
La démence est-elle inévitable?

Est-ce que l'incidence de la démence augmente à mesure que nous vieillissons? Y a-t-il une diminution ou un plateau du risque? Pour répondre à ces questions, le présent article se penche sur l'épidémiologie de la démence chez les personnes très âgées et examine les causes précises de cette maladie. Les facteurs de risque importants et les mécanismes possibles de la démence sont aussi abordés.

par Chris MacKnight, M.D., M. Sc., FRCPC

Beaucoup de maladies sont liées soit à l'âge, soit au vieillissement. Une maladie liée à l'âge est une maladie qui survient généralement autour d'un âge précis (maladie de Hodgkin, polyarthrite rhumatoïde). Pour sa part, une maladie liée au vieillissement est une maladie qui survient à mesure que nous vieillissons et qui est souvent attribuée, du moins partiellement, à la dégénérescence ou à « l'usure » des cellules et des tissus de l'organisme (ostéoarthrite, athérosclérose). Nombre d'entre nous peuvent donc s'attendre à souffrir des maladies liées au vieillissement si nous vivons longtemps. Toutefois, dans quelle catégorie tombe la démence, en particulier la maladie d'Alzheimer (MA)?

La prévalence et l'incidence de la MA augmentent de façon exponentielle avec l'âge, et certaines études ont signalé une prévalence de la démence proche de 100 % chez les personnes qui ont autour de 100 ans¹ (centenaires). Cependant, la plupart de ces études épidémiologiques ont été effectuées auprès d'un très petit nombre de sujets de plus de 90 ans.

Cet article abordera brièvement les études qui se sont intéressées aux

personnes les plus âgées de la population et examinera aussi les explications données pour certaines des constatations contradictoires auxquelles elles ont donné lieu.

Épidémiologie de la démence chez les personnes les plus âgées

Les premières études épidémiologiques sur la démence ont été effectuées auprès d'un très petit nombre de sujets âgés de plus de 95 ans. Par exemple, les analyses du groupe de recherche sur la prévalence EURODEM, réalisées auprès de presque 16 000 sujets, n'avaient que 69 sujets âgés de plus de 95 ans². Lors d'une revue systématique préliminaire, on a évité aussi de tirer des conclusions au sujet des personnes très âgées, en raison de leur sous-représentation dans les 47 études évaluées³.

Par ailleurs, plusieurs grandes études épidémiologiques récentes ont signalé la prévalence de la démence chez les participants les plus âgés.

- **L'étude Kungsholmen⁴.** Les chercheurs de cette étude ont constaté une prévalence de 50 % de la démence chez les femmes et de 30 % chez les hommes âgés d'au moins 95 ans. Dans cette étude, 12 % des autres sujets présentaient une démence discutable.
- **L'Étude sur la santé et le vieillissement au Canada (ÉSVIC)⁵.** Cette étude a montré que la prévalence de la démence était de 59 %

chez les sujets âgés de 95 ans et plus et que 86 % des personnes âgées de 100 ans ou plus étaient atteintes de démence.

- **Le projet Kame⁶.** Dans cette étude, on a évalué des Américains d'origine japonaise dans l'État de Washington, et on a constaté que la prévalence de la démence augmentait constamment avec le vieillissement et, notamment, que 70 % des femmes et des hommes âgés de 95 ans et plus étaient atteints de démence.
- **Le projet MRC-ALPHA^{7,8}.** Dans cette étude effectuée à Liverpool, en Angleterre, on a constaté une prévalence de seulement 47 % de la démence chez les centenaires.
- **La méta-analyse de Ritchie et Kildea⁹.** Dans cette méta-analyse effectuée en 1995, on s'est penché sur les personnes très âgées et on a analysé des données provenant de 1 388 sujets âgés entre 90 et 94 ans et de 317 sujets âgés entre 95 et 99 ans. On a constaté que la prévalence de la démence n'augmentait pas de façon exponentielle par comparaison aux groupes de personnes moins âgées. De fait, on a découvert que l'augmentation de la prévalence de la démence se situait entre 80 et 84 ans et, qu'autour de 95 ans, la prévalence tendait à diminuer. À souligner que la prévalence de la démence entre 95 et 99 ans était de 44,8 %.

Le Dr MacKnight est professeur adjoint au Département de gériatrie de l'université Dalhousie, à Halifax (Nouvelle-Écosse).

Malheureusement, ces études transversales sont truffées de biais. La taille des échantillons était souvent petite et les taux de non-réponse, très élevés. Par exemple, l'étude Kungsholmen avait un taux de non-réponse de 40 % dans le groupe des personnes âgées d'au moins 95 ans et, dans l'ÉSVIC, les personnes très âgées étaient presque toutes résidentes d'une maison de soins infirmiers. Les sujets atteints de démence sont plus susceptibles que les autres de refuser de participer à de telles études^{10,11}. De plus, étant donné que la démence augmente la mortalité¹²⁻¹⁴, les études transversales peuvent sous-estimer le véritable impact de la maladie, à la fois par un biais de non-réponse et par la mortalité sélective.

Il faudrait donc peut-être faire des études visant spécifiquement les personnes extrêmement âgées. Cette méthode pourrait réduire le biais de non-réponse et améliorer la pertinence des examens cognitifs utilisés.

