 10-year period in France. *Alzheimers Dement* 2016;12:272–80. doi:10.1016/j.jalz.2015.11.001.
- [221] Helmer C, Malet F, Rougier M-B, Schweitzer C, Colin J, Delyfer M-N, et al. Is there a link between open-angle glaucoma and dementia?: The Three-City-Alienor Cohort. *Ann Neurol* 2013;74:171–9. doi:10.1002/ana.23926.
- [222] Perez F, Helmer C, Dartigues JF, Auriacombe S, Tison F. A 15-year population-based cohort study of the incidence of Parkinson’s disease and dementia with Lewy bodies in an elderly French cohort. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:742–6. doi:10.1136/jnnp.2009.189142.
- [223] Vellas B, Coley N, Ousset P-J, Berrut G, Dartigues J-F, Dubois B, et al. Long-term use of standardised Ginkgo biloba extract for the prevention of Alzheimer’s disease (GuidAge): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2012;11:851–9. doi:10.1016/S1474-4422(12)70206-5.
- [224] Helmer C, Letenneur L, Rouch I, Richard-Harston S, Barberger-Gateau P, Fabrigoule C, et al. Occupation during life and risk of dementia in French elderly community residents. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71:303–9. doi:10.1136/jnnp.71.3.303.
- [225] Nourhashemi F, Deschamps V, Larrieu S, Letenneur L, Dartigues J-F, Barberger-Gateau P, et al. Body mass index and incidence of dementia: the PAQUID study. *Neurology* 2003;60:117–9.

- [226] Helmer C, Peuchant E, Letenneur L, Bourdel-Marchasson I, Larrieu S, Dartigues JF, et al. Association between antioxidant nutritional indicators and the incidence of dementia: results from the PAQUID prospective cohort study. *Eur J Clin Nutr* 2003;57:1555–61. doi:10.1038/sj.ejcn.1601724.
- [227] Larrieu S, Letenneur L, Helmer C, Dartigues JF, Barberger-Gateau P. Nutritional factors and risk of incident dementia in the PAQUID longitudinal cohort. *J Nutr Health Aging* 2004;8:150–4.
- [228] Lenoir H, Dufouil C, Auriacombe S, Lacombe J-M, Dartigues J-F, Ritchie K, et al. Depression history, depressive symptoms, and incident dementia: the 3C Study. *J Alzheimers Dis* 2011;26:27–38. doi:10.3233/JAD-2011-101614.
- [229] Stephan BCM, Tzourio C, Auriacombe S, Amieva H, Dufouil C, Alpérovitch A, et al. Usefulness of data from magnetic resonance imaging to improve prediction of dementia: population based cohort study. *BMJ* 2015;350:h2863.
- [230] Reding MJ, Haycox J, Wigforss K, Brush D, Blass JP. Follow up of patients referred to a dementia service. *J Am Geriatr Soc* 1984;32:265–8.
- [231] Barclay LL, Zemcov A, Blass JP, Sansone J. Survival in Alzheimer's disease and vascular dementias. *Neurology* 1985;35:834–40.
- [232] Hofman A, Rocca WA, Brayne C, Breteler MM, Clarke M, Cooper B, et al. The prevalence of dementia in Europe: a collaborative study of 1980-1990 findings. Eurodem Prevalence Research Group. *Int J Epidemiol* 1991;20:736–48.
- [233] Fiest KM, Jetté N, Roberts JI, Maxwell CJ, Smith EE, Black SE, et al. The Prevalence and Incidence of Dementia: a Systematic Review and Meta-analysis. *Can J Neurol Sci* 2016;43 Suppl 1:S3–50. doi:10.1017/cjn.2016.18.
- [234] Berr C, Akbaraly TN, Nourashemi F, Andrieu S. *Épidémiologie des démences*. Presse Médicale 2007;36:1431–41. doi:10.1016/j.lpm.2007.04.022.
- [235] Larson EB, Yaffe K, Langa KM. New Insights into the Dementia Epidemic. *N Engl J Med* 2013;369:2275–7. doi:10.1056/NEJMp1311405.
- [236] Matthews FE, Arthur A, Barnes LE, Bond J, Jagger C, Robinson L, et al. 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 Lond Engl* 2013;382:1405–12. doi:10.1016/S0140-6736(13)61570-6.
- [237] Manton KC, Gu XL, Ukraintseva SV. Declining prevalence of dementia in the U.S. elderly population. *Adv Gerontol Uspekhi Gerontol* 2005;16:30–7.
- [238] Langa KM, Larson EB, Karlawish JH, Cutler DM, Kabeto MU, Kim SY, et al. Trends in the prevalence and mortality of cognitive impairment in the United States: is there evidence of a compression of cognitive morbidity? *Alzheimers Dement* 2008;4:134–44. doi:10.1016/j.jalz.2008.01.001.
- [239] Rocca WA, Petersen RC, Knopman DS, Hebert LE, Evans DA, Hall KS, et al. Trends in the incidence and prevalence of Alzheimer's disease, dementia, and

cognitive impairment in the United States. *Alzheimers Dement* 2011;7:80–93. doi:10.1016/j.jalz.2010.11.002.

- [240] Satizabal CL, Beiser AS, Chouraki V, Chêne G, Dufouil C, Seshadri S. Incidence of Dementia over Three Decades in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 2016;374:523–32. doi:10.1056/NEJMoa1504327.
- [241] Lobo A, Saz P, Marcos G, Dia JL, De-la-Camara C, Ventura T, et al. Prevalence of dementia in a southern European population in two different time periods: the ZARADEMP Project. *Acta Psychiatr Scand* 2007;116:299–307. doi:10.1111/j.1600-0447.2007.01006.x.
- [242] Schrijvers EMC, Verhaaren BFJ, Koudstaal PJ, Hofman A, Ikram MA, Breteler MMB. Is dementia incidence declining?: Trends in dementia incidence since 1990 in the Rotterdam Study. *Neurology* 2012;78:1456–63. doi:10.1212/WNL.0b013e3182553be6.
- [243] Qiu C, von Strauss E, Bäckman L, Winblad B, Fratiglioni L. Twenty-year changes in dementia occurrence suggest decreasing incidence in central Stockholm, Sweden. *Neurology* 2013;80:1888–94. doi:10.1212/WNL.0b013e318292a2f9.
- [244] Christensen K, Thinggaard M, Oksuzyan A, Steenstrup T, Andersen-Ranberg K, Jeune B, et al. Physical and cognitive functioning of people older than 90 years: a comparison of two Danish cohorts born 10 years apart. *Lancet* 2013;382:1507–13. doi:10.1016/S0140-6736(13)60777-1.
- [245] Lee Y. The recent decline in prevalence of dementia in developed countries: implications for prevention in the Republic of Korea. *J Korean Med Sci* 2014;29:913–8. doi:10.3346/jkms.2014.29.7.913.
- [246] Chibnik LB, Wolters FJ, Bäckman K, Beiser A, Berr C, Bis JC, et al. Trends in the incidence of dementia: design and methods in the Alzheimer Cohorts Consortium. *Eur J Epidemiol* 2017;32:931–8. doi:10.1007/s10654-017-0320-5.
- [247] Helmer C, Grasset L, Peres K, Dartigues J. Évolution temporelle des démences : état des lieux en France et à l'internationale. *Bull Epidemiol Hebd* 2016;28–29:467–73.
- [248] Jacqmin-Gadda H, Alperovitch A, Montlahuc C, Commenges D, Leffondre K, Dufouil C, et al. 20-Year prevalence projections for dementia and impact of preventive policy about risk factors. *Eur J Epidemiol* 2013;28:493–502. doi:10.1007/s10654-013-9818-7.
- [249] Mura T, Dartigues J-F, Berr C. How many dementia cases in France and Europe? Alternative projections and scenarios 2010-2050. *Eur J Neurol* 2010;17:252–9. doi:10.1111/j.1468-1331.2009.02783.x.
- [250] Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: A systematic review and metaanalysis. *Alzheimers Dement* 2013;9:63-75.e2. doi:10.1016/j.jalz.2012.11.007.

- [251] Holstein J, Chatellier G, Piette F, Moulias R. Prevalence of associated diseases in different types of dementia among elderly institutionalized patients: analysis of 3447 records. *J Am Geriatr Soc* 1994;42:972–7.
- [252] Jesus P, Desport JC, Massoulard A, Villemonteix C, Baptiste A, Gindre-Poulvelarie L, et al. Nutritional assessment and follow-up of residents with and without dementia in nursing homes in the Limousin region of France: a health network initiative. *J Nutr Health Aging* 2012;16:504–8.
- [253] Atramont A, Rigault A, Chevalier S, Leblanc G, Fagot-Campagna A, Tuppin P. [Characteristics, diseases and mortality of people admitted to nursing homes for dependent seniors during the first quarter of 2013 in France]. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2017;65:221–30. doi:10.1016/j.respe.2016.11.003.
- [254] Carrin-Maudet C, Abidh L, Ganier MH, Schulz T, Refait D. [Frequency of dementia and pre-dementia in elderly people requesting an Autonomy Adapted Assistance grant in the department of Nièvre]. *Sante Publique (Bucur)* 2005;17:293–300.
- [255] Brooker D, Fontaine JL, Evans S, Bray J, Saad K. Public health guidance to facilitate timely diagnosis of dementia: ALzheimer’s COoperative Valuation in Europe recommendations. *Int J Geriatr Psychiatry* 2014;29:682–93. doi:10.1002/gps.4066.
- [256] Lang L, Clifford A, Wei L, Zhang D, Leung D, Augustine G, et al. Prevalence and determinants of undetected dementia in the community: a systematic literature review and a meta-analysis. *BMJ Open* 2017;7:e011146. doi:10.1136/bmjopen-2016-011146.
- [257] Wilson JMG, Jungner G, World Health Organization. *Principes et pratique du dépistage des maladies*. Genève: Genève : Organisation mondiale de la Santé; 1970.
- [258] Haute autorité de santé. *Le repérage, le diagnostic, l’évaluation pluridisciplinaire et l’accompagnement précoce et personnalisé des enfants en centre d’action médico-sociale précoce (CAMSP)*. 2015.
- [259] Wonca Europe. *The European definition of general practice/family medicine*. Geneva, Switz: Wonca Europe; 2002.
- [260] Bousquet MA, Kandel O, Ruelle Y, Casanova F. Concepts en médecine générale : ébauche d’un corpus théorique de la discipline. *exercer* 2015;22–3.
- [261] Dugger BN, Dickson DW. Pathology of Neurodegenerative Diseases. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2017;9. doi:10.1101/cshperspect.a028035.
- [262] Rouch I, Dorey J-M, Boublay N, Henaff M-A, Dibie-Racoupeau F, Makaroff Z, et al. Personality, Alzheimer’s disease and behavioural and cognitive symptoms of dementia: the PACO prospective cohort study protocol. *BMC Geriatr* 2014;14:110. doi:10.1186/1471-2318-14-110.
- [263] Laroche M-L, Perault-Pochat M-C, Ingrand I, Merle L, Kreft-Jais C, Castot-Villepelet A, et al. Adverse drug reactions in patients with Alzheimer’s disease

- and related dementia in France: a national multicentre cross-sectional study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013;22:952–60. doi:10.1002/pds.3471.
- [264] Reeve E, Bell JS, Hilmer SN. Barriers to Optimising Prescribing and Deprescribing in Older Adults with Dementia: A Narrative Review. *Curr Clin Pharmacol* 2015;10:168–77.
- [265] Reeve E, Anthony AC, Kouladjian O'Donnell L, Low L-F, Ogle SJ, Glendenning JE, et al. Development and pilot testing of the revised Patients' Attitudes Towards Deprescribing questionnaire for people with cognitive impairment. *Australas J Ageing* 2018. doi:10.1111/ajag.12576.
- [266] Martin L. Equipes spécialisées Alzheimer : retarder l'entrée en institution. *Concours Méd* 2014;136:349–349.
- [267] Nicolas V. Équipes spécialisées Alzheimer à domicile. *Rev Infirm* 2017;66:22–22. doi:10.1016/j.revinf.2016.11.008.
- [268] Dubois B, Padovani A, Scheltens P, Rossi A, Dell'Agnello G. Timely Diagnosis for Alzheimer's Disease: A Literature Review on Benefits and Challenges. *J Alzheimers Dis* 2016;49:617–31. doi:10.3233/JAD-150692.
- [269] France Alzheimer. Union nationale des Associations France Alzheimer 2018. <https://www.francealzheimer.org/> (accessed October 31, 2018).
- [270] AMELI. Prévalence des ALD 2013. <http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/affection-de-longue-duree-ald/prevalence/frequence-des-ald-au-31-12-2012.php> (accessed February 5, 2015).
- [271] Carcaillon-Bentata L, Quintin C, Moisan F, Boussac-Zarebska M, Moutengou E, Elbaz A. Évaluation de l'apport des différentes sources de données disponibles dans le Sniiram pour l'estimation du nombre de cas de démence en France. *Rev Épidémiologie Santé Publique* 2016;64:S17. doi:10.1016/j.respe.2016.01.056.
- [272] Gallini A, Moisan F, Maura G, Carcaillon Bentata L, Leray E, Haesebaert J, et al. Identification des maladies neurodégénératives dans les bases de données médicoadministratives en France : revue systématique de la littérature. *Rev Epidémiologie Santé Publique* 2017;65 Suppl 4:S183–97. doi:10.1016/j.respe.2017.01.115.
- [273] INPES. Le regard porté sur la maladie d'Alzheimer. Résultats de trois études pour mieux connaître la maladie. 2009.
- [274] Carpenter BD, Xiong C, Porensky EK, Lee MM, Brown PJ, Coats M, et al. Reaction to a dementia diagnosis in individuals with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 2008;56:405–12. doi:10.1111/j.1532-5415.2007.01600.x.
- [275] Portacolone E, Johnson JK, Covinsky KE, Halpern J, Rubinstein RL. The Effects and Meanings of Receiving a Diagnosis of Mild Cognitive Impairment or Alzheimer's Disease When One Lives Alone. *J Alzheimers Dis* 2018;61:1517–29. doi:10.3233/JAD-170723.

- [276] Pariel-Madjlessi S, Opéron C, Péquignot R, Konrat C, Léonardelli S, Belmin J. [Dementia syndromes in the elderly: diagnostic procedures]. *Presse Med* 2007;36:1442–52. doi:10.1016/j.lpm.2007.04.021.
- [277] Haute Autorité de Santé. *Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : diagnostic et prise en charge*. 2011.
- [278] Krolak-Salmon P, Letrilliart L, Ceccaldi M, Andrieu S, Guérin O, Dubois B, et al. [Towards a national strategy on the diagnosis of neurocognitive disorders. A shared approach among the French National College of General Practitioners and specialists of neurocognitive disorders]. *Presse Med* 2018;47:75–83. doi:10.1016/j.lpm.2017.10.029.
- [279] Brodaty H, Clarke J, Ganguli M, Grek A, Jorm AF, Khachaturian Z, et al. Screening for cognitive impairment in general practice: toward a consensus. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1998;12:1–13.
- [280] Croisile B, Rothoft J-M. Plaintes de mémoire en médecine de ville : présentation et prise en charge. *Rev Gériatrie* 2004;29:179–88.
- [281] Gaboreau Y, Imbert P, Jacquet J-P, Paumier F, Couturier P, Gavazzi G. Factors affecting dementia screening by general practitioners in community-dwelling elderly populations: a large cross-sectional study in 2 areas of France. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2014;28:58–64. doi:10.1097/WAD.0b013e318298fa7e.
- [282] Chambonet J-Y, Barberis P, Peron V. How long are consultations in French general practice? *Eur J Gen Pract* 2000;6:88–92. doi:10.3109/13814780009069954.
- [283] Irving G, Neves AL, Dambha-Miller H, Oishi A, Tagashira H, Verho A, et al. International variations in primary care physician consultation time: a systematic review of 67 countries. *BMJ Open* 2017;7:e017902. doi:10.1136/bmjopen-2017-017902.
- [284] Deveugele M, Derese A, van den Brink-Muinen A, Bensing J, De Maeseneer J. Consultation length in general practice: cross sectional study in six European countries. *BMJ* 2002;325:472.
- [285] Letrilliart L, Gelas-Dore B, Ortolan B, Colin C. Prometheus: the implementation of clinical coding schemes in French routine general practice. *Inform Prim Care* 2006;14:157–65.
- [286] Letrilliart L, Supper I, Schuers M, Darmon D, Boulet P, Favre M, Guerin MH, Mercier A. ECOGEN : étude des Éléments de la COnsultation en médecine GENérale. *exercer* 2014:148–57.
- [287] Brodaty H, Low L-F, Gibson L, Burns K. What is the best dementia screening instrument for general practitioners to use? *Am J Geriatr Psychiatry* 2006;14:391–400. doi:10.1097/01.JGP.0000216181.20416.b2.

- [288] Cullen B, O'Neill B, Evans JJ, Coen RF, Lawlor BA. A review of screening tests for cognitive impairment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:790–9. doi:10.1136/jnnp.2006.095414.
- [289] Milne A, Culverwell A, Guss R, Tuppen J, Whelton R. Screening for dementia in primary care: a review of the use, efficacy and quality of measures. *Int Psychogeriatr* 2008;20:911–26. doi:10.1017/S1041610208007394.
- [290] Ismail Z, Rajji TK, Shulman KI. Brief cognitive screening instruments: an update. *Int J Geriatr Psychiatry* 2010;25:111–20. doi:10.1002/gps.2306.
- [291] Mitchell AJ, Malladi S. Screening and case finding tools for the detection of dementia. Part I: evidence-based meta-analysis of multidomain tests. *Am J Geriatr Psychiatry* 2010;18:759–82. doi:10.1097/JGP.0b013e3181cdec8.
- [292] Mitchell AJ, Malladi S. Screening and case-finding tools for the detection of dementia. Part II: evidence-based meta-analysis of single-domain tests. *Am J Geriatr Psychiatry* 2010;18:783–800. doi:10.1097/JGP.0b013e3181cdec6.
- [293] Hodkinson HM. Evaluation of a mental test score for assessment of mental impairment in the elderly. *Age Ageing* 1972;1:233–8.
- [294] Katzman R, Brown T, Fuld P, Peck A, Schechter R, Schimmel H. Validation of a short Orientation-Memory-Concentration Test of cognitive impairment. *Am J Psychiatry* 1983;140:734–9. doi:10.1176/ajp.140.6.734.
- [295] Jorm AF, Jacomb PA. The Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE): socio-demographic correlates, reliability, validity and some norms. *Psychol Med* 1989;19:1015–22.
- [296] Sunderland T, Hill JL, Mellow AM, Lawlor BA, Gundersheimer J, Newhouse PA, et al. Clock drawing in Alzheimer's disease. A novel measure of dementia severity. *J Am Geriatr Soc* 1989;37:725–9.
- [297] Inouye SK, Robison JT, Froehlich TE, Richardson ED. The time and change test: a simple screening test for dementia. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1998;53:M281-286.
- [298] Buschke H, Kuslansky G, Katz M, Stewart WF, Sliwinski MJ, Eckholdt HM, et al. Screening for dementia with the memory impairment screen. *Neurology* 1999;52:231–8.
- [299] Chopard G, Pitard A, Ferreira S, Vanholsbeeck G, Rumbach L, Galliche J. Combining the Memory Impairment Screen and the Isaacs Set Test: a practical tool for screening dementias. *J Am Geriatr Soc* 2007;55:1426–30. doi:10.1111/j.1532-5415.2007.01271.x.
- [300] Borson S, Scanlan J, Brush M, Vitaliano P, Dokmak A. The mini-cog: a cognitive "vital signs" measure for dementia screening in multi-lingual elderly. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000;15:1021–7.
- [301] Seitz DP, Chan CC, Newton HT, Gill SS, Herrmann N, Smailagic N, et al. Mini-Cog for the diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias

within a primary care setting. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;2:CD011415. doi:10.1002/14651858.CD011415.pub2.

- [302] Salib E, McCarthy J. Mental Alternation Test (MAT): a rapid and valid screening tool for dementia in primary care. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002;17:1157–61. doi:10.1002/gps.738.
- [303] Brodaty H, Pond D, Kemp NM, Luscombe G, Harding L, Berman K, et al. The GPCOG: a new screening test for dementia designed for general practice. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:530–4.
- [304] Thomas P, Hazif-Thomas C, Billon R, Faugeron P, Brodaty H, Peix R. Un nouvel instrument de dépistage de la démence chez la personne âgée : le GPCog. *Rev Généraliste Gériatrie* 2004;11:83–8.
- [305] Thomas P, Hazif-Thomas C, Viéban F, Faugeron P, Peix R, Clément J-P. Intérêt du GPCog pour le repérage d'une population âgée à risque élevé de démence. *Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2006;4:69–77.
- [306] Dubois B, Touchon J, Portet F, Ousset PJ, Vellas B, Michel B. ["The 5 words": a simple and sensitive test for the diagnosis of Alzheimer's disease]. *Presse Med* 2002;31:1696–9.
- [307] Belmin J, Oasi C, Folio P, Pariel-Madjelessi S. Codex, un test ultra-rapide pour le repérage des démences chez les sujets âgés. *Rev Gériatrie* 2007;32:627–31.
- [308] Belmin J, Pariel-Madjlessi S, Surun P, Bentot C, Feteanu D, Lefebvre des Noettes V, et al. The cognitive disorders examination (Codex) is a reliable 3-minute test for detection of dementia in the elderly (validation study on 323 subjects). *Presse Médicale* 2007;36:1183–90. doi:10.1016/j.lpm.2007.03.016.
- [309] Jackson TA, Naqvi SH, Sheehan B. Screening for dementia in general hospital inpatients: a systematic review and meta-analysis of available instruments. *Age Ageing* 2013;42:689–95. doi:10.1093/ageing/aft145.
- [310] Hessler J, Brönnner M, Etgen T, Ander K-H, Förstl H, Poppert H, et al. Suitability of the 6CIT as a screening test for dementia in primary care patients. *Aging Ment Health* 2014;18:515–20. doi:10.1080/13607863.2013.856864.
- [311] O'Sullivan D, O'Regan NA, Timmons S. Validity and Reliability of the 6-Item Cognitive Impairment Test for Screening Cognitive Impairment: A Review. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2016;42:42–9. doi:10.1159/000448241.
- [312] Harrison JK, Fearon P, Noel-Storr AH, McShane R, Stott DJ, Quinn TJ. Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE) for the diagnosis of dementia within a general practice (primary care) setting. *Cochrane Database Syst Rev* 2014:CD010771. doi:10.1002/14651858.CD010771.pub2.
- [313] Harrison JK, Fearon P, Noel-Storr AH, McShane R, Stott DJ, Quinn TJ. Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE) for the diagnosis of dementia within a secondary care setting. *Cochrane Database Syst Rev* 2015. doi:10.1002/14651858.CD010772.pub2.

- [314] Park J, Jeong E, Seomun GA. The Clock Drawing Test : A Systematic Review and Meta-analysis of Diagnostic Accuracy. *J Adv Nurs* 2018. doi:10.1111/jan.13810.
- [315] Borson S, Scanlan JM, Chen P, Ganguli M. The Mini-Cog as a screen for dementia: validation in a population-based sample. *J Am Geriatr Soc* 2003;51:1451–4.
- [316] Holsinger T, Plassman BL, Stechuchak KM, Burke JR, Coffman CJ, Williams JW. Screening for cognitive impairment: comparing the performance of four instruments in primary care. *J Am Geriatr Soc* 2012;60:1027–36. doi:10.1111/j.1532-5415.2012.03967.x.
- [317] Tsoi KKF, Chan JYC, Hirai HW, Wong SYS, Kwok TCY. Cognitive Tests to Detect Dementia: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2015;175:1450–8. doi:10.1001/jamainternmed.2015.2152.
- [318] Jacus J-P, Hamon-Vilcot B, Basset-Berges M-F, Campistron E, Malick C, Baud M. [Five-word test: insufficiently sensitive but very specific for organic memory disorders]. *Presse Med* 2006;35:948–54.
- [319] Lerner AJ. Codex (cognitive disorders examination) for the detection of dementia and mild cognitive impairment. *Presse Med* 2013;42:e425-428. doi:10.1016/j.lpm.2013.07.014.
- [320] Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. “Mini-mental state”: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189–98. doi:10.1016/0022-3956(75)90026-6.
- [321] Kokmen E, Smith GE, Petersen RC, Tangalos E, Ivnik RC. The short test of mental status. Correlations with standardized psychometric testing. *Arch Neurol* 1991;48:725–8.
- [322] Belle SH, Mendelsohn AB, Seaberg EC, Ratcliff G. A brief cognitive screening battery for dementia in the community. *Neuroepidemiology* 2000;19:43–50. doi:10.1159/000026236.
- [323] Kilada S, Gamaldo A, Grant EA, Moghekar A, Morris JC, O’Brien RJ. Brief screening tests for the diagnosis of dementia: comparison with the mini-mental state exam. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2005;19:8–16.
- [324] Solomon PR, Hirschhoff A, Kelly B, Relin M, Brush M, DeVeaux RD, et al. A 7 minute neurocognitive screening battery highly sensitive to Alzheimer’s disease. *Arch Neurol* 1998;55:349–55.
- [325] Madonick MJ, Solomon M. The Wechsler-Bellevue scale in individuals past sixty. *Geriatrics* 1947;2:34–40.
- [326] Doppelt JE, Wallace WL. Standardization of the Wechsler adult intelligence scale for older persons. *J Abnorm Psychol* 1955;51:312–30.
- [327] Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild

cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:695–9. doi:10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x.

- [328] Ciesielska N, Sokołowski R, Mazur E, Podhorecka M, Polak-Szabela A, Kędziora-Kornatowska K. Is the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) test better suited than the Mini-Mental State Examination (MMSE) in mild cognitive impairment (MCI) detection among people aged over 60? Meta-analysis. *Psychiatr Pol* 2016;50:1039–52. doi:10.12740/PP/45368.
- [329] Michel BF, Sambuchi N. Principales échelles cognitives globales utilisables par le neurologue dans le diagnostic des démences. *EMC - Neurol* 2011;17-055-H-15. doi:10.1016/S0246-0378(11)44958-7.
- [330] Storey JE, Rowland JTJ, Basic D, Conforti DA, Dickson HG. The Rowland Universal Dementia Assessment Scale (RUDAS): a multicultural cognitive assessment scale. *Int Psychogeriatr* 2004;16:13–31.
- [331] Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, Jackson BA, Jaffe MW. Studies of illness in the aged. The index of ADL: a standardized measure of biological and psychosocial function. *JAMA* 1963;185:914–9.
- [332] Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist* 1969;9:179–86.
- [333] Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 1994;44:2308–14.
- [334] Rabins PV, Kasper JD, Kleinman L, Black BS, Patrick DL. Concepts and methods in the development of the ADRQL: An instrument for assessing health-related quality of life in persons with Alzheimer's Disease. *J Ment Health Aging* 1999;5:33–48.
- [335] González-Salvador T, Lyketsos CG, Baker A, Hovanec L, Roques C, Brandt J, et al. Quality of life in dementia patients in long-term care. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000;15:181–9.
- [336] Fédération nationale des Centres Mémoire de Ressources et de Recherche 2012. <http://www.fcmmr.fr/cmrr.php> (accessed August 15, 2018).
- [337] Huvent-Grelle D, Puisieux F, Camilleri S, Roche J, Bulckaen E, Pasquier F, et al. Comparaison de deux expériences lilloises : la consultation mémoire du Centre mémoire de ressource et de recherche et la consultation mémoire de proximité de l'hôpital gériatrique Les Bateliers. *Rev Gériatrie* 2006;31:705–12.
- [338] Rouch I, Camarasa H, Thomas-Anterion C, Laurent B. Consultations de mémoire et médecine libérale : enquête auprès des spécialistes de la région Rhône-Alpes. *Rev Gériatrie* 2007;32.
- [339] Antoine V, Roigt F, Bodenan L, Patte D, Razafimamonjy J. Consultations Mémoire de Proximité: le problème de l'accès aux soins. *NPG Neurol - Psychiatr - Geriatr* 2006;6:14–6. doi:10.1016/S1627-4830(06)75254-0.

- [340] Barthel H, Gertz H-J, Dresel S, Peters O, Bartenstein P, Buerger K, et al. Cerebral amyloid- $\beta$  PET with florbetaben (18F) in patients with Alzheimer's disease and healthy controls: a multicentre phase 2 diagnostic study. *Lancet Neurol* 2011;10:424–35. doi:10.1016/S1474-4422(11)70077-1.
- [341] Michel J-M, Sellal F. “Reversible” dementia in 2011. *Gériatrie Psychol Neuropsychiatr Viellissement* 2011;211–225. doi:10.1684/pnv.2011.0274.
- [342] Ministères des solidarités et de la santé, Caisse nationale de solidarité pour l'autonomie. Equipes spécialisées Alzheimer (ESA) : des interventions à domicile 2017. <https://www.pour-les-personnes-agees.gouv.fr/actualites/equipes-specialisees-alzheimer-esa-des-interventions-domicile> (accessed June 9, 2018).
- [343] Arrêté du 29 mai 2018 portant radiation de spécialités pharmaceutiques de la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités publiques prévue à l'article L. 5123-2 du code de la santé publique | Legifrance 2018. <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2018/5/29/SSAS1804467A/jo/texte> (accessed June 9, 2018).
- [344] Haute Autorité de Santé. Médicaments de la maladie d'Alzheimer : un intérêt médical insuffisant pour justifier leur prise en charge par la solidarité nationale. 2016.
- [345] Marie A, Hild P, Vogel T, Tranchant C, Kaltenbach G, Andres E, Forestier G. Demencecliv 2017. <https://demencecliv.fr/> (accessed September 16, 2018).
- [346] Chatellier G, Varlet V, Blachier-Poisson C, participants of Giens XXXI, Round Table No. 6. “Big data” and “open data”: What kind of access should researchers enjoy? *Therapie* 2016;71:97–105, 107–14. doi:10.1016/j.therap.2016.01.005.
- [347] Safran C, Bloomrosen M, Hammond WE, Labkoff S, Markel-Fox S, Tang PC, et al. Toward a National Framework for the Secondary Use of Health Data: An American Medical Informatics Association White Paper. *J Am Med Inform Assoc* 2007;14:1–9. doi:10.1197/jamia.M2273.
- [348] Ugon A, Karlsson D, Klein GO. Building Continents of Knowledge in Oceans of Data: The Future of Co-Created EHealth. IOS Press; 2018.
- [349] Meystre SM, Lovis C, Bürkle T, Tognola G, Budrionis A, Lehmann CU. Clinical Data Reuse or Secondary Use: Current Status and Potential Future Progress. *Yearb Med Inform* 2017;26:38–52. doi:10.15265/IY-2017-007.
- [350] Chazard E, Ficheur G, Caron A, Lamer A, Labreuche J, Cuggia M, et al. Secondary Use of Healthcare Structured Data: The Challenge of Domain-Knowledge Based Extraction of Features. *Stud Health Technol Inform* 2018;255:15–9.
- [351] Lamer A, Ficheur G, Rousselet L, van Berleere M, Chazard E, Caron A. From Data Extraction to Analysis: Proposal of a Methodology to Optimize Hospital Data Reuse Process. *Stud Health Technol Inform* 2018;247:41–5.

- [352] Hripcsak G, Duke JD, Shah NH, Reich CG, Huser V, Schuemie MJ, et al. Observational Health Data Sciences and Informatics (OHDSI): Opportunities for Observational Researchers. *Stud Health Technol Inform* 2015;216:574–8.
- [353] Baro E, Degoul S, Beuscart R, Chazard E. Toward a Literature-Driven Definition of Big Data in Healthcare. *BioMed Res Int* 2015;2015:639021. doi:10.1155/2015/639021.
- [354] Fetter RB, Shin Y, Freeman JL, Averill RF, Thompson JD. Case Mix Definition by Diagnosis-Related Groups. *Med Care* 1980;18:i–53.
- [355] Fetter RB, Freeman JL, Mullin RL. DRGs: how they evolved and are changing the way hospitals are managed. *Pathologist* 1985;39:17–21.
- [356] Raymond J. L’histoire du PMSI. *Hospitalia* 2009:48–50.
- [357] Boudemaghe T, Belhadj I. Data Resource Profile: The French National Uniform Hospital Discharge Data Set Database (PMSI). *Int J Epidemiol* 2017;46:392-392d. doi:10.1093/ije/dyw359.
- [358] Chazard E. PMSI, T2A et facturation 2015. [http://www.chazard.org/emmanuel/pdf\\_cours/chazard\\_pmsi\\_t2a\\_facturation.pdf](http://www.chazard.org/emmanuel/pdf_cours/chazard_pmsi_t2a_facturation.pdf).
- [359] Boudemaghe T, Belhadj I. Data Resource Profile: The French National Uniform Hospital Discharge Data Set Database (PMSI). *Int J Epidemiol* 2017;46:392-392d. doi:10.1093/ije/dyw359.
- [360] Bezin J, Duong M, Lassalle R, Droz C, Pariente A, Blin P, et al. The national healthcare system claims databases in France, SNIIRAM and EGB: Powerful tools for pharmacoepidemiology. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2017;26:954–62. doi:10.1002/pds.4233.
- [361] Agence technique de l’information sur l’hospitalisation (ATIH). Guides méthodologiques 2009 à 2018 2018. <http://www.atih.sante.fr/mco/documentation> (accessed August 30, 2017).
- [362] Bousquet C, Trombert B, Souvignet J, Sadou E, Rodrigues J-M. Evaluation of the CCAM Hierarchy and Semi Structured Code for Retrieving Relevant Procedures in a Hospital Case Mix Database. *AMIA Annu Symp Proc* 2010;2010:61–5.
- [363] Agence technique de l’information sur l’hospitalisation (ATIH). *ScanSanté* 2017. <https://www.scansante.fr/> (accessed November 1, 2018).
- [364] R Core Team. *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2014.
- [365] Bivand R, Lewin-Koh N, Pebesma E, Archer E, Baddeley A, Bearman N, et al. *mapproj: Tools for Reading and Handling Spatial Objects*. 2017.
- [366] Rosenberg RN, Lambracht-Washington D, Yu G, Xia W. Genomics of Alzheimer Disease: A Review. *JAMA Neurol* 2016;73:867–74. doi:10.1001/jamaneurol.2016.0301.

- [367] Giri M, Zhang M, Lü Y. Genes associated with Alzheimer's disease: an overview and current status. *Clin Interv Aging* 2016;11:665–81. doi:10.2147/CIA.S105769.
- [368] Cederholm T, Salem N, Palmblad J.  $\omega$ -3 fatty acids in the prevention of cognitive decline in humans. *Adv Nutr Bethesda Md* 2013;4:672–6. doi:10.3945/an.113.004556.
- [369] Barnes DE, Yaffe K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *Lancet Neurol* 2011;10:819–28. doi:10.1016/S1474-4422(11)70072-2.
- [370] Flaten TP. Aluminium as a risk factor in Alzheimer's disease, with emphasis on drinking water. *Brain Res Bull* 2001;55:187–96.
- [371] Virk SA, Eslick GD. Brief Report: Meta-analysis of Antacid Use and Alzheimer's Disease: Implications for the Aluminum Hypothesis. *Epidemiol Camb Mass* 2015;26:769–73. doi:10.1097/EDE.0000000000000326.
- [372] Seitz DP, Shah PS, Herrmann N, Beyene J, Siddiqui N. Exposure to general anesthesia and risk of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr* 2011;11:83. doi:10.1186/1471-2318-11-83.
- [373] Wint D. Depression: a shared risk factor for cardiovascular and Alzheimer disease. *Cleve Clin J Med* 2011;78 Suppl 1:S44-46. doi:10.3949/ccjm.78.s1.07.
- [374] Harrington KD, Lim YY, Gould E, Maruff P. Amyloid-beta and depression in healthy older adults: A systematic review. *Aust N Z J Psychiatry* 2015;49:36–46. doi:10.1177/0004867414557161.
- [375] Ownby RL, Crocco E, Acevedo A, John V, Loewenstein D. Depression and Risk for Alzheimer Disease: Systematic Review, Meta-analysis, and Metaregression Analysis. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:530–8. doi:10.1001/archpsyc.63.5.530.
- [376] Cowppli-Bony P, Dartigues J-F, Orgogozo J-M. Facteurs de risque vasculaire et risque de maladie d'Alzheimer : revue d'études épidémiologiques. *Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2006;4:47–60.
- [377] Zhang J, Chen C, Hua S, Liao H, Wang M, Xiong Y, et al. An updated meta-analysis of cohort studies: Diabetes and risk of Alzheimer's disease. *Diabetes Res Clin Pract* 2017;124:41–7. doi:10.1016/j.diabres.2016.10.024.
- [378] Vagelatos NT, Eslick GD. Type 2 Diabetes as a Risk Factor for Alzheimer's Disease: The Confounders, Interactions, and Neuropathology Associated With This Relationship. *Epidemiol Rev* 2013;35:152–60. doi:10.1093/epirev/mxs012.
- [379] Hug K, Rössli M, Rapp R. Magnetic field exposure and neurodegenerative diseases--recent epidemiological studies. *Soz Praventivmed* 2006;51:210–20.
- [380] Kivipelto M, Solomon A. Cholesterol as a risk factor for Alzheimer's disease – epidemiological evidence. *Acta Neurol Scand* 2006;114:50–7. doi:10.1111/j.1600-0404.2006.00685.x.
- [381] Morris MS. Homocysteine and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2003;2:425–8.

- [382] Ho RCM, Cheung MWL, Fu E, Win HH, Zaw MH, Ng A, et al. Is high homocysteine level a risk factor for cognitive decline in elderly? A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Am J Geriatr Psychiatry* 2011;19:607–17. doi:10.1097/JGP.0b013e3181f17eed.
- [383] Hu Q, Teng W, Li J, Hao F, Wang N. Homocysteine and Alzheimer's Disease: Evidence for a Causal Link from Mendelian Randomization. *J Alzheimers Dis* 2016;52:747–56. doi:10.3233/JAD-150977.
- [384] Honjo K, van Reekum R, Verhoeff NPLG. Alzheimer's disease and infection: do infectious agents contribute to progression of Alzheimer's disease? *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc* 2009;5:348–60. doi:10.1016/j.jalz.2008.12.001.
- [385] Roubaud Baudron C, Varon C, Mégraud F, Salles N. [Alzheimer's disease and Helicobacter pylori infection: a possible link?]. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2016;14:86–94. doi:10.1684/pnv.2016.0584.
- [386] Alosco ML, Hayes SM. Structural brain alterations in heart failure: a review of the literature and implications for risk of Alzheimer's disease. *Heart Fail Rev* 2015;20:561–71. doi:10.1007/s10741-015-9488-5.
- [387] Veronese N, Zurlo A, Solmi M, Luchini C, Trevisan C, Bano G, et al. Magnesium Status in Alzheimer's Disease: A Systematic Review. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2016;31:208–13. doi:10.1177/1533317515602674.
- [388] Du K, Liu M, Pan Y, Zhong X, Wei M, Du K, et al. Association of Serum Manganese Levels with Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* 2017;9:231. doi:10.3390/nu9030231.
- [389] Alagiakrishnan K, Sankaralingam S, Ghosh M, Mereu L, Senior P. Antidiabetic drugs and their potential role in treating mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Discov Med* 2013;16:277–86.
- [390] Tolppanen A-M, Solomon A, Soininen H, Kivipelto M. Midlife Vascular Risk Factors and Alzheimer's Disease: Evidence from Epidemiological Studies. *J Alzheimers Dis* 2012;32:531–40. doi:10.3233/JAD-2012-120802.
- [391] Yusuf M, Weyandt LL, Piryatinsky I. Alzheimer's disease and diet: a systematic review. *Int J Neurosci* 2017;127:161–75. doi:10.3109/00207454.2016.1155572.
- [392] Eckert GP, Wood WG, Müller WE. Statins: drugs for Alzheimer's disease? *J Neural Transm* 2005;112:1057–71. doi:10.1007/s00702-004-0273-1.
- [393] Miida T, Takahashi A, Tanabe N, Ikeuchi T. Can statin therapy really reduce the risk of Alzheimer's disease and slow its progression? *Curr Opin Lipidol* 2005;16:619–23.
- [394] Almeida OP, Hulse GK, Lawrence D, Flicker L. Smoking as a risk factor for Alzheimer's disease: contrasting evidence from a systematic review of case-control and cohort studies. *Addiction* 2002;97:15–28.

- [395] Lv W, Du N, Liu Y, Fan X, Wang Y, Jia X, et al. Low Testosterone Level and Risk of Alzheimer's Disease in the Elderly Men: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Mol Neurobiol* 2016;53:2679–84. doi:10.1007/s12035-015-9315-y.
- [396] Li Y, Li Y, Li X, Zhang S, Zhao J, Zhu X, et al. Head Injury as a Risk Factor for Dementia and Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of 32 Observational Studies. *PloS One* 2017;12:e0169650. doi:10.1371/journal.pone.0169650.
- [397] Fleminger S, Oliver DL, Lovestone S, Rabe-Hesketh S, Giora A. Head injury as a risk factor for Alzheimer's disease: the evidence 10 years on; a partial replication. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:857–62. doi:10.1136/jnnp.74.7.857.
- [398] LaRoia H, Louis ED. Association between essential tremor and other neurodegenerative diseases: what is the epidemiological evidence? *Neuroepidemiology* 2011;37:1–10. doi:10.1159/000328866.
- [399] Zheng Y, Fan S, Liao W, Fang W, Xiao S, Liu J. Hearing impairment and risk of Alzheimer's disease: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Neurol Sci* 2017;38:233–9. doi:10.1007/s10072-016-2779-3.
- [400] Panza F, Solfrizzi V, Logroscino G. Age-related hearing impairment—a risk factor and frailty marker for dementia and AD. *Nat Rev Neurol* 2015;11:166–75. doi:10.1038/nrneurol.2015.12.
- [401] Farina N, Llewellyn D, Isaac MGEKN, Tabet N. Vitamin E for Alzheimer's dementia and mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;4:CD002854. doi:10.1002/14651858.CD002854.pub5.
- [402] Loef M, von Stillfried N, Walach H. Zinc diet and Alzheimer's disease: a systematic review. *Nutr Neurosci* 2012;15:2–12. doi:10.1179/1476830512Y.0000000010.
- [403] Nagai M, Hoshida S, Dote K, Kario K. Visit-to-visit blood pressure variability and dementia: Blood pressure variability and dementia. *Geriatr Gerontol Int* 2015;15:26–33. doi:10.1111/ggi.12660.
- [404] Cowppli-Bony P, Dartigues J-F, Orgogozo J-M. Facteurs de risque vasculaire et risque de maladie d'Alzheimer : revue d'études épidémiologiques. *Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2006;4:47–60.
- [405] Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L. The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. *Lancet Neurol* 2005;4:487–99. doi:10.1016/S1474-4422(05)70141-1.
- [406] Iadecola C, Yaffe K, Biller J, Bratzke LC, Faraci FM, Gorelick PB, et al. Impact of Hypertension on Cognitive Function: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension* 2016;68:e67–94. doi:10.1161/HYP.0000000000000053.

- [407] Barnes DE, Yaffe K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *Lancet Neurol* 2011;10:819–28. doi:10.1016/S1474-4422(11)70072-2.
- [408] Alosco ML, Hayes SM. Structural brain alterations in heart failure: a review of the literature and implications for risk of Alzheimer's disease. *Heart Fail Rev* 2015;20:561–71. doi:10.1007/s10741-015-9488-5.
- [409] Hu Q, Teng W, Li J, Hao F, Wang N. Homocysteine and Alzheimer's Disease: Evidence for a Causal Link from Mendelian Randomization. *J Alzheimers Dis* 2016;52:747–56. doi:10.3233/JAD-150977.
- [410] Morris MS. Homocysteine and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2003;2:425–428.
- [411] Kivipelto M, Solomon A. Cholesterol as a risk factor for Alzheimer's disease—epidemiological evidence. *V* 2006;114:50–57.
- [412] Miida T. Can statin therapy really reduce the risk of Alzheimer's disease and slow its progression? 2005.
- [413] Wheeler MJ, Dempsey PC, Grace MS, Ellis KA, Gardiner PA, Green DJ, et al. Sedentary behavior as a risk factor for cognitive decline? A focus on the influence of glycemic control in brain health. *Alzheimers Dement* 2017;3:291–300. doi:10.1016/j.trci.2017.04.001.
- [414] Hug K, Rösli M, Rapp R. Magnetic field exposure and neurodegenerative diseases – recent epidemiological studies. *Soz- Präventivmedizin SPM* 2006;51:210–20. doi:10.1007/s00038-006-5096-4.
- [415] Garcia AM, Sisternas A, Hoyos SP. Occupational exposure to extremely low frequency electric and magnetic fields and Alzheimer disease: a meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2008;37:329–40. doi:10.1093/ije/dym295.
- [416] Maes A, Verschaeve L. Can cytogenetics explain the possible association between exposure to extreme low-frequency magnetic fields and Alzheimer's disease?: Electromagnetic fields and Alzheimer's disease? *J Appl Toxicol* 2012;32:81–7. doi:10.1002/jat.1724.
- [417] Jalilian H, Teshnizi SH, Rösli M, Neghab M. Occupational exposure to extremely low frequency magnetic fields and risk of Alzheimer disease: A systematic review and meta-analysis. *NeuroToxicology* 2017. doi:10.1016/j.neuro.2017.12.005.
- [418] Virk SA, Eslick GD. Brief Report: Meta-analysis of Antacid Use and Alzheimer's Disease. *Epidemiology* 2015;26:769–73. doi:10.1097/EDE.0000000000000326.
- [419] Flaten TP. Aluminium as a risk factor in Alzheimer's disease, with emphasis on drinking water. *Brain Res Bull* 2001;55:187–196.
- [420] Loef M, von Stillfried N, Walach H. Zinc diet and Alzheimer's disease: a systematic review. *Nutr Neurosci* 2012;15:2–12. doi:10.1179/1476830512Y.0000000010.

- [421] Du K, Liu M, Pan Y, Zhong X, Wei M. Association of Serum Manganese Levels with Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* 2017;9:231. doi:10.3390/nu9030231.
- [422] Veronese N, Zurlò A, Solmi M, Luchini C, Trevisan C, Bano G, et al. Magnesium Status in Alzheimer's Disease: A Systematic Review. *Am J Alzheimers Dis Dementias* 2016;31:208–13. doi:10.1177/1533317515602674.
- [423] van de Rest O, Berendsen AA, Haveman-Nies A, de Groot LC. Dietary Patterns, Cognitive Decline, and Dementia: A Systematic Review. *Adv Nutr Int Rev J* 2015;6:154–68. doi:10.3945/an.114.007617.
- [424] Yusuf M, Weyandt LL, Piryatinsky I. Alzheimer's disease and diet: a systematic review. *Int J Neurosci* 2017;127:161–75. doi:10.3109/00207454.2016.1155572.
- [425] Cederholm T, Salem N, Palmblad J. -3 Fatty Acids in the Prevention of Cognitive Decline in Humans. *Adv Nutr Int Rev J* 2013;4:672–6. doi:10.3945/an.113.004556.
- [426] Beydoun MA, Beydoun HA, Gamaldo AA, Teel A, Zonderman AB, Wang Y. Epidemiologic studies of modifiable factors associated with cognition and dementia: systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2014;14.
- [427] Lopes da Silva S, Vellas B, Elemans S, Luchsinger J, Kamphuis P, Yaffe K, et al. Plasma nutrient status of patients with Alzheimer's disease: Systematic review and meta-analysis. *Alzheimers Dement* 2014;10:485–502. doi:10.1016/j.jalz.2013.05.1771.
- [428] Caamaño-Isorna F, Corral M, Montes-Martínez A, Takkouche B. Education and Dementia: A Meta-Analytic Study. *Neuroepidemiology* 2006;26:226–32. doi:10.1159/000093378.
- [429] Honjo K, van Reekum R, Verhoeff NPLG. Alzheimer's disease and infection: Do infectious agents contribute to progression of Alzheimer's disease? *Alzheimers Dement* 2009;5:348–60. doi:10.1016/j.jalz.2008.12.001.
- [430] Douberis M, Kotronis G, Thomann R, Polyzos SA, Boziki M, Gialamprinou D, et al. Review: Impact of *Helicobacter pylori* on Alzheimer's disease: What do we know so far? *Helicobacter* 2018;23:e12454. doi:10.1111/hel.12454.
- [431] Tolppanen A-M, Solomon A, Soininen H, Kivipelto M. Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease: evidence from epidemiological studies. *J Alzheimers Dis* 2012;32:531–540.
- [432] Zhang J, Chen C, Hua S, Liao H, Wang M, Xiong Y, et al. An updated meta-analysis of cohort studies: Diabetes and risk of Alzheimer's disease. *Diabetes Res Clin Pract* 2017;124:41–7. doi:10.1016/j.diabres.2016.10.024.
- [433] Alagiakrishnan K, Sankaralingam S, Ghosh M, Mereu L, Senior P. Antidiabetic Drugs and Their Potential Role in Treating Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. *Discov Med* 2013;16:277–86.

- [434] Wenshan L, Du N, Fan X, Wang Y, Jia X, Hou X, et al. Low Testosterone Level and Risk of Alzheimer's Disease in the Elderly Men: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Mol Neurobiol* 2016;53:2679–84. doi:10.1007/s12035-015-9315-y.
- [435] Ownby RL, Crocco E, Acevedo A, John V, Loewenstein D. Depression and Risk for Alzheimer Disease: Systematic Review, Meta-analysis, and Metaregression Analysis. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:530. doi:10.1001/archpsyc.63.5.530.
- [436] Harrington KD, Lim YY, Gould E, Maruff P. Amyloid-beta and depression in healthy older adults: a systematic review. *Aust N Z J Psychiatry* 2015;49:36–46.
- [437] Panza F, Solfrizzi V, Logroscino G. Age-related hearing impairment - a risk factor and frailty marker for dementia and AD. *Nat Rev Neurol* 2015;11:166–175.
- [438] Zheng Y, Fan S, Liao W, Fang W, Xiao S, Liu J. Hearing impairment and risk of Alzheimer's disease: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Neurol Sci* 2017;38:233–9. doi:10.1007/s10072-016-2779-3.
- [439] Mortimer JA, Van Duijn CM, Chandra V, Fratiglioni L, Graves AB, Heyman A, et al. Head trauma as a risk factor for Alzheimer's disease: a collaborative re-analysis of case-control studies. *Int J Epidemiol* 1991;20:S28–S35.
- [440] Fleminger S, Oliver DL, Lovestone S, Rabe-Hesketh S, Giora A. Head injury as a risk factor for Alzheimer's disease: the evidence 10 years on; a partial replication. *V* 2003;74:857–862.
- [441] LaRoia H, Louis ED. Association between Essential Tremor and Other Neurodegenerative Diseases: What Is the Epidemiological Evidence? *Neuroepidemiology* 2011;37:1–10. doi:10.1159/000328866.
- [442] Seitz DP, Shah PS, Herrmann N, Beyene J, Siddiqui N. Exposure to general anesthesia and risk of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr* 2011;11:83.
- [443] Breiman L. Random Forests. *Mach Learn* 2001;45:5–32. doi:10.1023/A:1010933404324.
- [444] Breiman L, Friedman JH, Olshen RA, Stone CJ. Classification and regression trees. Monterey, Calif., USA: Wadsworth. Inc; 1984.
- [445] Pariente A, Gregoire F, Fourrier-Reglat A, Haramburu F, Moore N. Impact of safety alerts on measures of disproportionality in spontaneous reporting databases: the notoriety bias. *Drug Saf* 2007;30:891–8.
- [446] de Boissieu P, Kanagaratnam L, Abou Taam M, Roux M-P, Dramé M, Trenque T. Notoriety bias in a database of spontaneous reports: the example of osteonecrosis of the jaw under bisphosphonate therapy in the French national pharmacovigilance database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2014;23:989–92. doi:10.1002/pds.3622.
- [447] Jagger C, Andersen K, Breteler MM, Copeland JR, Helmer C, Baldereschi M, et al. Prognosis with dementia in Europe: A collaborative study of population-based

cohorts. *Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. Neurology* 2000;54:S16-20.

- [448] Rudolph James L., Zanin Nicole M., Jones Richard N., Marcantonio Edward R., Fong Tamara G., Yang Frances M., et al. Hospitalization in Community-Dwelling Persons with Alzheimer's Disease: Frequency and Causes. *J Am Geriatr Soc* 2010;58:1542–8. doi:10.1111/j.1532-5415.2010.02924.x.
- [449] EClipSE Collaborative Members, Brayne C, Ince PG, Keage HAD, McKeith IG, Matthews FE, et al. Education, the brain and dementia: neuroprotection or compensation? *Brain J Neurol* 2010;133:2210–6. doi:10.1093/brain/awq185.
- [450] Doblhammer G, Fink A, Fritze T. Short-term trends in dementia prevalence in Germany between the years 2007 and 2009. *Alzheimers Dement* 2015;11:291–9. doi:10.1016/j.jalz.2014.02.006.
- [451] Birkhead JS, Walker L, Pearson M, Weston C, Cunningham AD, Rickards AF. Improving care for patients with acute coronary syndromes: initial results from the National Audit of Myocardial Infarction Project (MINAP). *Heart* 2004;90:1004–9. doi:10.1136/hrt.2004.034470.
- [452] Arveiler D, Wagner A, Ducimetière P, Montaye M, Ruidavets J-B, Bingham A, et al. Trends in coronary heart disease in France during the second half of the 1990s. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2005;12:209–15. doi:10.1097/01.hjr.0000160603.49386.92.
- [453] Setoguchi S, Glynn RJ, Avorn J, Mittleman MA, Levin R, Winkelmayr WC. Improvements in Long-Term Mortality After Myocardial Infarction and Increased Use of Cardiovascular Drugs After Discharge: A 10-Year Trend Analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1247–54. doi:10.1016/j.jacc.2007.10.063.
- [454] Harmsen P, Wilhelmsen L, Jacobsson A. Stroke Incidence and Mortality Rates 1987 to 2006 Related to Secular Trends of Cardiovascular Risk Factors in Gothenburg, Sweden. *Stroke* 2009;40:2691–2697.
- [455] Tuppin P, Ricci-Renaud P, de Peretti C, Fagot-Campagna A, Alla F, Danchin N, et al. Frequency of cardiovascular diseases and risk factors treated in France according to social deprivation and residence in an overseas territory. *Int J Cardiol* 2014;173:430–5. doi:10.1016/j.ijcard.2014.03.012.
- [456] Helmer C, Pérès K, Letenneur L, Guttiérrez-Robledo LM, Ramarosan H, Barberger-Gateau P, et al. Dementia in subjects aged 75 years or over within the PAQUID cohort: prevalence and burden by severity. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006;22:87–94. doi:10.1159/000093459.
- [457] Pendlebury ST, Rothwell PM. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2009;8:1006–1018.
- [458] Akoudad S, Wolters FJ, Viswanathan A, de Bruijn RF, van der Lugt A, Hofman A, et al. Association of Cerebral Microbleeds With Cognitive Decline and Dementia. *JAMA Neurol* 2016;73:934. doi:10.1001/jamaneurol.2016.1017.

- [459] Diniz BS, Teixeira AL, Cao F, Gildengers A, Soares JC, Butters MA, et al. History of Bipolar Disorder and the Risk of Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Geriatr Psychiatry* 2017;25:357–62. doi:10.1016/j.jagp.2016.11.014.
- [460] Cheng C, Zandi P, Stuart E, Lin C-H, Su P-Y, Alexander GC, et al. Association Between Lithium Use and Risk of Alzheimer's Disease. *J Clin Psychiatry* 2017;78:e139–45. doi:10.4088/JCP.15m10304.
- [461] Schneider LS, Dagerman KS. Psychosis of Alzheimer's disease: clinical characteristics and history. *J Psychiatr Res* 2004;38:105–11.
- [462] Van der Mussele S, Mariën P, Saerens J, Somers N, Goeman J, De Deyn PP, et al. Psychosis associated behavioral and psychological signs and symptoms in mild cognitive impairment and Alzheimer's dementia. *Aging Ment Health* 2015;19:818–28. doi:10.1080/13607863.2014.967170.
- [463] Zhao Q-F, Tan L, Wang H-F, Jiang T, Tan M-S, Tan L, et al. The prevalence of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: Systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2016;190:264–71. doi:10.1016/j.jad.2015.09.069.
- [464] Quaranta D, Vita MG, Bizzarro A, Masullo C, Piccininni C, Gainotti G, et al. Cognitive and behavioral determinants of psychotic symptoms in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2015;39:194–206. doi:10.1159/000369161.
- [465] Shah C, DeMichele-Sweet MAA, Sweet RA. Genetics of psychosis of Alzheimer disease. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2017;174:27–35. doi:10.1002/ajmg.b.32413.
- [466] Serafini G, Calcagno P, Lester D, Girardi P, Amore M, Pompili M. Suicide Risk in Alzheimer's Disease: A Systematic Review. *Curr Alzheimer Res* 2016;13:1083–99.
- [467] Turecki G, Brent DA. Suicide and suicidal behaviour. *Lancet* 2016;387:1227–39. doi:10.1016/S0140-6736(15)00234-2.
- [468] Campdelacreu J. Parkinson disease and Alzheimer disease: environmental risk factors. *Neurologia* 2014;29:541–9. doi:10.1016/j.nrl.2012.04.001.
- [469] Born HA. Seizures in Alzheimer's disease. *Neuroscience* 2015;286:251–63. doi:10.1016/j.neuroscience.2014.11.051.
- [470] Nicastro N, Assal F, Seeck M. From here to epilepsy: the risk of seizure in patients with Alzheimer's disease. *Epileptic Disord* 2016;18:1–12. doi:10.1684/epd.2016.0808.
- [471] Vossel KA, Tartaglia MC, Nygaard HB, Zeman AZ, Miller BL. Epileptic activity in Alzheimer's disease: causes and clinical relevance. *Lancet Neurol* 2017;16:311–22. doi:10.1016/S1474-4422(17)30044-3.
- [472] Subota A, Pham T, Jetté N, Sauro K, Lorenzetti D, Holroyd-Leduc J. The association between dementia and epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia* 2017;58:962–72. doi:10.1111/epi.13744.

- [473] Perttola NM, Öhman H, Strandberg TE, Kautiainen H, Raivio M, Laakkonen M-L, et al. How Do Community-Dwelling Persons with Alzheimer Disease Fall? Falls in the FINALEX Study. *Dement Geriatr Cogn Disord Extra* 2017;7:195–203. doi:10.1159/000477394.
- [474] Johnston IH, Johnston JA, Jennett B. Intracranial-pressure changes following head injury. *Lancet* 1970;2:433–6.
- [475] Wostyn P, Audenaert K, De Deyn PP. Alzheimer's disease-related changes in diseases characterized by elevation of intracranial or intraocular pressure. *Clin Neurol Neurosurg* 2008;110:101–9. doi:10.1016/j.clineuro.2007.10.011.
- [476] Wostyn P. Intracranial pressure and Alzheimer's disease: a hypothesis. *Med Hypotheses* 1994;43:219–22.
- [477] Bomboi G, Castello L, Cosentino F, Giubilei F, Orzi F, Volpe M. Alzheimer's disease and endothelial dysfunction. *Neurol Sci* 2010;31:1–8. doi:10.1007/s10072-009-0151-6.
- [478] Yarchoan M, James BD, Shah RC, Arvanitakis Z, Wilson RS, Schneider J, et al. Association of Cancer History with Alzheimer's Disease Dementia and Neuropathology. *J Alzheimers Dis* 2017;56:699–706. doi:10.3233/JAD-160977.
- [479] Shafi O. Inverse relationship between Alzheimer's disease and cancer, and other factors contributing to Alzheimer's disease: a systematic review. *BMC Neurol* 2016;16:236. doi:10.1186/s12883-016-0765-2.
- [480] Nixon DW. The Inverse Relationship Between Cancer and Alzheimer's Disease: A Possible Mechanism. *Curr Alzheimer Res* 2017;14:883–93. doi:10.2174/1567205014666170216152905.
- [481] Jenkinson ML, Bliss MR, Brain AT, Scott DL. Rheumatoid arthritis and senile dementia of the Alzheimer's type. *Br J Rheumatol* 1989;28:86–8.
- [482] Myllykangas-Luosujärvi R, Isomäki H. Alzheimer's disease and rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1994;33:501–2.
- [483] Kao L-T, Kang J-H, Lin H-C, Huang C-C, Lee H-C, Chung S-D. Rheumatoid Arthritis Was Negatively Associated with Alzheimer's Disease: A Population-Based Case-Control Study. *PloS One* 2016;11:e0168106. doi:10.1371/journal.pone.0168106.
- [484] Ungprasert P, Wijarnpreecha K, Thongprayoon C. Rheumatoid arthritis and the risk of dementia: A systematic review and meta-analysis. *Neurol India* 2016;64:56–61. doi:10.4103/0028-3886.173623.
- [485] ADAPT Research Group, Martin BK, Szekely C, Brandt J, Piantadosi S, Breitner JCS, et al. 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* 2008;65:896–905. doi:10.1001/archneur.2008.65.7.nct70006.
- [486] Wang J, Tan L, Wang H-F, Tan C-C, Meng X-F, Wang C, et al. Anti-inflammatory drugs and risk of Alzheimer's disease: an updated systematic

- review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis* 2015;44:385–96. doi:10.3233/JAD-141506.
- [487] Wang C-H, Wang L-S, Zhu N. Cholinesterase inhibitors and non-steroidal anti-inflammatory drugs as Alzheimer's disease therapies: an updated umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016;20:4801–17.
- [488] Boyd TD, Bennett SP, Mori T, Governatori N, Runfeldt M, Norden M, et al. GM-CSF upregulated in rheumatoid arthritis reverses cognitive impairment and amyloidosis in Alzheimer mice. *J Alzheimers Dis* 2010;21:507–18. doi:10.3233/JAD-2010-091471.
- [489] Ridwan S, Bauer H, Frauenknecht K, von Pein H, Sommer CJ. Distribution of granulocyte-monocyte colony-stimulating factor and its receptor  $\alpha$ -subunit in the adult human brain with specific reference to Alzheimer's disease. *J Neural Transm* 2012;119:1389–406. doi:10.1007/s00702-012-0794-y.
- [490] Vanderweyde T, Bednar MM, Forman SA, Wolozin B. Iatrogenic risk factors for Alzheimer's disease: surgery and anesthesia. *J Alzheimers Dis* 2010;22 Suppl 3:91–104. doi:10.3233/JAD-2010-100843.
- [491] Shepardson NE, Shankar GM, Selkoe DJ. Cholesterol level and statin use in Alzheimer disease: I. Review of epidemiological and preclinical studies. *Arch Neurol* 2011;68:1239–44. doi:10.1001/archneurol.2011.203.
- [492] Wolters FJ, Segufa RA, Darweesh SKL, Bos D, Ikram MA, Sabayan B, et al. Coronary heart disease, heart failure, and the risk of dementia: A systematic review and meta-analysis. *Alzheimers Dement* 2018. doi:10.1016/j.jalz.2018.01.007.
- [493] Moretti L, Cristofori I, Weaver SM, Chau A, Portelli JN, Grafman J. Cognitive decline in older adults with a history of traumatic brain injury. *Lancet Neurol* 2012;11:1103–12. doi:10.1016/S1474-4422(12)70226-0.
- [494] Weiner MW, Crane PK, Montine TJ, Bennett DA, Veitch DP. Traumatic brain injury may not increase the risk of Alzheimer disease. *Neurology* 2017;89:1923–5. doi:10.1212/WNL.0000000000004608.
- [495] Harris SA, Harris EA. Herpes Simplex Virus Type 1 and Other Pathogens are Key Causative Factors in Sporadic Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis* 2015;48:319–53. doi:10.3233/JAD-142853.
- [496] Robertson M. Is Chlamydia associated with Alzheimer's? *Drug Discov Today* 2004;9:469. doi:10.1016/S1359-6446(04)03124-1.
- [497] LaRoia H, Louis ED. Association between essential tremor and other neurodegenerative diseases: what is the epidemiological evidence? *Neuroepidemiology* 2011;37:1–10. doi:10.1159/000328866.
- [498] Pan JJ, Lee M, Honig LS, Vonsattel J-PG, Faust PL, Louis ED. Alzheimer's-related changes in non-demented essential tremor patients vs. controls: links

- between tau and tremor? *Parkinsonism Relat Disord* 2014;20:655–8. doi:10.1016/j.parkreldis.2014.03.003.
- [499] Aldrugh S, Sardana M, Henninger N, Saczynski JS, McManus DD. Atrial fibrillation, cognition and dementia: A review. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2017;28:958–65. doi:10.1111/jce.13261.
- [500] Zhu X, Zhao Y. Sleep-disordered breathing and the risk of cognitive decline: a meta-analysis of 19,940 participants. *Sleep Breath* 2018;22:165–73. doi:10.1007/s11325-017-1562-x.
- [501] Doets EL, van Wijngaarden JP, Szczecińska A, Dullemeijer C, Souverein OW, Dhonukshe-Rutten RAM, et al. Vitamin B12 intake and status and cognitive function in elderly people. *Epidemiol Rev* 2013;35:2–21. doi:10.1093/epirev/mxs003.
- [502] Balion C, Griffith LE, Striffler L, Henderson M, Patterson C, Heckman G, et al. Vitamin D, cognition, and dementia A systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2012;79:1397–1405.
- [503] Billioti de Gage S, Pariente A, Bégaud B. Is there really a link between benzodiazepine use and the risk of dementia? *Expert Opin Drug Saf* 2015;14:733–47. doi:10.1517/14740338.2015.1014796.
- [504] Gray SL, Dublin S, Yu O, Walker R, Anderson M, Hubbard RA, et al. Benzodiazepine use and risk of incident dementia or cognitive decline: prospective population based study. *BMJ* 2016;352:i90. doi:10.1136/bmj.i90.
- [505] Biétry FA, Pfeil AM, Reich O, Schwenkglens M, Meier CR. Benzodiazepine Use and Risk of Developing Alzheimer’s Disease: A Case-Control Study Based on Swiss Claims Data. *CNS Drugs* 2017;31:245–51. doi:10.1007/s40263-016-0404-x.
- [506] Stephen R, Hongisto K, Solomon A, Lönnroos E. Physical Activity and Alzheimer’s Disease: A Systematic Review. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2017;72:733–9. doi:10.1093/gerona/glw251.
- [507] Santos-Lozano A, Pareja-Galeano H, Sanchis-Gomar F, Quindós-Rubial M, Fiuza-Luces C, Cristi-Montero C, et al. Physical Activity and Alzheimer Disease: A Protective Association. *Mayo Clin Proc* 2016;91:999–1020. doi:10.1016/j.mayocp.2016.04.024.
- [508] Arrivé E, Letenneur L, Matharan F, Laporte C, Helmer C, Barberger-Gateau P, et al. Oral health condition of French elderly and risk of dementia: a longitudinal cohort study. *Community Dent Oral Epidemiol* 2012;40:230–8. doi:10.1111/j.1600-0528.2011.00650.x.
- [509] Yu Y-H, Kuo H-K. Association between cognitive function and periodontal disease in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2008;56:1693–7. doi:10.1111/j.1532-5415.2008.01847.x.
- [510] Noble JM, Borrell LN, Papapanou PN, Elkind MSV, Scarmeas N, Wright CB. Periodontitis is associated with cognitive impairment among older adults:

analysis of NHANES-III. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:1206–11. doi:10.1136/jnnp.2009.174029.

- [511] Wyss-Coray T, Rogers J. Inflammation in Alzheimer Disease—A Brief Review of the Basic Science and Clinical Literature. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012;2. doi:10.1101/cshperspect.a006346.
- [512] Aromataris E, Fernandez R, Godfrey CM, Holly C, Khalil H, Tungpunkom P. Summarizing systematic reviews: methodological development, conduct and reporting of an umbrella review approach. *Int J Evid Based Healthc* 2015;13:132–40. doi:10.1097/XEB.000000000000055.
- [513] Mortimer JA. The Nun Study: risk factors for pathology and clinical-pathologic correlations. *Curr Alzheimer Res* 2012;9:621–7.
- [514] Bennett DA, Launer LJ. Longitudinal epidemiologic clinical-pathologic studies of aging and Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res* 2012;9:617–20.
- [515] Corrada MM, Berlau DJ, Kawas CH. A population-based clinicopathological study in the oldest-old: the 90+ study. *Curr Alzheimer Res* 2012;9:709–17.
- [516] Greco A, Cascavilla L, Paris F, Errico M, Orsitto G, D'Alessandro V, et al. Undercoding of Alzheimer's disease and related dementias in hospitalized elderly patients in Italy. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2005;20:167–70. doi:10.1177/153331750502000307.
- [517] Launer LJ. Counting dementia: There is no one “best” way. *Alzheimers Dement* 2011;7:10–4. doi:10.1016/j.jalz.2010.11.003.
- [518] Gallini A, Moisan F, Maura G, Carcaillon-Bentata L, Leray E, Haesebaert J, et al. [Identification of neurodegenerative diseases in administrative databases in France: A systematic review of the literature]. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2017;65 Suppl 4:S183–97. doi:10.1016/j.respe.2017.01.115.
- [519] Wostyn P, Audenaert K, De Deyn PP. The Valsalva maneuver and Alzheimer's disease: is there a link? *Curr Alzheimer Res* 2009;6:59–68.
- [520] Djennaoui M, Ficheur G, Beuscart R, Chazard E. Improvement of the quality of medical databases: data-mining-based prediction of diagnostic codes from previous patient codes. *Stud Health Technol Inform* 2015;210:419–23.
- [521] Withings. L'Observatoire de Santé 2018. <https://obs.withings.com/fr/bp> (accessed November 4, 2018).
- [522] Chevreul K, Berg Brigham K, Bouché C. The burden and treatment of diabetes in France. *Glob Health* 2014;10:6. doi:10.1186/1744-8603-10-6.
- [523] Eschwege E, Basdevant A, Crine A, Moisan C, Charles M-A. Type 2 diabetes mellitus in France in 2012: results from the ObEpi survey. *Diabetes Metab* 2015;41:55–61. doi:10.1016/j.diabet.2014.11.007.
- [524] Santé Publique France. Prévalence et incidence du diabète 2018. <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Diabete/Donnees-epidemiologiques/Prevalence-et-incidence-du-diabete> (accessed November 6, 2018).

- [525] Colonna M, Mitton N, Bossard N, Belot A, Grosclaude P, French Network of Cancer Registries (FRANCIM). Total and partial cancer prevalence in the adult French population in 2008. *BMC Cancer* 2015;15:153. doi:10.1186/s12885-015-1168-2.
- [526] Lépine J-P, Gasquet I, Kovess V, Arbabzadeh-Bouchez S, Nègre-Pagès L, Nachbaur G, et al. [Prevalence and comorbidity of psychiatric disorders in the French general population]. *L'Encephale* 2005;31:182–94.
- [527] Lamboy B, Léon C, Guilbert P. [Depressive disorders and use of health services in the French population according to the Health Barometer 2005]. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2007;55:222–7. doi:10.1016/j.respe.2006.11.005.
- [528] Filipovic-Pierucci A, Samson S, Fagot J-P, Fagot-Campagna A. Estimating the prevalence of depression associated with healthcare use in France using administrative databases. *BMC Psychiatry* 2017;17:1. doi:10.1186/s12888-016-1163-4.
- [529] White KL, Williams TF, Greenberg BG. The ecology of medical care. *N Engl J Med* 1961;265:885–92. doi:10.1056/NEJM196111022651805.
- [530] Green LA, Fryer GE, Yawn BP, Lanier D, Dovey SM. The ecology of medical care revisited. *N Engl J Med* 2001;344:2021–5. doi:10.1056/NEJM200106283442611.
- [531] Lhosmot M, Durrleman S, Saint-Georges S, Le Gal M. Portail Épidémiologie France : retour d'expérience sur le paysage des bases de données françaises en santé. *Rev Épidémiologie Santé Publique* 2015;63:S67–8. doi:10.1016/j.respe.2015.03.068.
- [532] Turbelin C, Boëlle P-Y. Open data in public health surveillance systems: a case study using the French Sentinelles network. *Int J Med Inf* 2013;82:1012–21. doi:10.1016/j.ijmedinf.2013.06.009.
- [533] Clerc P, Boissault P, Kandel O, Al E. Observatoire de la médecine générale : quels bénéfices pour les médecins ? *Rev Prat Médecine Générale* 2004;18:569–72.
- [534] Talbot C, O'Dwyer S, Clare L, Heaton J, Anderson J. Identifying people with dementia on Twitter. *Dementia* 2018;1471301218792122. doi:10.1177/1471301218792122.
- [535] Krolak-Salmon P, Roubaud C, Finne-Soveri H, Riolacci-Dhoyen N, Richard G, Rouch I, et al. Evaluation of a mobile team dedicated to behavioural disorders as recommended by the Alzheimer Cooperative Valuation in Europe joint action: observational cohort study. *Eur J Neurol* 2016;23:979–88. doi:10.1111/ene.12975.
- [536] Grasset L, Joly P, Jacqmin-Gadda H, Letenneur L, Wittwer J, Amieva H, et al. Real benefit of a protective factor against dementia: Importance of controlling for death. Example of sport practice. *PloS One* 2017;12:e0174950. doi:10.1371/journal.pone.0174950.

- [537] Livingston G, Kelly L, Lewis-Holmes E, Baio G, Morris S, Patel N, et al. Non-pharmacological interventions for agitation in dementia: systematic review of randomised controlled trials. *Br J Psychiatry* 2014;205:436–42. doi:10.1192/bjp.bp.113.141119.
- [538] Pongan E, Tillmann B, Leveque Y, Trombert B, Getenet JC, Auguste N, et al. Can Musical or Painting Interventions Improve Chronic Pain, Mood, Quality of Life, and Cognition in Patients with Mild Alzheimer’s Disease? Evidence from a Randomized Controlled Trial. *J Alzheimers Dis* 2017;60:663–77. doi:10.3233/JAD-170410.
- [539] van der Steen JT, van Soest-Poortvliet MC, van der Wouden JC, Bruinsma MS, Scholten RJ, Vink AC. Music-based therapeutic interventions for people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;5:CD003477. doi:10.1002/14651858.CD003477.pub3.
- [540] Gueyraud C, Anaut M, Sanchez S, Denormandie P, Bathsavanis A, Krolak-Salmon P. [Dementia and non-pharmacological therapy, the effectiveness of play]. *Soins Gerontol* 2017;22:27–31. doi:10.1016/j.sger.2017.03.006.
- [541] Mitchell G, McCormack B, McCance T. Therapeutic use of dolls for people living with dementia: A critical review of the literature. *Dementia* 2016;15:976–1001. doi:10.1177/1471301214548522.
- [542] Ng QX, Ho CYX, Koh SSH, Tan WC, Chan HW. Doll therapy for dementia sufferers: A systematic review. *Complement Ther Clin Pract* 2017;26:42–6. doi:10.1016/j.ctcp.2016.11.007.
- [543] Morgenthaler É, Joulíé Morand N. Un jardin thérapeutique, outil de partage avec les résidents. *Rev Infirm* 2016;65:38–9. doi:10.1016/j.revinf.2015.12.008.
- [544] Quibel C, Bonin M, Bonnet M, Gaimard M, Mourey F, Moesch I, et al. Évaluation de l’effet thérapeutique de la médiation animale dans la maladie d’Alzheimer. *Soins Gériologie* 2017;22:35–8. doi:10.1016/j.sger.2017.03.008.
- [545] Bahar-Fuchs A, Clare L, Woods B. Cognitive training and cognitive rehabilitation for persons with mild to moderate dementia of the Alzheimer’s or vascular type: a review. *Alzheimers Res Ther* 2013;5:35. doi:10.1186/alzrt189.
- [546] Connors MH, Quinto L, McKeith I, Brodaty H, Allan L, Bamford C, et al. Non-pharmacological interventions for Lewy body dementia: a systematic review. *Psychol Med* 2018;48:1749–58. doi:10.1017/S0033291717003257.
- [547] Shinagawa S, Nakajima S, Plitman E, Graff-Guerrero A, Mimura M, Nakayama K, et al. Non-pharmacological management for patients with frontotemporal dementia: a systematic review. *J Alzheimers Dis* 2015;45:283–93. doi:10.3233/JAD-142109.
- [548] Lee H-M, Chen S-T, Chen S-J. Non-pharmacological treatments in a patient with dementia due to Huntington’s disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2010;22:E17. doi:10.1176/jnp.2010.22.2.247.e17.

- [549] van Bruggen-Rufi M, Vink A, Achterberg W, Roos R. Music therapy in Huntington's disease: a protocol for a multi-center randomized controlled trial. *BMC Psychol* 2016;4:38. doi:10.1186/s40359-016-0146-z.
- [550] Liang J-H, Xu Y, Lin L, Jia R-X, Zhang H-B, Hang L. Comparison of multiple interventions for older adults with Alzheimer disease or mild cognitive impairment: A PRISMA-compliant network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2018;97:e10744. doi:10.1097/MD.0000000000010744.
- [551] Huntley JD, Gould RL, Liu K, Smith M, Howard RJ. Do cognitive interventions improve general cognition in dementia? A meta-analysis and meta-regression. *BMJ Open* 2015;5:e005247. doi:10.1136/bmjopen-2014-005247.
- [552] Gallini A, Andrieu S, Donohue JM, Oumouhou N, Lapeyre-Mestre M, Gardette V. Trends in use of antipsychotics in elderly patients with dementia: Impact of national safety warnings. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol* 2014;24:95–104. doi:10.1016/j.euroneuro.2013.09.003.
- [553] David R, Manera V, Fabre R, Pradier C, Robert P, Tifratene K. Evolution of the Antidepressant Prescribing in Alzheimer's Disease and Related Disorders Between 2010 and 2014: Results from the French National Database on Alzheimer's Disease (BNA). *J Alzheimers Dis* 2016;53:1365–73. doi:10.3233/JAD-160238.
- [554] Haute Autorité de Santé. Médicaments du traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer. 2011.
- [555] Haute Autorité de Santé. Rapport d'évaluation des médicaments indiqués dans le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer. 2016.
- [556] Blanco-Silvente L, Capellà D, Garre-Olmo J, Vilalta-Franch J, Castells X. Predictors of discontinuation, efficacy, and safety of memantine treatment for Alzheimer's disease: meta-analysis and meta-regression of 18 randomized clinical trials involving 5004 patients. *BMC Geriatr* 2018;18:168. doi:10.1186/s12877-018-0857-5.
- [557] Tsoi KKF, Chan JYC, Chan FCH, Hirai HW, Kwok TCY, Wong SYS. Monotherapy Is Good Enough for Patients With Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease: A Network Meta-Analysis of 76 Randomized Controlled Trials. *Clin Pharmacol Ther* 2018. doi:10.1002/cpt.1104.
- [558] Tan C-C, Yu J-T, Wang H-F, Tan M-S, Meng X-F, Wang C, et al. Efficacy and safety of donepezil, galantamine, rivastigmine, and memantine for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis* 2014;41:615–31. doi:10.3233/JAD-132690.
- [559] Di Santo SG, Prinelli F, Adorni F, Caltagirone C, Musicco M. A meta-analysis of the efficacy of donepezil, rivastigmine, galantamine, and memantine in relation to severity of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2013;35:349–61. doi:10.3233/JAD-122140.

- [560] Birks JS, Harvey RJ. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;6:CD001190. doi:10.1002/14651858.CD001190.pub3.
- [561] Kobayashi H, Arai H. Donepezil may reduce the risk of comorbidities in patients with Alzheimer's disease: A large-scale matched case-control analysis in Japan. *Alzheimers Dement* 2018;4:130–6. doi:10.1016/j.trci.2018.03.002.
- [562] Jiang D, Yang X, Li M, Wang Y, Wang Y. Efficacy and safety of galantamine treatment for patients with Alzheimer's disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Neural Transm* 2015;122:1157–66. doi:10.1007/s00702-014-1358-0.
- [563] Xing S-H, Zhu C-X, Zhang R, An L. Huperzine a in the treatment of Alzheimer's disease and vascular dementia: a meta-analysis. *Evid-Based Complement Altern Med ECAM* 2014;2014:363985. doi:10.1155/2014/363985.
- [564] Burckhardt M, Herke M, Wustmann T, Watzke S, Langer G, Fink A. Omega-3 fatty acids for the treatment of dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;4:CD009002. doi:10.1002/14651858.CD009002.pub3.
- [565] Onakpoya IJ, Heneghan CJ. The efficacy of supplementation with the novel medical food, Souvenaid, in patients with Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Neurosci* 2017;20:219–27. doi:10.1080/1028415X.2015.1110899.
- [566] Yang G, Wang Y, Sun J, Zhang K, Liu J. Ginkgo Biloba for Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Curr Top Med Chem* 2016;16:520–8.
- [567] Wang Y-Y, Zheng W, Ng CH, Ungvari GS, Wei W, Xiang Y-T. Meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials of melatonin in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2017;32:50–7. doi:10.1002/gps.4571.
- [568] Kubo M, Kishi T, Matsunaga S, Iwata N. Histamine H3 Receptor Antagonists for Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. *J Alzheimers Dis* 2015;48:667–71. doi:10.3233/JAD-150393.
- [569] Liang T, Li R, Cheng O. Statins for Treating Alzheimer's Disease: Truly Ineffective? *Eur Neurol* 2015;73:360–6. doi:10.1159/000382128.
- [570] McGuinness B, Craig D, Bullock R, Malouf R, Passmore P. Statins for the treatment of dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014:CD007514. doi:10.1002/14651858.CD007514.pub3.
- [571] Miguel-Álvarez M, Santos-Lozano A, Sanchis-Gomar F, Fiuza-Luces C, Pareja-Galeano H, Garatachea N, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs as a treatment for Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of treatment effect. *Drugs Aging* 2015;32:139–47. doi:10.1007/s40266-015-0239-z.

- [572] Wei Z-H, He Q-B, Wang H, Su B-H, Chen H-Z. Meta-analysis: the efficacy of nootropic agent Cerebrolysin in the treatment of Alzheimer's disease. *J Neural Transm* 2007;114:629–34. doi:10.1007/s00702-007-0630-y.
- [573] Abushouk AI, Elmaraezy A, Aglan A, Salama R, Fouda S, Fouda R, et al. Bapineuzumab for mild to moderate Alzheimer's disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Neurol* 2017;17:66. doi:10.1186/s12883-017-0850-1.
- [574] Chau S, Herrmann N, Ruthirakuhan MT, Chen JJ, Lanctôt KL. Latrepirdine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015:CD009524. doi:10.1002/14651858.CD009524.pub2.
- [575] Sellal F, Becker H. Démences potentiellement curables. *Presse Médicale* 2007;36:289–98. doi:10.1016/j.lpm.2006.11.005.
- [576] Mongin M, Hommet C, Mondon K. [Normal pressure hydrocephalus: A review and practical aspects]. *Rev Med Interne* 2015;36:825–33. doi:10.1016/j.revmed.2015.08.001.
- [577] Stinton C, McKeith I, Taylor J-P, Lafortune L, Mioshi E, Mak E, et al. Pharmacological Management of Lewy Body Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Psychiatry* 2015;172:731–42. doi:10.1176/appi.ajp.2015.14121582.
- [578] Velayudhan L, Ffytche D, Ballard C, Aarsland D. New Therapeutic Strategies for Lewy Body Dementias. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2017;17:68. doi:10.1007/s11910-017-0778-2.
- [579] Safarpour D, Willis AW. Clinical Epidemiology, Evaluation, and Management of Dementia in Parkinson Disease. *Am J Alzheimers Dis Other Dement* 2016;31:585–94. doi:10.1177/1533317516653823.
- [580] Garcia-Ptacek S, Kramberger MG. Parkinson Disease and Dementia. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2016;29:261–70. doi:10.1177/0891988716654985.
- [581] Mason SL, Barker RA. Advancing pharmacotherapy for treating Huntington's disease: a review of the existing literature. *Expert Opin Pharmacother* 2016;17:41–52. doi:10.1517/14656566.2016.1109630.
- [582] Manix M, Kalakoti P, Henry M, Thakur J, Menger R, Guthikonda B, et al. Creutzfeldt-Jakob disease: updated diagnostic criteria, treatment algorithm, and the utility of brain biopsy. *Neurosurg Focus* 2015;39:E2. doi:10.3171/2015.8.FOCUS15328.
- [583] Wimo A, Jönsson L, Bond J, Prince M, Winblad B, Alzheimer Disease International. The worldwide economic impact of dementia 2010. *Alzheimers Dement* 2013;9:1-11.e3. doi:10.1016/j.jalz.2012.11.006.
- [584] Rapp T, Andrieu S, Chartier F, Deberdt W, Reed C, Belger M, et al. Resource Use and Cost of Alzheimer's Disease in France: 18-Month Results from the GERAS Observational Study. *Value Health* 2018;21:295–303. doi:10.1016/j.jval.2017.09.019.

- [585] Defontaines B, Denolle S, Bonnet N, Lauby H, Frely L, Pizay Y. Évaluation des dépenses globales liées à la maladie d'Alzheimer par type de patient, par type de situation et par type de financeur. *Rev Neurol (Paris)* 2015;171:A90–A90. doi:10.1016/j.neurol.2015.01.203.
- [586] Truzzi A, Valente L, Ulstein I, Engelhardt E, Laks J, Engedal K. Burnout in familial caregivers of patients with dementia. *Rev Bras Psiquiatr* 2012;34:405–12.
- [587] Chiao C-Y, Wu H-S, Hsiao C-Y. Caregiver burden for informal caregivers of patients with dementia: A systematic review. *Int Nurs Rev* 2015;62:340–50. doi:10.1111/inr.12194.
- [588] Huis In Het Veld JG, Verkaik R, Mistiaen P, van Meijel B, Francke AL. The effectiveness of interventions in supporting self-management of informal caregivers of people with dementia; a systematic meta review. *BMC Geriatr* 2015;15:147. doi:10.1186/s12877-015-0145-6.
- [589] Novais T, Moutet C, Delphin-Combe F, Dauphinot V, Colin C, Krolak-Salmon P, et al. PHARMAID study protocol: Randomized controlled trial to assess the impact of integrated pharmaceutical care at a psychosocial intervention on caregiver's burden in Alzheimer's disease or related diseases. *Contemp Clin Trials* 2017;53:137–42. doi:10.1016/j.cct.2016.12.020.

# Annexes

Annexe 1 : Alois Alzheimer.....	182
Annexe 2 : Anticholinergiques et score ACB.....	186
Annexe 3 : Revue de littérature sur l'épidémiologie des démences en France.....	190
Annexe 4 : Traitements des démences .....	194
Annexe 5 : Latitude et longitude des préfectures par département.....	203

## Annexe 1 : Alois Alzheimer

La courte biographie suivante est extraite de la page Wikipedia, qui a été mise à jour par l'auteur de la thèse, dans le cadre d'une formation de l'école doctorale le 26 octobre 2016. Edition visible ici :

[https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Alois\\_Alzheimer&diff=131059744&oldid=13099850](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Alois_Alzheimer&diff=131059744&oldid=13099850)

Aloysius, dit Alois, Alzheimer ([ˈaːloːis ˈalts.haɪ.mɐ]), né le 14 juin 1864 à Marktbreit et mort le 19 décembre 1915 (à 51 ans) à Breslau (aujourd'hui Wrocław), est un médecin psychiatre, neurologue et neuropathologiste allemand, connu pour sa description en 1906 de la maladie qui porte son nom.

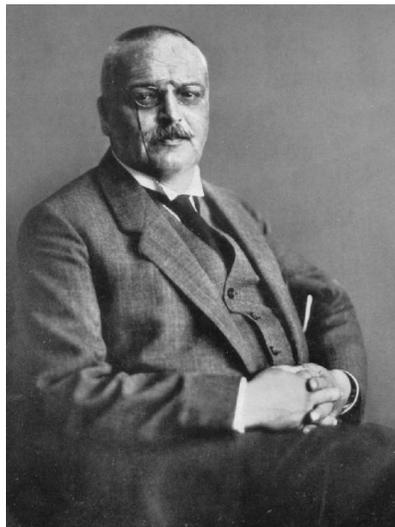


Figure 12. Portrait d'Alois Alzheimer

### Biographie

#### Etudes et premières années (1864-1888)

Alois Alzheimer est le deuxième fils d'Eduard Alzheimer (Kassel, 21 mars 1830 - ?), notaire à Marktbreit (Bavière), et de Theresia Barbara Busch (Gemünden, 21 avril 1840 - ?), sœur de sa première épouse défunte (Eva-Maria Busch) (1,2,3)

Après des études secondaires à Aschaffenburg, il fait ses études de médecine à Berlin, Tübingen et Wurtzbourg (4), où il passe sa thèse sur les "glandes productrices de cérumen" (Über die Ohrenschmalzdrüsen) en 1888 (5,6).

Il se marie en avril 1894 avec Cecille Simonette Nathalie Geisenheimer, née Wallerstein (6 juillet 1860 - 28 février 1901), qui lui a été présentée par Wilhelm Erb lors d'un séjour en Algérie (3). Ils ont trois enfants : Gertrud (1895), Hans (1896) et Maria (1900).

#### Années à Francfort-sur-le-Main (1888-1902)

En décembre 1888, Alois Alzheimer est nommé médecin à l'Asile municipal pour les maladies mentales et les épileptiques (Städtische Heilanstalt für Irre und Epileptische) de

Francfort-sur-le-Main (3). Il y côtoie notamment le psychiatre Emil Sioli (directeur de l'établissement) et le neurologue Franz Nissl (3). Ensemble, ils étudient l'anatomie normale et pathologique du cortex cérébral, et publient six volumes de 1904 à 1918 (3,7). Il rencontre également Emil Kraepelin, qui devient un de ses mentors.

### **Années à Munich (1903-1912)**

Après avoir été son assistant à Heidelberg en 1902, Alois Alzheimer suit Emil Kraepelin au Royal Psychiatric Hospital de Munich en 1903 (3). Il intègre son équipe de chercheurs au sein de la Clinique psychiatrique, où vont se côtoyer Alfons Maria Jakob, Hans Gerhard Creutzfeldt, Fritz Lewy (3).

En 1904, il publie sa thèse d'université : *Histologische Studien zur Differentialdiagnose der progressiven Paralyse* (8).

Il devient membre de la société d'hygiène raciale, fondée en 1905 par, entre autres, Ernst Rüdin et Alfred Ploetz (promoteurs de l'hygiène raciale allemande). Il fonde l'école de neuropathologie de Munich et est nommé professeur assistant de psychiatrie au Ludwig Maximilian University en 1908, puis professeur de psychiatrie et directeur du Neurologic and Psychiatric Institute of the Silesian Friederich-Wilhelm University à Breslau en juillet 1912 (4).

### **Années à Breslau (1912-1915)**

Durant un trajet à Breslau en août 1912, Alois Alzheimer tombe malade et développe une endocardite sub-aiguë (3). Hospitalisé en février 1913, sa santé se détériore et il décède à l'âge de 51 ans des suites des complications rénales et cardiaques d'un rhumatisme articulaire aigu. Il est enterré au cimetière principal de Francfort, auprès de sa femme.



**Figure 13. Tombe d'Alois et Cécile Alzheimer, au cimetière principal de Francfort.**

## Le cas Auguste Deter

Auguste Deter (16 mai 1850 - 8 avril 1906) (3,9), est admise à l'hôpital de Francfort le 25 novembre 1901, atteinte d'une démence. Elle est suivie par le Dr Alois Alzheimer jusqu'à sa mort.

En raison du coût de l'hôpital de Francfort, Karl Deter, son mari, envisage de la transférer vers un centre moins coûteux ; Alois Alzheimer négocie le maintien à Francfort en échange de la possibilité de réaliser l'autopsie cérébrale à Munich après son décès (10). L'autopsie permet d'y découvrir les anomalies qui deviendront caractéristiques de la maladie : plaques amyloïdes et dégénérescence neurofibrillaire.

Il décrit pour la première fois les symptômes de la dégénérescence corticale et l'analyse histologique du cerveau le 3 novembre 1906, lors de la 37<sup>ème</sup> conférence des psychiatres allemands du Sud-Ouest à Tübingen (3). Les auditeurs ne posent pas de question, apparemment plus intéressés par la lecture suivante sur la masturbation compulsive (3). Par la suite, plusieurs autres médecins (Fisher en 1907, Bonfiglio en 1908, Perusini en 1909 qui réétudie le cerveau d'Auguste Deter) vont confirmer sa découverte. Alzheimer publie un deuxième cas identique en 1911 (Johann F.) (11).

C'est le psychiatre renommé Emil Kraepelin, qui est à l'époque responsable de la chaire de psychiatrie de Munich, qui propose en 1910 désigner ce type de démence par le nom de son collègue (12).

## Découvertes contemporaines

Solomon Carter Fuller a décrit un cas similaire à celui d'Auguste Deter en juin 1906 (3). Oskar Fisher a décrit 12 cas en 1907 (13).

## Le cas Auguste Deter : une authentique maladie d'Alzheimer ?

Dans les années 1990, des critiques sur le cas Auguste Deter ont été formulées ; une nouvelle analyse publiée en 1998 a confirmé qu'Auguste Deter a bien eu ce qui est maintenant appelé une maladie d'Alzheimer (14). Le deuxième cas de Johann F. (1911) a été confirmé par la même équipe (3).

### Références bibliographiques de l'annexe 1

- (1) « Alois Alzheimer – GenWiki » [archive], sur [genwiki.genealogy.net](http://genwiki.genealogy.net) (consulté le 26 octobre 2016)
- (2) Stadt Marktbreit am Main, « Alzheimer-Haus » [archive], sur [www.marktbreit.de](http://www.marktbreit.de) (consulté le 26 octobre 2016)
- (3) Gabriele Cipriani, Cristina Dolciotti, Lucia Picchi et Ubaldo Bonuccelli, « Alzheimer and his disease: a brief history », *Neurological Sciences*, vol. 32, 11 décembre 2010, p. 275–279 (ISSN 1590-1874 et 1590-3478, DOI 10.1007/s10072-010-0454-7)
- (4) Georg Stertz, « Alzheimer, Alois » [archive], sur [www.deutsche-biographie.de](http://www.deutsche-biographie.de) Neue Deutsche Biographie (NDB). Band 1, Duncker & Humblot, Berlin, 1953 (ISBN 3-428-00182-6), p. 236
- (5) G. Devi et W. Quitschke, « Alois Alzheimer, neuroscientist (1864-1915) », *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, vol. 13, 1er septembre 2016, p. 132–137 (ISSN 0893-0341, PMID 10485571)

- (6) Alois Alzheimer, Über die Ohrenschmalzdrüsen, Würzburg, Stahel, 1888
- (7) Franz Nissl et Alois Alzheimer, Histologische und histopathologische Arbeiten über die Grosshirnrinde mit besonderer Berücksichtigung der pathologischen Anatomie der Geisteskrankheiten, Jena, G. Fischer, 1er janvier 1904
- (8) « Histologische Studien zur Differentialdiagnose der progressiven Paralyse [Texte imprimé] / von Alois Alzheimer - Sudoc » [archive], sur [www.sudoc.fr](http://www.sudoc.fr) (consulté le 26 octobre 2016)
- (9) Nathalie Cartier-Lacave, « Alzheimer, maladie d' » [archive] Encyclopædia Universalis [en ligne]
- (10) Eric J. Engstrom, « Researching Dementia in Imperial Germany: Alois Alzheimer and the Economies of Psychiatric Practice », *Culture, Medicine and Psychiatry*, vol. 31, 4 octobre 2007, p. 405–413 (ISSN 0165-005X et 1573-076X, DOI 10.1007/s11013-007-9060-4)
- (11) M. B. Graeber, S. Kösel, R. Egensperger et R. B. Banati, « Rediscovery of the case described by Alois Alzheimer in 1911: historical, histological and molecular genetic analysis », *Neurogenetics*, vol. 1, 1er mai 1997, p. 73–80 (ISSN 1364-6745, PMID 10735278)
- (12) Emil Kraepelin et Walter E. Fernald State School. Howe Library, *Psychiatrie : ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte*, Leipzig : Barth, 1er janvier 1915
- (13) Michel Goedert, « Oskar Fischer and the study of dementia », *Brain*, vol. 132, 26 octobre 2016, p. 1102–1111 (ISSN 0006-8950, PMID 18952676, PMCID 2668940, DOI 10.1093/brain/awn256)
- (14) M. B. Graeber et Parviz Mehraein, « Reanalysis of the first case of Alzheimer's disease », *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, vol. 249, 1999, S10–S13 (ISSN 0940-1334 et 1433-8491, DOI 10.1007/PL00014167)

## Annexe 2 : Anticholinergiques et score ACB

Les anticholinergiques ont aussi été associés à un sur-risque de maladie d'Alzheimer, et restent souvent prescrits dans cette population [82–84]. Plusieurs échelles sont utilisées pour décrire le « fardeau anticholinergique » : l'échelle du risque anticholinergique (ARS), l'échelle des médicaments anticholinergiques (ADS), etc. Nous présentons en Table 16 l'échelle ACB (Anticholinergic Cognitive Burden), qui attribue un score de 1 à 3 à chaque médicament ayant des propriétés anticholinergiques [85] :

- Score 1 : médicament ayant un effet anticholinergique sur la cognition démontré *in vitro* ;
- Score 2 : médicament ayant un effet anticholinergique *in vivo* ;
- Score 3 : médicament ayant un effet anticholinergique, pénétrant la barrière hémato-encéphalique et pouvant entraîner une confusion.

Table 16. Codes ATC et score ACB des anticholinergiques

Anticholinergique	Score ACB	ATC (produits contenant la molécule, seule ou en association)
Alimémazine	1	R06AD01
Alvérine	1	A03AX08
Alprazolam	1	N05BA12
Aripiprazole	1	N05AX12
Asenapine	1	N05AH05
Aténolol	1	C07AB03
Bupropion	1	N06AX12, A08AA62
Captopril	1	C09AA01, C09BA01
Cétirizine	1	R06AE07
Cimétidine	1	A02BA01, A02BA51
Clidinium	1	A03CA02
Clorzébate	1	N05BA05
Codéine	1	R05DA04, N02AJ01, N02AJ02, N02AJ03, N02AJ06, N02AJ07, N02AJ08, N02AJ09, N02AA08, N02AA58, N02AA59, N02AA79
Colchicine	1	M04AC01, L01CC
Thiocolchicoside	1	M03BX05
Desloratadine	1	R06AX27
Diazépam	1	N05BA01
Digoxine	1	C01AA05
Dipyridamole	1	B01AC07
Disopyramide	1	C01BA03
Fentanyl	1	N01AH01, N02AB03, N01AH51
Furosémide	1	C03CA01, C03CB01, C03EB01
Fluvoxamine	1	R06AE09
Halopéridol	1	N05AD01
Hydralazine	1	C02DB01, C02LG01, C02LG51, C02DB02, C02LG02

Hydrocortisone	1	A01AC03, A07EA02, C05AA01, D07AA02, D07XA01, H02AB09, S01BA02, S01CB03, S02BA01, D07AC16, D07CA01, S01CA03, S02CA03, S03CA04, D07BA04, S01BB01, D07AB11, D07AB02, D07BB04, R01AD60
Iloperidone	1	N05AX14
Isosorbide dinitrate	1	C01DA08, C05AE02, C01DA58, C01DA14
Levocétirizine	1	R06AE09
Lopéramide	1	A07DA03, A07DA05, A07DA53
Loratadine	1	R06AX13
Métoprolol	1	C07AB02, C07FX03, C07FB13, C07FB02, C07FX05, C07CB02, C07BB02, C07BB52,
Apomorphine (A), diamorphine (D), éthylmorphine (E), nicomorphine (N)	1	G04BE07, N04BC07 (A) N07BC06 (D) R05DA01, S01XA06 (E), N02AA04 (N)
Morphine	1	N02AA01, N02AG01, A07DA52, N02AA51, R05DA05
Nifédipine	1	C07FB03, C08CA05, C08GA01, C08CA55,
Palipéridone	1	N05AX13
Prednisone,	1	A07EA03, H02AB07, S01CA09, H02AB15,
Hydroquinidine	1	C01BA13
Quinidine	1	C01BA01, C01BA51, C01BA71
Ranitidine	1	A02BA02
Rispéridone	1	N05AX08
Théophylline	1	R03DA04, R03DB04, R03DA54, R03DA74
Trazodone	1	N06AX05
Triamtérène	1	C03DB02
Venlafaxine	1	N06AX16
Desvenlafaxine	1	N06AX23
Warfarine	1	B01AA03
Amantadine	2	N04BB01
Belladonna	2	A03B
Carbamazépine	2	N03AF01
Cyclobenzaprine	2	M03BX08
Cyproheptadine	2	R06AX02
Loxapine	2	N05AH01
Molindone	2	N05AE02
Néfopam	2	N02BG06
Oxcarbazépine	2	N03AF02
Pimozide	2	N05AG02
Amitriptyline	3	N06AA09, N06CA01
Amoxapine	3	N06AA17
Somatropine	3	H01AC, H01AC01

Atropine (A), benzotropine (B), étybenzotropine (E), homatropine (H), méthylatropine, méthylhomatropine (M)	3	A03BA01, S01FA01, A03CB03 (A), N04AC01 (B), N04AC30 (E), S01FA05 (H), A03BB02, A03CB04 (M)
Bromphéniramine	3	R06AB01, R06AB51
Dexbrompheniramine	3	R06AB06, R06AB56
Carbinoxamine	3	R06AA08
Chlorphéniramine	3	R06AB02, R06AB52
Chlorpromazine	3	N05AA01
Clémastine	3	D04AA14, R06AA04, R06AA54
Clomipramine	3	N06AA04
Clozapine	3	N05AH02
Darifénacine	3	G04BD10
Desipramine	3	N06AA01
Diphenhydramine	3	D04AA32, R06AA02, D04AA33, R06AA52,
Doxépine	3	N06AA12
Doxylamine	3	R06AA09, R06AA59
Fesotérodine	3	G04BD11
desfesotérodine	3	G04BD13
Flavoxate	3	G04BD02
Hydroxyzine	3	N05BB01, N05BB51
Hyoscyamine	3	A03BA03, A03CB31
Imipramine	3	N06AA02, N06AA03
Trimipramine	3	N06AA06
Méthocarbamol	3	M03BA03, M03BA53, M03BA73
Nortriptyline	3	N06AA10
Olanzapine	3	N05AH03
Orphénadrine	3	N04AB02, M03BC01, M03BC51
Oxybutynine	3	G04BD04
Paroxétine	3	N06AB05
Perphénazine, hydroxyéthyl- perphénazine	3	N05AB03 (P), R06AD05, R06AD55 (H)
Prométhazine	3	V03AB05, D04AA10, R06AD02, R06AD52
Propanthéline	3	A03AB05, A03CA34
Propivérine	3	G04BD06
Quétiapine	3	N05AH04
Scopolamine (S), butylscopolamine (B), méthylscopolamine (M)	3	A04AD01, N05CM05, N05CM05, S01FA02, A04AD51 (S), A03BB01, A03DB04 (B), A03BB03, S01FA03, A03CB01 (M)
Solifénacine	3	G04BD08, G04CA53
Thioridazine	3	N05AC02

Toltérodine	3	G04BD07
Trifluopérazine	3	N05AB06
Trihexyphenidyl	3	N04AA01
Trimipramine	3	N06AA06
Tropium	3	G04BD09, A03DA06

## Annexe 3 : Revue de littérature sur l'épidémiologie des démences en France

### Méthodologie

Nous avons effectué notre recherche sur MEDLINE, sans limite de période, en langue anglaise ou française. L'équation de recherche a été déterminée à l'aide du constructeur de requêtes bibliographiques médicales (CRBM, Univ. Rouen) détaillé ci-dessous.

Les articles ont été explorés sur la base de leur titre, puis du résumé, puis de l'article complet. Une recherche complémentaire a été effectuée en littérature française via LiSSa, avec l'équation suivante : ((prévalence.mc[TER\_MSH] OR incidence.mc[TER\_MSH]) AND (démence.mc[TER\_MSH] OR maladie d'Alzheimer.mc[TER\_MSH] OR démence frontotemporale.mc[TER\_MSH] OR maladie à corps de lewy.mc[TER\_MSH] OR démence vasculaire.mc[TER\_MSH])) AND France.mc[TER\_MSH]).

Les articles concernant l'épidémiologie des démences pré-citées en population générale en France étaient inclus. Les critères d'exclusion étaient les études sur population pré-sélectionnées (par exemple demandeurs d'allocation personnalisée pour l'autonomie), les résultats intermédiaires, les revues de littérature n'apportant pas de nouvelles données.

### Equation de recherche

Trois concepts ont été recherchés simultanément (opérateur AND). Pour chacune de ces concepts, un seul des mots clefs suivants était nécessaire (opérateur OR) :

- Notion d'étude épidémiologique :
  - o ("prevalence"[MH] OR ("prevalence"[TW] OR "prevalences"[TW]))
  - o ("incidence"[MH] OR ("incidence"[TW] OR "incidences"[TW]))
- Notion de démence :
  - o ("dementia"[MH] OR ("dementia"[TW] OR "senile paranoid dementia"[TW] OR "dementia familial"[TW] OR "paranoid dementia senile"[TW] OR "familial dementias"[TW] OR "dementias senile paranoid"[TW] OR "amentia"[TW] OR "familial dementia"[TW] OR "senile paranoid dementias"[TW] OR "dementias familial"[TW] OR "paranoid dementias senile"[TW] OR "amentias"[TW] OR "dementias"[TW] OR "dementia (smq)"[TW] OR "dementia nos"[TW] OR "senility"[TW] OR "Progressive dementia"[TW] OR "Dementia progressive"[TW] OR "Dementia NOS"[TW] OR "Dementia (disorder)"[TW]))
  - o ("alzheimer disease"[MH] OR ("alzheimer disease"[TW] OR "dementia alzheimer (AD)"[TW] OR "senile dementia"[TW] OR "presenile dementia"[TW] OR "acute confusional senile dementia"[TW] OR "Alzheimer Diseases Familial (FAD)"[TW] OR "alzheimer disease early onset"[TW] OR "dementia Alzheimer-Type (ATD)"[TW] OR "Dementia Alzheimer"[TW] OR "senile dementia alzheimer type"[TW] OR "dementia presenile alzheimer"[TW] OR "alzheimer type dementia (ATD)"[TW] OR "dementia senile"[TW] OR "alzheimer sclerosis"[TW] OR "alzheimer dementia (AD)"[TW] OR "disease alzheimer's"[TW] OR "presenile dementias"[TW] OR "alzheimer syndrome"[TW] OR "alzheimer dementia presenile"[TW] OR "alzheimer's disease"[TW] OR "dementia primary senile degenerative"[TW] OR "Alzheimer Dementia"[TW] OR "Alzheimer Disease Familial (FAD)"[TW] OR "Dementias Alzheimer"[TW] OR "familial alzheimer disease (FAD)"[TW] OR

"senile dementia acute confusional"[TW] OR "dementias presenile"[TW] OR "Alzheimer-Type dementia (ATD)"[TW] OR "late onset alzheimer disease"[TW] OR "alzheimer type senile dementia"[TW] OR "dementia alzheimer type"[TW] OR "Familial Alzheimer Diseases (FAD)"[TW] OR "dementia presenile"[TW] OR "alzheimer type dementia"[TW] OR "focal onset alzheimer's disease"[TW] OR "syndrome alzheimer"[TW] OR "Alzheimer Dementias"[TW] OR "alzheimer's disease focal onset"[TW] OR "sclerosis alzheimer"[TW] OR "early onset alzheimer disease"[TW] OR "dementias senile"[TW] OR "disease alzheimer"[TW] OR "presenile alzheimer dementia"[TW] OR "primary senile degenerative dementia"[TW] OR "alzheimer disease late onset"[TW] OR "senile dementias"[TW] OR "Alzheimers disease"[TW] OR "Pre-Senile Dementia"[TW] OR "Alzheimer's disease unspecified"[TW] OR "dementia Alzheimer type"[TW] OR "alzheimer's disease nos"[TW] OR "alzheimer's disease (incl subtypes)"[TW] OR "dementia presenile"[TW] OR "Alzheimer's disease (disorder)"[TW] OR "AD - Alzheimer's disease"[TW] OR "Presenile dementia (disorder)"[TW] OR "Presenile dementia NOS"[TW] OR "Alzheimers disease unspecified"[TW] OR "Dementia Alzheimer's type"[TW] OR "Late-onset form of familial Alzheimer disease"[TW] OR "Dementia of the Alzheimer's type NOS"[TW])

- ("frontotemporal dementia"[MH] OR ("frontotemporal dementia"[TW] OR "GRN-Related frontotemporal dementias"[TW] OR "GRN-Related frontotemporal dementia"[TW] OR "complex Disinhibition-Dementia-Parkinsonism-Amyotrophy"[TW] OR "Disinhibition-Dementia-Parkinsonism-Amyotrophy complices"[TW] OR "HDDD1"[TW] OR "frontotemporal dementias"[TW] OR "frontotemporal dementias GRN-Related"[TW] OR "dementia GRN-Related frontotemporal"[TW] OR "dementia frontotemporal"[TW] OR "disease familial pick's"[TW] OR "semantic dementias"[TW] OR "frontotemporal lobe dementia"[TW] OR "frontotemporal dementia ubiquitin positive"[TW] OR "dementias frontotemporal lobe"[TW] OR "frontotemporal lobar degeneration with Ubiquitin-Positive inclusions"[TW] OR "Ubiquitin-Positive frontotemporal dementias"[TW] OR "Wilhelmsen-Lynch disease"[TW] OR "frontotemporal dementias Ubiquitin-Positive"[TW] OR "Disinhibition-Dementia-Parkinsonism-Amyotrophy complices"[TW] OR "wilhelmsen lynch disease"[TW] OR "frontotemporal lobe dementias (FLDEM)"[TW] OR "diseases familial pick's"[TW] OR "FTLD with TDP-43 pathology"[TW] OR "frontotemporal dementia with parkinsonism"[TW] OR "dementia semantic"[TW] OR "hereditary dysphasic disinhibition dementia"[TW] OR "FTD-PGRN"[TW] OR "complices Disinhibition-Dementia-Parkinsonism-Amyotrophy"[TW] OR "dementia frontotemporal lobe (FLDEM)"[TW] OR "Wilhelmsen-Lynch diseases"[TW] OR "dementias GRN-Related frontotemporal"[TW] OR "complices Disinhibition-Dementia-Parkinsonism-Amyotrophy"[TW] OR "Ubiquitin-Positive frontotemporal dementia"[TW] OR "FTLD with TDP 43 pathology"[TW] OR "Disinhibition-Dementia-Parkinsonism-Amyotrophy complex"[TW] OR "dementias Ubiquitin-Positive frontotemporal"[TW] OR "Disinhibition-Dementia-Parkinsonism-Amyotrophy complex"[TW] OR "disease Wilhelmsen-Lynch"[TW] OR "familial pick's disease"[TW] OR "lobe dementia frontotemporal"[TW] OR "dementia frontotemporal with parkinsonism"[TW] OR "disinhibition dementia parkinsonism amyotrophy complex"[TW] OR "multiple system tauopathy with presenile dementia"[TW] OR "frontotemporal lobe dementia (FLDEM)"[TW] OR "familial picks disease"[TW] OR "pick's diseases familial"[TW] OR "familial pick's diseases"[TW] OR "diseases Wilhelmsen-Lynch"[TW] OR "frontotemporal lobe dementias"[TW] OR "frontotemporal dementia Ubiquitin-Positive"[TW] OR "dementia frontotemporal lobe"[TW] OR "frontotemporal dementia GRN-Related"[TW] OR "Ftdp17"[TW] OR "FTDP-17"[TW] OR "FTD-GRN"[TW] OR "DDPAC"[TW] OR "HDDD2"[TW] OR "GRN related frontotemporal dementia"[TW] OR

"semantic dementia"[TW] OR "FTLD-TDP"[TW] OR "pick's disease familial"[TW] OR "dementias frontotemporal lobe (FLDEM)"[TW] OR "dementia Ubiquitin-Positive frontotemporal"[TW] OR "dementia hereditary dysphasic disinhibition"[TW] OR "FTLD-17 GRN"[TW] OR "dementias frontotemporal"[TW] OR "complex Disinhibition-Dementia-Parkinsonism-Amyotrophy"[TW] OR "dementias semantic"[TW] OR "lobe dementias frontotemporal"[TW] OR "disinhibition dementia parkinsonism amyotrophy complex"[TW] OR "frontotemporal dementia with parkinsonism 17"[TW] OR "familial pick disease"[TW] OR "frontotemporal dementia with Parkinsonism-17"[TW] OR "frontotemporal lobar degeneration with ubiquitin positive inclusions"[TW] OR "Pick disease"[TW] OR "Frontotemporal dementia (disorder)"[TW]))

- ("lewy body disease"[MH] OR ("lewy body disease"[TW] OR "lewy body disease cortical"[TW] OR "Lewy"[TW] OR "lewy body type senile dementia"[TW] OR "diffuse lewy body disease"[TW] OR "cortical lewy body disease"[TW] OR "lewy body dementia"[TW] OR "lewy body disease diffuse"[TW] OR "dementia lewy body"[TW] OR "dementia with Lewy bodies"[TW] OR "Diffuse Lewy body disease (disorder)"[TW] OR "LBD - Lewy body disease"[TW] OR "Lewy body variant of Alzheimer's disease"[TW] OR "Dementia of the Lewy body type"[TW] OR "DLBD - Diffuse Lewy body disease"[TW] OR "SDLT - Senile dementia of the Lewy body type"[TW] OR "CLBD - Cortical Lewy body disease"[TW] OR "Senile dementia of the Lewy body type (disorder)"[TW] OR "Senile dementia of the Lewy body type"[TW] OR "Dementia with Lewy body"[TW]))
  - ("dementia vascular"[MH] OR ("dementia vascular"[TW] OR "leukoencephalopathies subcortical"[TW] OR "subcortical vascular dementia"[TW] OR "subcortical vascular dementias"[TW] OR "vascular dementia acute onset"[TW] OR "leukoencephalopathy subcortical"[TW] OR "binswangers disease"[TW] OR "arteriosclerotic dementia"[TW] OR "chronic progressive subcortical encephalopathy"[TW] OR "subcortical arteriosclerotic encephalopathies"[TW] OR "dementias arteriosclerotic"[TW] OR "binswanger disease"[TW] OR "disease binswanger"[TW] OR "encephalopathy binswanger's"[TW] OR "binswanger's disease"[TW] OR "encephalopathy chronic progressive subcortical"[TW] OR "binswanger encephalopathy"[TW] OR "disease binswanger's"[TW] OR "encephalopathy subcortical chronic progressive"[TW] OR "arteriosclerotic dementias"[TW] OR "binswanger's encephalopathy"[TW] OR "subcortical leukoencephalopathy"[TW] OR "vascular dementia subcortical"[TW] OR "subcortical leukoencephalopathies"[TW] OR "dementia subcortical vascular"[TW] OR "encephalopathy binswanger"[TW] OR "acute onset vascular dementia"[TW] OR "encephalopathy subcortical arteriosclerotic"[TW] OR "subcortical arteriosclerotic encephalopathy"[TW] OR "dementias subcortical vascular"[TW] OR "encephalopathies subcortical arteriosclerotic"[TW] OR "dementia arteriosclerotic"[TW] OR "arteriosclerotic encephalopathy subcortical"[TW] OR "dementias vascular"[TW] OR "vascular dementias subcortical"[TW] OR "vascular dementia"[TW] OR "arteriosclerotic encephalopathies subcortical"[TW] OR "vascular dementias"[TW] OR "encephalopathy binswangers"[TW] OR "subcortical encephalopathy chronic progressive"[TW] OR "Vascular dementia (disorder)"[TW] OR "Dementia vascular"[TW]))
- Notion de localisation française :
- ("france"[MH] OR "france"[TW] OR "France (geographic location)" [TW])
  - ("miquelon AND saint pierre"[TW] OR "corsica"[TW] OR "saint pierre AND miquelon"[TW] OR "miquelon AND st. pierre"[TW] OR "st. pierre AND miquelon"[TW])

## Diagramme de flux

Le diagramme de flux de notre recherche bibliographique est présenté en Figure 14.

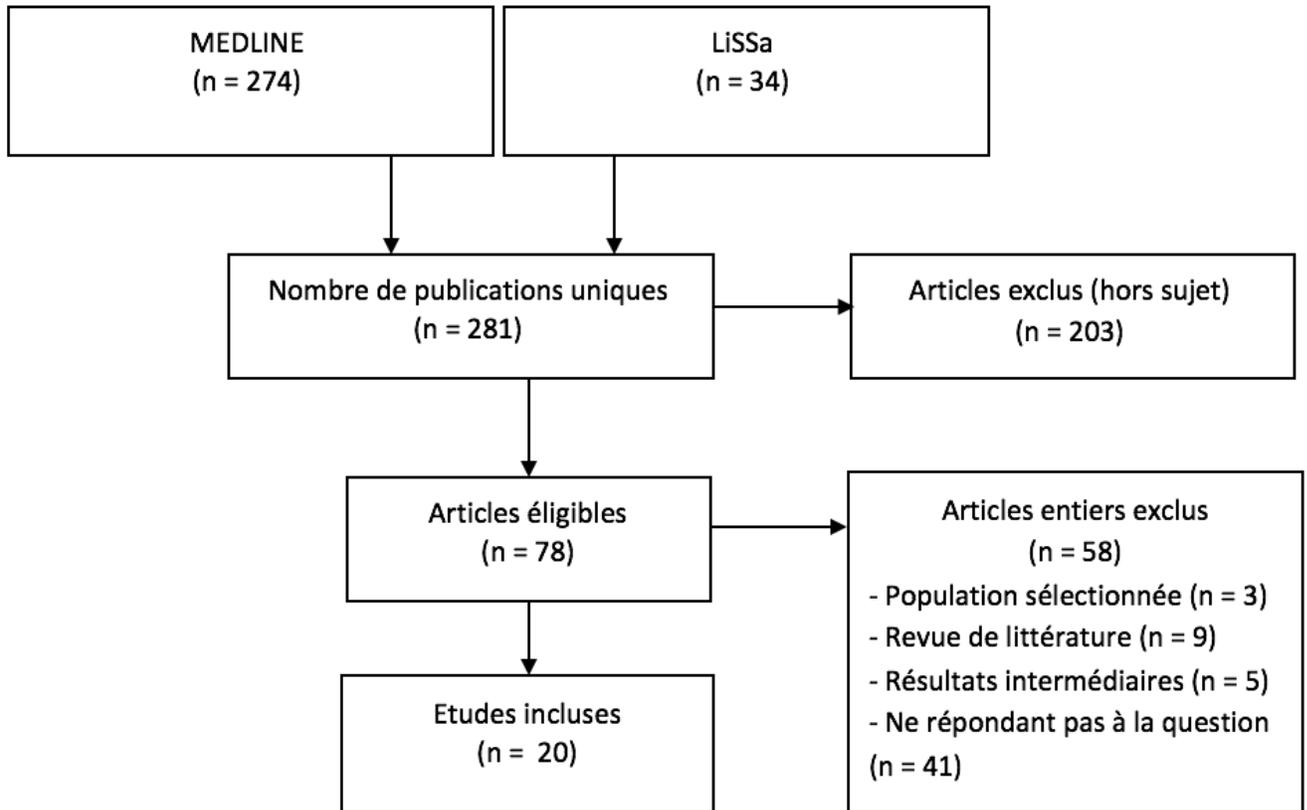


Figure 14. Diagramme de flux (revue de littérature sur l'épidémiologie des démences en France)

## Annexe 4 : Traitements des démences

Le projet personnalisé de soins intègre les thérapies spécifiques et non spécifiques des démences. Nous évoquerons ici les traitements des démences et leur coût dans un souci de présentation globale du sujet ; néanmoins, nous aborderons ces sujets de façon succincte car ils se trouvent en dehors de notre champ d'étude sur le repérage des démences.

### 1. Traitements non-médicamenteux communs aux démences

Dans les démences, les approches non pharmacologiques sont favorisées, pour tenter de préserver l'autonomie et les fonctions cognitives d'une part, et adapter l'environnement à la perte d'autonomie et aux troubles cognitifs d'autre part.

#### 1.1. Préserver l'autonomie et les fonctions cognitives

Pour préserver l'autonomie, il est possible d'avoir recours à plusieurs partenaires, tels que les orthophonistes ou les kinésithérapeutes. L'orthophonie est par exemple utile en phase initiale de la dégénérescence lobaire fronto-temporale ; la kinésithérapie est importante dans la maladie de Huntington ou la démence à corps de Lewy.

L'assurance maladie prend également en charge 12 à 15 séances de réhabilitation par an, organisées par les équipes spécialisées Alzheimer (ESA) en cas de troubles cognitifs légers à modérés. Ces équipes sont déployées en 2010 et attachées aux services de soins infirmiers à domicile (SSIAD) ; leur intervention pourrait aider à réduire les troubles du comportement et hospitalisations [535].

L'activité physique a montré un intérêt pour retarder l'apparition d'une démence [536].

#### 1.2. Adapter l'environnement

Pour suppléer à la perte d'autonomie, nous pouvons également avoir recours à plusieurs partenaires, tels que les infirmiers (délivrance de médicaments notamment), les auxiliaires de vie et autres aides à domicile (portage de repas, ménage, toilette, etc.), ou plus rarement les ergothérapeutes.

Plusieurs études ont montré un intérêt thérapeutique de la musique et des activités ludiques contre l'agitation chez les patients déments [537] ; la musique, la peinture ou les activités ludiques ont également été associées à une diminution de douleur, d'anxiété et dépression [538–540]. La poupée thérapeutique (*doll therapy*) pourrait augmenter le bien-être des patients déments [541,542]. D'autres activités non-médicamenteuses sont testées dans les EHPAD : jardin thérapeutique, zoothérapie ou médiation animale, etc. [543,544]

La plupart des études sur les approches non-pharmacologiques sont réalisées sur les démences de tout type ou spécifiquement pour la maladie d'Alzheimer ; il existe néanmoins quelques données sur l'intérêt de ces approches concernant la démence vasculaire [545], la démence à corps de Lewy [546], la dégénérescence lobaire fronto-temporale [547] ou la maladie de Huntington [548,549].

Deux méta-analyses récentes se sont intéressées aux traitements non-médicamenteux dans la maladie d'Alzheimer en 2015 et 2018 ; nous en présentons les résultats en Table

17. Ces résultats sont basés sur l'évolution du MMSE® ; néanmoins, d'autres critères peuvent être pertinents, comme le recours aux anxiolytiques ou antipsychotiques, les hospitalisations, l'institutionnalisation, etc.

**Table 17. Résultats de méta-analyses sur l'efficacité à 6 mois sur le MMSE® des traitements non-médicamenteux dans la maladie d'Alzheimer**

Intervention	Référence	Comparateur	Nombre d'études incluses	Nombre patients inclus	Écart-moyen du MMSE®	Intervalle de confiance à 95 %	Hétérogénéité
Exercice physique	Liang 2018 [550]	Groupe contrôle	4		<b>+ 2,1</b>	<b>[0,44 ; 3,8]</b>	I <sup>2</sup> = 22 %
Musicothérapie	Liang 2018 [550]	Groupe contrôle	3		+ 1	[-2,3 ; 4,3]	
Entraînement cognitif par ordinateur	Liang 2018 [550]	Groupe contrôle	4		+ 0,97	[-1,4 ; 3,4]	
Entraînement cognitif	Huntley 2015 [551]	Groupe contrôle actif	3	87	+ 0,22	[-0,74 ; 1,18]	I <sup>2</sup> = 7 %
Stimulation cognitive	Huntley 2015 [551]	Groupe contrôle actif	3	191	<b>+ 0,35</b>	<b>[0,06 ; 0,64]</b>	I <sup>2</sup> = 0 %
		Groupe contrôle non actif	17	1010	<b>+ 0,51</b>	<b>[0,35 ; 0,66]</b>	I <sup>2</sup> = 25 %
Entraînement et stimulation cognitifs	Huntley 2015 [551]	Groupe contrôle actif	3	84	+ 0,25	[-0,18 ; 0,69]	I <sup>2</sup> = 0 %
		Groupe contrôle non actif	3	68	+ 0,45	[-0,57 ; 1,46]	I <sup>2</sup> = 74 %

MMSE® : *Mini-Mental Status Examination* ; les résultats en gras correspondent aux modifications de tests statistiquement significatives (n'incluant pas 0).

## 2. Traitements spécifiques aux maladies sous-jacentes

En 2018, plus de 95 % des syndromes démentiels sont jugés incurables [341]. Les traitements symptomatiques peuvent être utiles à certains stades des démences. La prescription de psychotropes (benzodiazépines, antipsychotiques, antidépresseurs, hypnotiques) doit être raisonnée, en raison du risque d'aggravation des troubles cognitifs. La prescription d'anticholinergiques doit aussi être évitée [211,263,552,553].

### 2.1. Maladie d'Alzheimer

En 2018, il n'existe que 4 médicaments spécifiques de la maladie d'Alzheimer commercialisés en France : 3 inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (donépézil, galantamine, rivastigmine) et un antagoniste du récepteur N-Méthyl-D-Aspartate (mémantine) [43,554]. Ces médicaments ont été déremboursés par l'assurance maladie en France en août 2018 en raison d'un service médical rendu jugé insuffisant par la HAS [343,344]. Ces 4 médicaments restent pris en charge dans tous les autres pays

Européens (sauf à Chypre et au Danemark pour le donépézil ; en Roumanie pour la rivastigmine ; en Lettonie, à Malte et en Pologne pour la mémantine) [555].

De nombreux traitements ont été testés dans le cadre de la maladie d'Alzheimer, mais aucun n'a eu d'effet de grande importance [342]. Nous présentons en Table 18 une synthèse originale de méta-analyses récentes sur plusieurs traitements proposés dans la maladie d'Alzheimer, avec leur efficacité sur le MMSE® ou l'ADAS-cog.

Table 18. Synthèse de méta-analyses sur l'efficacité des principaux traitements proposés dans la maladie d'Alzheimer sur les performances cognitives

Intervention	Référence	Comparateur	Études incluses	Patients inclus	Échelle(s) utilisée(s)	Écart-moyen	Intervalle de confiance 95 %	Hétérogénéité	
Mémantine	Blanco-Silvente 2018 [556]	Placebo	16	4 336	NA	+ 0,16	[0,08 ; 0,24]	I <sup>2</sup> = 24 %	
	Tsoi 2018 [557]	Placebo	NA	536	MMSE®	+ 0,21	[-0,48 ; 0,91]	NA	
					ADAS-cog	+ 1,68	[-0,81 ; 4,17]		
	Kishi 2017 [45]	Placebo		10	2 389	MMSE® + ADAS-cog	- 0,24	[-0,34 ; -0,15]	I <sup>2</sup> = 35 %
				6	1 393	MMSE®	- 0,85	[-1,18 ; -0,52]	I <sup>2</sup> = 0 %
				4	1 430	ADAS-cog	- 1,02	[-1,66 ; -0,39]	I <sup>2</sup> = 0 %
Tan 2014 [558]	Placebo		2	NA	ADAS-cog	- 1,29	[-2,30 ; -0,28]	I <sup>2</sup> = 1 %	
Di Santo 2013 [559]	Placebo		6	NA	MMSE®	- 0,21	[-0,30 ; -0,12]	I <sup>2</sup> = 38 %	
Mémantine + inhibiteurs de l'acétylcholinestérase	Tsoi 2018 [557]	Placebo	NA	461	MMSE®	+ 0,25	[-0,5 ; 1,01]	NA	
					ADAS-cog	+ 2,28	[-0,27 ; 4,86]		
	Kishi 2017 [45]	Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase		14	3 402	MMSE® + ADAS-cog	- 0,11	[-0,22 ; 0,01]	I <sup>2</sup> = 56 %
				8	1 269	MMSE®	- 0,32	[-1,06 ; 0,29]	I <sup>2</sup> = 50 %
			7	1 129	ADAS-cog	+ 0,11	[-0,30 ; 0,52]	I <sup>2</sup> = 3 %	
Donépézil	Birks 2018 [560]	Placebo		5	1 130	ADAS-cog	- 2,67	[-3,31 ; -2,02]	NA
				7	1 757	MMSE®	+ 1,05	[0,73 ; 1,37]	
	Tsoi 2018 [557]	Placebo	NA	1 524	MMSE®	+ 0,64	[0,24 ; 1,04]	NA	
					ADAS-cog	+ 1,91	[1,08 ; 2,76]		
	Kobayashi 2015 [561]	Placebo		7	NA	ADAS-cog	- 2,1	[-2,9 ; -1,3]	I <sup>2</sup> = 30 %
	Tan 2014 [558] (5 mg)	Placebo		3	NA	ADAS-cog	- 1,95	[-2,60 ; -1,29]	I <sup>2</sup> = 24 %
	Tan 2014 [558] (10 mg)	Placebo		4	NA	ADAS-cog	- 2,48	[-3,23 ; -1,73]	I <sup>2</sup> = 0 %
Di Santo 2013 [559]	Placebo		19	NA	MMSE®	- 0,38	[-0,43 ; -0,33]	I <sup>2</sup> = 37 %	
Galantamine	Tsoi 2018 [557]	Placebo	NA	920	MMSE®	+ 0,62	[0,01 ; 1,21]	NA	
					ADAS-cog	+ 2,83	[1,87 ; 3,77]		
	Kobayashi 2015 [561]	Placebo		5	NA	ADAS-cog	- 3,1	[-3,9 ; -2,2]	I <sup>2</sup> = 0 %
	Jiang 2015 [562]	Placebo		11	3 148	ADAS-cog	- 2,95	[-3,32 ; -2,57]	I <sup>2</sup> = 12 %
				4	224	MMSE®	+ 2,50	[0,86 ; 4,15]	I <sup>2</sup> = 81 %
	Tan 2014 [558]	Placebo		3	NA	ADAS-cog	- 3,03	[-3,66 ; -2,41]	I <sup>2</sup> = 0 %
Di Santo 2013 [559]	Placebo		8	NA	MMSE®	- 0,46	[-0,52 ; -0,41]	I <sup>2</sup> = 65 %	

Rivastigmine	Tsoi 2018 [557]	Placebo	NA	3 135	MMSE®	<b>+ 1,08</b>	<b>[0,63 ; 1,53]</b>	NA
			NA	NA	ADAS-cog	<b>+ 1,90</b>	<b>[0,74 ; 3,07]</b>	
	Kobayashi 2015 [561]	Placebo	6	NA	ADAS-cog	<b>- 2,2</b>	<b>[-3,0 ; -1,5]</b>	I <sup>2</sup> = 64 %
			6	3 232	ADAS-cog	<b>- 1,79</b>	<b>[-2,21 ; -1,37]</b>	
	Birks 2015 [560]	Placebo	5	3 205	MMSE®	<b>+ 0,74</b>	<b>[0,52 ; 0,97]</b>	NA
			3	NA	ADAS-cog	<b>- 2,01</b>	<b>[-2,69 ; -1,32]</b>	
Tan 2014 [558]	Placebo	7	NA	MMSE®	<b>- 0,30</b>	<b>[-0,35 ; -0,25]</b>	I <sup>2</sup> = 80 %	
Di Santo 2013 [559]	Placebo	8	733	MMSE®	<b>+ 2,79</b>	<b>[1,83 ; 3,74]</b>	I <sup>2</sup> = 87 %	
Huperzine A	Xing 2014 [563]	Placebo	4	NA	NA	- 0,13	[-2,1 ; 1,9]	NA
Thérapie nutritionnelle	Liang 2018 [550]	Contrôle	3	556	ADAS-cog	- 0,02	[-0,19 ; 0,15]	NA
Acides gras omega 3	Burckhardt 2016 [564]	Placebo	2	202	MMSE®	0,18	[-1,05 ; 1,41]	NA
			4	669	MMSE®	+ 0,027	[-0,52 ; 0,57]	I <sup>2</sup> = 0 %
Vitamine B	Zhang 2017 [180]	Placebo	2	820	ADAS-cog	- 1,81	[-3,75 ; 0,13]	NA
Vitamine E	Farina 2017 [401]	Placebo	2	727	ADAS-cog	+ 0,08	[-0,71 ; 0,88]	I <sup>2</sup> = 0 %
Souvenaid®	Onakpoya 2015 [565]	Placebo	3	NA	ADAS-cog	- 0,78	[-1,79 ; 0,23]	I <sup>2</sup> = 97 %
Gingko Biloba	Yang 2014 [566]	Placebo	6	1 294	ADAS-cog	<b>- 1,62</b>	<b>[-2,69 ; -0,56]</b>	I <sup>2</sup> = 98 %
			5	182	MMSE®	+ 0,33	[-0,06 ; 0,73]	
Mélatonine	Wang 2016 [567]	Placebo	5	75	ADAS-cog	- 0,25	[-0,70 ; 0,21]	I <sup>2</sup> = 0 %
Anti-histaminiques H3	Kubo 2015 [568]	Placebo	3	392	MMSE®	+ 0,05	[-0,19 ; 0,28]	I <sup>2</sup> = 27 %
Statines	Liang 2015 [569]	Placebo	4	1 044	MMSE®	- 0,91	[-2,10 ; 0,29]	I <sup>2</sup> = 80 %
					ADAS-cog	- 1,01	[-2,84 ; 0,81]	
	McGuinness 2014 [570]	Placebo	4	1 127	MMSE®	- 0,32	[-0,71 ; 0,06]	I <sup>2</sup> = 81 %
			4	1 110	ADAS-cog	- 0,26	[-1,05 ; 0,52]	
AINS	Miguel-Álvarez 2015 [571]	Placebo	4	1 442	MMSE®	+ 0,35	[-0,34 ; 1,04]	I <sup>2</sup> = 16 %
			7	2 097	ADAS-cog	- 0,24	[-1,04 ; 0,57]	
Cérébrolysine	Wei 2007 [572]	Placebo	3	NP	MMSE®	<b>- 0,78</b>	<b>[-1,39 ; -0,17]</b>	NA
			4	494	ADAS-cog	- 2,01	[-4,03 ; 0,01]	
Bapineuzumab	Abushouk 2017 [573]	Placebo	6	2 380	ADAS-cog	+ 0,14	[-0,72 ; 0,99]	I <sup>2</sup> = 25 %
					MMSE®	+ 0,08	[-0,31 ; 0,47]	
Latrepidine	Chau 2015 [574]	Placebo	7	1 697	ADAS-cog	- 1,49	[-3,47 ; 0,49]	NA
					MMSE®	+ 0,59	[- 0,94 ; 2,11]	

MMSE® : Mini-Mental Status Examination ; ADAS-Cog : Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale ; NA : non attribué  
Les résultats en gras correspondent aux modifications de tests statistiquement significatives (n'incluant pas 0).

## 2.2. Démences dites curables

Les « démences curables » sont les démences qui peuvent parfois être guéries, en particulier parce que leur étiologie est elle-même curable. Les traitements que nous évoquerons ici sont donc essentiellement des traitements de la cause de la démence. Notons que le concept de « démence curable » n'est pas consensuel, et est parfois nommé « démence réversible », « démence non dégénérative, non vasculaire » [575].

La prise en charge de l'hydrocéphalie à pression normale est bien codifiée. En cas de réponse positive au test de déplétion de liquide céphalo-rachidien par ponction lombaire, une dérivation chirurgicale peut être proposée (shunt ventriculo-péritonéal, shunt ventriculo-atrial ou shunt lombo-péritonéal) ou éventuellement une ventriculostomie endoscopique du troisième ventricule, avec une efficacité estimée à 70-80 %. Si la chirurgie n'est pas réalisable, des ponctions lombaires déplétives peuvent être répétées. Enfin, en cas de forte suspicion mais en absence de réponse positive au test de déplétion, une nouvelle déplétion peut être proposée, ou un drainage lombaire dans un service de neurochirurgie. Une simple surveillance peut également être proposée, avec éventuellement des traitements médicamenteux de faible niveau de preuve tels que les anticholinergiques (pour les troubles urinaires) ou l'acétazolamide (pour les troubles de la marche) [341,576].

La chirurgie a également sa place dans les démences « curables » par processus expansifs cérébraux (tels que les méningiomes).

Le traitement des autres syndromes démentiels dits « curables » repose sur la prise en charge (variée) de la cause : supplémentation en vitamine B12 ou thiamine, sevrage en alcool, traitement d'une dysthyroïdie, antibiothérapie dans la neurosyphilis, la neuroborréliose ou le neuro-Whipple, thérapie antirétrovirale dans le VIH, D-pénicillamine et sulfate de zinc dans la maladie de Wilson, etc. [341].

## 2.3. Autres types de démences

Nous abordons brièvement la prise en charge des principaux autres types de démences, non liées à la maladie d'Alzheimer ou à une cause potentiellement curable : démence vasculaire, démence à corps de Lewy, etc.

La prise en charge de la démence vasculaire repose sur le contrôle efficace des facteurs de risque cardiovasculaire : hypertension artérielle, tabagisme, cardiopathie ischémique, fibrillation auriculaire, diabète, obésité, syndrome d'apnées du sommeil, etc. [51].

La prise en charge de la démence à corps de Lewy est symptomatique. Les antipsychotiques doivent être interrompus autant que possible (en cas de nécessité, la clozapine peut être envisagée). Le donépézil semble avoir des effets positifs sur les troubles cognitifs et psychiatriques, avec moins d'effets indésirables que la rivastigmine [577,578].

Dans la démence associée à la maladie de Parkinson, les traitements de la maladie d'Alzheimer peuvent également être utilisés, notamment le donépézil et la rivastigmine. Les exercices physiques et cognitifs ont également un intérêt démontré, et la neuromodulation par stimulation transcrânienne magnétique a été étudiée dans cette indication avec des résultats à confirmer [579,580].

Il n'existe pas encore en 2018 de traitement spécifique pour la dégénérescence lobaire fronto-temporale [76,78], la maladie de Huntington [581] ou la maladie de Creutzfeldt-Jakob [582].

### 3. Consommation de traitements médicamenteux de la démence : exemple dans le Nord-Pas-de-Calais entre 2013 et 2015

Afin de décrire la consommation des traitements de la démence, nous avons extrait les données des patients ayant recouru à un ou plusieurs traitements des démences (donépézil, rivastigmine, galantamine, mémantine) à partir des bases de recours aux médicaments psychotropes de l'Assurance Maladie des années 2013, 2014 et 2015, avec l'aide de la Fédération Régionale de Recherche en psychiatrie et Santé Mentale des Hauts-de-France (F2RSM).

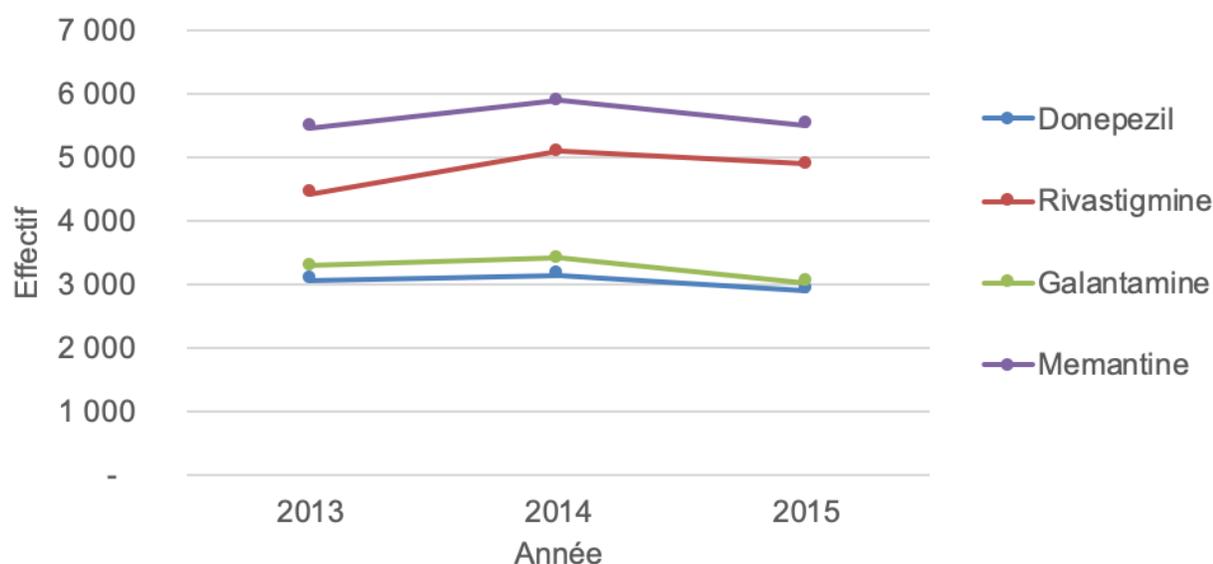
Environ 14 500 personnes avaient recours à au moins une des 4 molécules mentionnées par an sur la période, sur 4,06 millions de personnes domiciliées dans les 2 départements (Table 19). La tacrine n'était pas prescrite dans la période étudiée.

*Table 19. Nombre de personnes domiciliées dans les départements du Nord ou Pas-de-Calais ayant recouru à des molécules anti-démence*

Molécule	2013	2014	2015
Tacrine	0	0	0
Donépézil	3 080	3 154	2 921
Rivastigmine	4 447	5 103	4 892
Galantamine	3 292	3 423	3 034
Mémantine	5 482	5 894	5 517
<b>Ensemble*</b>	<b>13 584</b>	<b>15 017</b>	<b>14 232</b>

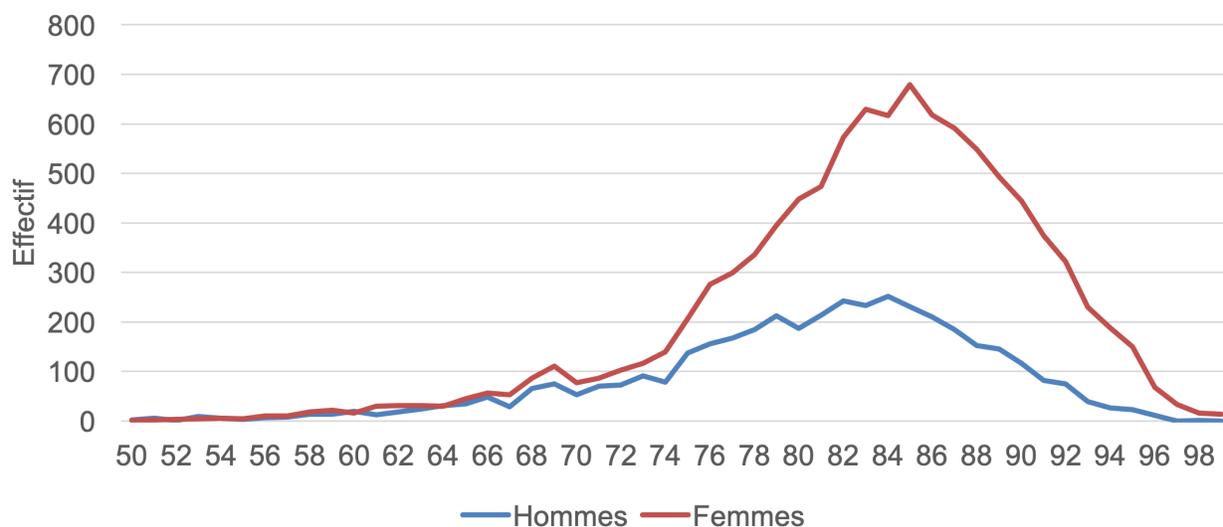
\* Certaines personnes ont pu bénéficier de plusieurs molécules au cours de l'année

Dans cette base, les principaux traitements utilisés étaient la mémantine, puis la rivastigmine, devant la galantamine et donépézil (Figure 15).

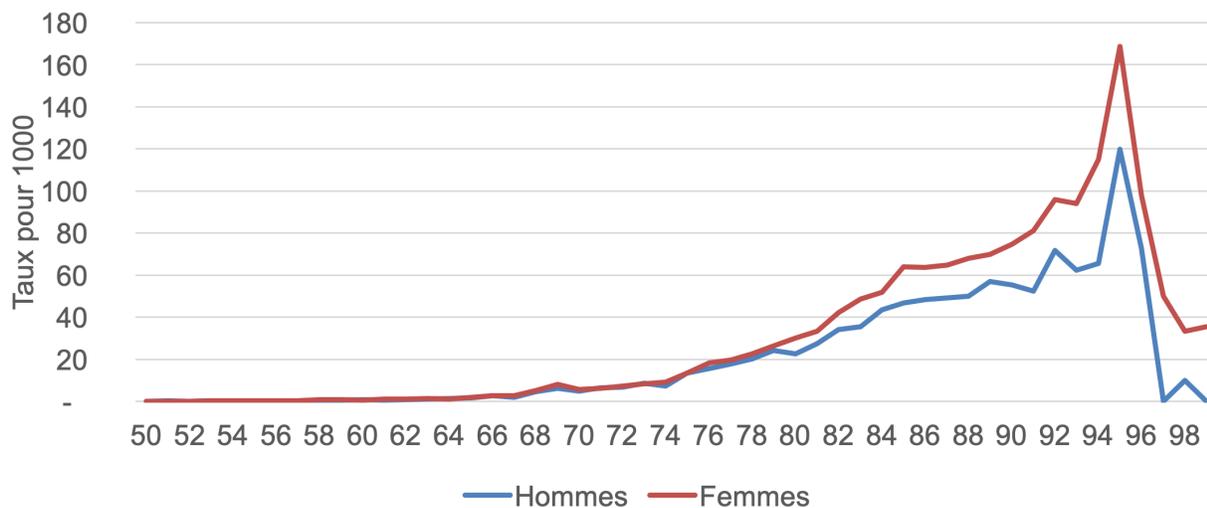


*Figure 15. Nombre de personnes domiciliées dans les départements du Nord ou du Pas-de-Calais ayant recouru à des molécules anti-démence selon l'année et la molécule*

Le pic des effectifs de recours était à 85 ans (680 femmes et 250 hommes) et le pic de taux de recours à 95 ans (170/1 000 femmes et 120/1 000 hommes), avec une utilisation plus importante chez les femmes (Figure 16, Figure 17).



**Figure 16. Nombre de personnes domiciliées dans les départements du Nord ou du Pas-de-Calais ayant recouru à des molécules anti-démence en 2015 selon âge et sexe.**



**Figure 17. Personnes ayant recouru à des molécules anti-démence en 2015 dans les départements du Nord ou du Pas-de-Calais, selon l'âge et le sexe. Taux pour 1 000 habitants.**

Sur les figures ci-dessus, les données ont été représentées à partir de 50 ans en raison de très faibles taux de recours avant cet âge.

## 4. Épidémiologie des soins des démences

La charge financière de la démence est un sujet complexe, incluant des dépenses directes et indirectes.

Le coût a été estimé à 604 milliards de dollars US à travers le monde en 2010 [583]. Il a été estimé que 18,4 milliards d'heures de soins seraient effectuées par les familles et proches non rémunérés, soit un coût supplémentaire estimé environ à 232 milliards de dollars US [41].

En France, le coût économique de la démence d'Alzheimer a été estimé à 1 300€, 1 900€ et 2 500€ par mois par patient selon l'importance légère, modérée ou sévère des symptômes [583,584]. Au total, la dépense par patient atteint de maladie d'Alzheimer sur l'ensemble de sa durée de vie serait comprise entre 210 000€ à 430 000€, avec une répartition des charges reposant essentiellement sur la sécurité sociale (45 %) et les familles (35 %) [585]. Les principaux postes de dépenses sont les coûts médicaux (9 milliards d'euros), les soins paramédicaux et aides à domicile (7 milliards d'euros), pour un total estimé à 28 milliards d'euros en 2020 [585].

Derrière ce coût économique se cachent d'autres coûts humains et familiaux avec le risque d'épuisement des aidants naturels [586–589].

## Annexe 5 : Latitude et longitude des préfectures par département

Département	INSEE	Préfecture	Population	Sous-préfectures	Latitude	Longitude
Ain	1	Bourg-en-Bresse	40 967	Belley, Gex, Nantua	46.2	5.216667
Aisne	2	Laon	25 282	Château-Thierry, Saint-Quentin, Soissons, Vervins	49.566667	3.616667
Allier	3	Moulins	19 762	Montluçon, Vichy	46.566667	3.333333
Alpes-de-Haute-Provence	4	Digne-les-Bains	16 304	Barcelonnette, Castellane, Forcalquier	44.093333	6.236388
Hautes-Alpes	5	Gap	40 225	Briançon	46.566667	3.333333
Alpes-Maritimes	6	Nice	343 895	Grasse	43.7	7.25
Ardèche	7	Privas	8 313	Largentière, Tournon-sur-Rhône	44.733333	4.6
Ardennes	8	Charleville-Mézières	48 615	Rethel, Sedan, Vouziers	49.766667	4.716667
Ariège	9	Foix	9 721	Pamiers, Saint-Girons	42.966667	1.6
Aube	10	Troyes	60 750	Bar-sur-Aube, Nogent-sur-Seine	48.3	4.083333
Aude	11	Carcassonne	45 941	Limoux, Narbonne	43.216667	2.35
Aveyron	12	Rodez	24 088	Millau, Villefranche-de-Rouergue	44.333333	2.566667
Bouches-du-Rhône	13	Marseille	858 120	Aix-en-Provence, Arles, Istres	43.3	5.4
Calvados	14	Caen	106 538	Bayeux, Lisieux, Vire Normandie	49.183333	-0.35
Cantal	15	Aurillac	26 135	Mauriac, Saint-Flour	44.916667	2.45
Charente	16	Angoulême	41 955	Cognac, Confolens	45.65	0.15
Charente-Maritime	17	La Rochelle	74 998	Jonzac, Rochefort, Saintes, Saint-Jean-d'Angély	46.166667	-1.15
Cher	18	Bourges	66 528	Saint-Amand-Montrond, Vierzon	47.083333	2.4
Corrèze	19	Tulle	14 325	Brive-la-Gaillarde, Ussel	45.266667	1.766667
Corse-du-Sud	2A	Ajaccio	68 587	Sartène	41.916667	8.733333
Haute-Corse	2B	Bastia	43 331	Calvi, Corte	42.7	9.45
Côte-d'Or	21	Dijon	153 668	Beaune, Montbard	47.316667	5.016667
Côtes-d'Armor	22	Saint-Brieuc	45 207	Dinan, Guingamp, Lannion	48.516667	-2.783333
Creuse	23	Guéret	13 342	Aubusson	46.166667	1.866667
Dordogne	24	Périgueux	30 069	Bergerac, Nontron, Sarlat-la-Canéda	45.183333	0.716667
Doubs	25	Besançon	116 690	Montbéliard, Pontarlier	47.25	6.033333

Drôme	26	Valence	62 150	Die, Nyons	44.933333	4.9
Eure	27	Évreux	49 461	Les Andelys, Bernay	49.016667	1.15
Eure-et-Loir	28	Chartres	38 728	Châteaudun, Dreux, Nogent-le-Rotrou	48.45	1.5
Finistère	29	Quimper	63 513	Brest, Châteaulin, Morlaix	48	-4.1
Gard	30	Nîmes	151 075	Alès, Le Vigan	43.833333	4.35
Haute-Garonne	31	Toulouse	466 297	Muret, Saint-Gaudens	43.6	1.433333
Gers	32	Auch	21 807	Condom, Mirande	43.65	0.583333
Gironde	33	Bordeaux	246 586	Arcachon, Blaye, Langon, Lesparre-Médoc, Libourne	44.833333	-0.566667
Hérault	34	Montpellier	275 318	Béziers, Lodève	43.6	3.883333
Ille-et-Vilaine	35	Rennes	213 454	Fougères, Redon, Saint-Malo	48.083333	-1.683333
Indre	36	Châteauroux	44 479	Le Blanc, La Châtre, Issoudun	46.816667	1.7
Indre-et-Loire	37	Tours	136 125	Chinon, Loches	47.383333	0.683333
Isère	38	Grenoble	160 779	La Tour-du-Pin, Vienne	45.166667	5.716667
Jura	39	Lons-le-Saunier	17 311	Dole, Saint-Claude	46.666667	5.55
Landes	40	Mont-de-Marsan	31 009	Dax	43.883333	-0.5
Loir-et-Cher	41	Blois	46 351	Romorantin-Lanthenay, Vendôme	47.583333	1.333333
Loire	42	Saint-Étienne	170 761	Montbrison, Roanne	45.433333	4.4
Haute-Loire	43	Le Puy-en-Velay	18 634	Brioude, Yssingeaux	45,044166	3,885833
Loire-Atlantique	44	Nantes	298 029	Châteaubriant, Saint-Nazaire	47.216667	-1.55
Loiret	45	Orléans	114 977	Montargis, Pithiviers	47.916667	1.9
Lot	46	Cahors	19 630	Figeac, Gourdon	44.433333	1.433333
Lot-et-Garonne	47	Agen	34 126	Marmande, Nérac, Villeneuve-sur-Lot	44.2	0.633333
Lozère	48	Mende	11 542	Florac-Trois-Rivières	44.516667	3.5
Maine-et-Loire	49	Angers	151 056	Cholet, Saumur, Segré-en-Anjou Bleu	47.466667	-0.55
Manche	50	Saint-Lô	19 426	Avranches, Cherbourg-en-Cotentin, Coutances	49.116667	-1.083333
Marne	51	Châlons-en-Champagne	45 002	Épernay, Reims, Vitry-le-François	48.958333	4.366667
Haute-Marne	52	Chaumont	22 674	Langres, Saint-Dizier	48.116667	5.133333
Mayenne	53	Laval	50 073	Château-Gontier, Mayenne	48.066667	-0.766667
Meurthe-et-Moselle	54	Nancy	104 321	Lunéville, Toul, Val de Brie	48.683333	6.2
Meuse	55	Bar-le-Duc	15 668	Commercy, Verdun	48.783333	5.166667
Morbihan	56	Vannes	53 036	Lorient, Pontivy	47.666667	-2.75
Moselle	57	Metz	117 619	Forbach, Sarrebourg, Sarreguemines, Thionville	49.133333	6.166667

Nièvre	58	Nevers	34 485	Château-Chinon (Ville), Clamecy, Cosne-Cours-sur-Loire	46.983333	3.166667
Nord	59	Lille	233 897	Avesnes-sur-Helpe, Cambrai, Douai, Dunkerque, Valenciennes	50.633333	3.066667
Oise	60	Beauvais	54 738	Clermont, Compiègne, Senlis	49.433333	2.083333
Orne	61	Alençon	26 028	Argentan, Mortagne-au-Perche	48.433333	0.083333
Pas-de-Calais	62	Arras	40 970	Béthune, Boulogne-sur-Mer, Calais, Lens, Montreuil, Saint-Omer	50.283333	2.783333
Puy-de-Dôme	63	Clermont-Ferrand	141 365	Ambert, Issoire, Riom, Thiers	45.783333	3.083333
Pyrénées-Atlantiques	64	Pau	77 489	Bayonne, Oloron-Sainte-Marie	43.3	-0.366667
Hautes-Pyrénées	65	Tarbes	40 900	Argelès-Gazost, Bagnères-de-Bigorre	43.233333	0.083333
Pyrénées-Orientales	66	Perpignan	120 605	Céret, Prades	42.683333	2.883333
Bas-Rhin	67	Strasbourg	276 170	Haguenau, Molsheim, Saverne, Sélestat	48.583333	7.75
Haut-Rhin	68	Colmar	68 784	Altkirch, Mulhouse, Thann	48.083333	7.366667
Rhône	69	Lyon	506 615	Villefranche-sur-Saône	45.75	4.85
Haute-Saône	70	Vesoul	15 212	Lure	47.633333	6.166667
Saône-et-Loire	71	Mâcon	33 456	Autun, Chalon-sur-Saône, Charolles, Louhans	46.3	4.833333
Sarthe	72	Le Mans	143 813	La Flèche, Mamers		48 0.2
Savoie	73	Chambéry	59 490	Albertville, Saint-Jean-de-Maurienne	45.566667	5.933333
Haute-Savoie	74	Annecy	124 401	Bonneville, Saint-Julien-en-Genevois, Thonon-les-Bains	45.9	6.116667
Paris	75	Paris	2 220 445	Paris	48.866667	2.333333
Seine-Maritime	76	Rouen	110 618	Dieppe, Le Havre	49.433333	1.083333
Seine-et-Marne	77	Melun	40 011	Fontainebleau, Meaux, Provins, Torcy	48.533333	2.666667
Yvelines	78	Versailles	85 461	Mantes-la-Jolie, Rambouillet, Saint-Germain-en-Laye	48.8	2.133333
Deux-Sèvres	79	Niort	58 311	Bressuire, Parthenay	46.316667	-0.466667
Somme	80	Amiens	132 479	Abbeville, Montdidier, Péronne	49.9	2.3
Tarn	81	Albi	49 531	Castres	43.933333	2.15
Tarn-et-Garonne	82	Montauban	58 826	Castelsarrasin	44.016667	1.35
Var	83	Toulon	165 584	Brignoles, Draguignan	43.116667	5.933333
Vaucluse	84	Avignon	92 209	Apt, Carpentras	43.95	4.816667
Vendée	85	La Roche-sur-Yon	53 162	Fontenay-le-Comte, Les Sables-d'Olonne	46.666667	-1.433333

Vienne	86	Poitiers	87 435	Châtellerault, Montmorillon	46.583333	0.333333
Haute-Vienne	87	Limoges	134 577	Bellac, Rochechouart	45.85	1.25
Vosges	88	Épinal	32 006	Neufchâteau, Saint-Dié-des-Vosges	48.183333	6.45
Yonne	89	Auxerre	34 843	Avallon, Sens	47.8	3.566667
Territoire de Belfort	90	Belfort	49 764		47.633333	6.866667
Essonne	91	Évry	53 699	Étampes, Palaiseau	48.633333	2.45
Hauts-de-Seine	92	Nanterre	93 509	Antony, Boulogne-Billancourt	48.9	2.2
Seine-Saint-Denis	93	Bobigny	50 479	Le Raincy, Saint-Denis	48.9	2.45
Val-de-Marne	94	Créteil	91 042	L'Haÿ-les-Roses, Nogent-sur-Marne	48.783333	2.466667
Val-d'Oise	95	Cergy	62 979	Argenteuil, Sarcelles, Pontoise (Chef-lieu)	49.033333	2.066667
Guadeloupe	971	Basse-Terre	10 787	Pointe-à-Pitre		
Martinique	972	Fort-de-France	83 651	Le Marin, Saint-Pierre, La Trinité		
Guyane	973	Cayenne	55 817	Saint-Laurent-du-Maroni		
La Réunion	974	Saint-Denis	144 642	Saint-Benoît, Saint-Paul, Saint-Pierre		
Mayotte	976	Mamoudzou	57 2812			

*Les latitudes et longitudes des préfectures « La Rochelle », « Moulins », « Valence », « Châteauroux » et « Laval » ont été vérifiées (homonymes). Pour la Corse sans précision (code 20), une latitude et une longitude moyennes ont été retenues entre Bastia et Ajaccio.*



**AUTEUR : Nom :** ROCHOY

**Prénom :** Michaël

**Date de Soutenance :** 09/01/2019

**Titre de la Thèse :** Recherche de facteurs associés à la maladie d'Alzheimer par réutilisation de base de données massives

**Thèse - Médecine – École Doctorale Biologie Santé de Lille – 2019**

**Discipline :** Science de la vie et de la santé

**Spécialité :** 46.04 Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication

**Mots-clés :** maladie d'Alzheimer, démence, bases de données comme sujet

### **Résumé :**

**Contexte.** Les troubles neurocognitifs sévères ou démences sont notamment définis par la CIM-10 et le DSM-5. Ils englobent un cadre nosographique large : démence d'Alzheimer, démence vasculaire, démence à corps de Lewy, dégénérescence lobaire fronto-temporale, etc. Chaque type de démence possède des critères diagnostiques propres et des facteurs de risque partiellement identifiés. Identifier les troubles cognitifs dans les grandes bases de données est une question complexe, qui doit tenir compte de l'évolution des connaissances. Notre premier objectif était de décrire l'évolution des codages de démences dans la base nationale du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) de court séjour, au fil de l'évolution des critères diagnostiques. Notre deuxième objectif était d'énumérer les principaux facteurs associés connus de maladie d'Alzheimer. Notre troisième objectif était de déterminer les facteurs associés à l'apparition d'une maladie d'Alzheimer dans la base nationale du PMSI de court séjour.

**Matériel et méthodes.** Pour le premier travail, nous avons utilisé les diagnostics principaux sur le site ScanSanté pour le PMSI de court séjour de 2007 à 2017. Pour le deuxième travail, nous avons effectué une synthèse des revues de littérature et méta-analyses en utilisant les moteurs de recherche PubMed et LiSSa. Pour le troisième travail, nous avons réalisé une étude analytique par fouille de données dans la base nationale du PMSI de court séjour chez les patients âgés de 55 ans ou plus en 2014 : nous avons sélectionné 137 variables explicatives potentielles en 2008 ; la variable à expliquer était la maladie ou démence d'Alzheimer en 2014.

**Résultats.** Notre premier travail sur l'identification des démences met en évidence une diminution des séjours hospitaliers avec pour diagnostic principal une maladie ou démence d'Alzheimer, avec un glissement vers d'autres troubles mentaux organiques ; une stabilité des séjours hospitaliers avec pour diagnostic principal une démence vasculaire mais avec une modification des sous-diagnostics (diminution des diagnostics principaux d'infarctus multiples et augmentation de tous les autres sous-types) ; une augmentation importante des séjours hospitaliers avec pour diagnostic principal une démence ou autre trouble cognitif persistant ou tardif liés à la consommation d'alcool ; une évolution homogène sur l'ensemble du territoire français. Ces résultats sont en faveur d'un codage respectueux des évolutions de la littérature. Nos deux travaux suivants sur l'identification des populations à risque permettent d'identifier plusieurs facteurs associés à la maladie ou démence d'Alzheimer, notamment l'âge, le sexe féminin, le diabète de type 2, la dépression, la dénutrition, les troubles bipolaires, psychotiques et anxieux, le faible niveau de scolarité, l'excès d'alcool, l'épilepsie, les chutes après 75 ans et l'hypertension intracrânienne. Ces facteurs associés peuvent être des facteurs de risque, des symptômes précoces, révélateurs ou précipitants.

**Conclusion.** Identifier les troubles cognitifs dans les grandes bases de données implique de bien comprendre l'évolution des codages de démence, qui semble respecter l'évolution des connaissances. L'identification des patients ayant des facteurs associés aux démences permet un repérage précoce plus ciblé, puis une bonne identification du diagnostic étiologique nécessaire à une prise en charge adaptée.

### **Composition du Jury :**

**Président :**

Monsieur le Professeur Gilles Chatellier

**Rapporteurs :**

Monsieur le Professeur Pierre Krolak-Salmon

Madame le Professeur Lamiae Grimaldi-Bensouda

**Examinatrice :**

Madame le Professeur Florence Pasquier

**Directeurs de thèse :**

Monsieur le Professeur Régis Bordet

Monsieur le Professeur Emmanuel Chazard