Dans un certain nombre d'études effectuées auprès de centenaires, on a évalué en détail la fonction cognitive. Le tableau 1 résume les résultats des études sur des centenaires de la population générale¹⁵⁻²³. La prévalence de la démence dans ces études se situe le plus souvent entre 30 % et 60 %. Elle est généralement plus élevée chez les femmes que chez les hommes. Lorsque les causes de la démence sont précisées, la MA se démarque comme la plus courante, avec plus de 75 % des cas en Italie, en Finlande et au Japon¹⁶⁻¹⁸. L'exception est le Danemark, où 50 % des cas de démence sont classés comme « démences vasculaires »²². De nombreuses études comportent aussi une catégorie d'atteinte cognitive – et non pas de démence. De 20 % à 30 % des cas se classent dans cette catégorie.

Certaines études effectuées auprès de centenaires comprennent des examens neuropathologiques. De fait, dans une petite série d'études évaluant

Tableau 1

Études sur des centenaires de la population générale

Lieux	Examens complets	Taux de non-réponse	Prévalence
Leiden ¹⁵	34	—	41 %
Finlande ¹⁶	185	32 %	36 % (hommes), 17 % (femmes)
Japon ¹⁷	47	6 %	70 %
Italie ¹⁸	92	60 %	70 % (hommes), 50 % (femmes)
Pays-Bas ¹⁹	15	12 %	87 % (hommes), 100 % (femmes)
Suède ²⁰	100	39 %	30 % (hommes), 16 % (femmes)
Tokyo ²⁰	218	67 %	71 % (hommes), 43 % (femmes)
Danemark ^{21,22}	207	19 %	51 %
Nouvelle-Angleterre ²³	34	21 %	64 %

des Japonais centenaires normaux du point de vue cognitif, on a constaté que 92 % d'entre eux avaient subi au moins un infarctus, mais que seulement quelques-uns présentaient des modifications associées à la MA, comme les plaques séniles ou la dégénérescence neurofibrillaire²⁴. Qui plus est, dans une petite étude française, on n'a constaté aucune

Par ailleurs, même dans les études portant sur les centenaires, il existe un taux de non-réponse significatif, et ces études ne peuvent rendre compte d'un biais de mortalité. En outre, les sondages effectués auprès de groupes d'âge particuliers, à certains moments précis, sont vulnérables aux effets de cohorte, où les constatations peuvent être attribuables à un point commun

Lorsque les causes de la démence sont précisées, la MA se démarque comme la plus courante, avec plus de 75 % des cas en Italie, en Finlande et au Japon¹⁶⁻¹⁸.

relation entre la densité des plaques séniles et le degré d'atteinte cognitive²⁵.

Plusieurs études permettent de croire que l'ampleur des modifications neuropathologiques et le degré d'atteinte cognitive ne sont que médiocrement reliés chez les personnes très âgées^{26,27}. Dans la *New England Centenarian Study*^{28,29}, les infarctus étaient courants, mais peu de sujets présentaient les critères neuropathologiques de la MA (même parmi ceux chez qui la MA avait fait l'objet d'un diagnostic clinique). Plusieurs sujets ne présentaient pas d'atteinte cognitive, malgré des anomalies neuropathologiques étendues et, inversement, plusieurs sujets qui présentaient une importante atteinte cognitive n'avaient pas d'anomalie neuropathologique.

chez les sujets de la cohorte en cause, au lieu de témoigner d'une propriété biologique du vieillissement. Les études longitudinales peuvent éviter quelques-unes de ces faiblesses en tenant compte de la mortalité et, peut-être, en comparant des cohortes multiples. Malheureusement, même ces études sont sujettes au phénomène de non-réponse, étant donné que les sujets qui abandonnent sont plus susceptibles que les autres de souffrir d'une atteinte cognitive³⁰.

Les études longitudinales qui ont donné des résultats sur les personnes très âgées montrent généralement un déclin de l'incidence de la démence chez les hommes, ce déclin se produisant ultérieurement, s'il est présent, chez les femmes³¹⁻³⁷. Toutefois, plusieurs études n'ont montré aucun déclin de l'incidence^{7,38-40}.

Lorsqu'on examine les sous-types, on constate que la plupart des études ont montré un déclin de l'incidence de la MA, en particulier chez les hommes, même lorsque l'incidence de toutes les démences continuait d'augmenter^{32,33,36,37,39,40}.

De leur côté, les chercheurs de l'étude *Cache County*³⁷ ont effectué une analyse particulièrement approfondie. Cette étude était effectuée auprès d'une population rurale dont les membres étaient mormons pour la plupart et atteints de la MA et d'autres formes de démence. Les chercheurs ont constaté une diminution de l'incidence de toutes les démences chez les femmes et les hommes très âgés (au moins 93 ans). Un examen soigneux a permis de croire que ce déclin n'était pas attribuable à un artifice méthodologique. Ces résultats peuvent s'expliquer par les aspects inhabituels de la population étudiée; par l'hétérogénéité qui fait en sorte qu'un groupe de personnes chez qui la maladie est apparue précocement disparaît, laissant un groupe « insensible »; par l'interaction des facteurs de risque vasculaires et démentiels (par exemple ceux qui sont exposés au risque le plus élevé meurent plus jeunes que les autres).

Apolipoprotéine E et démence à la fin de la vie

La présence de l'allèle 4 du gène de l'apolipoprotéine E peut accroître le risque de MA chez une personne. Toutefois, son effet en fin de vie reste controversé. Plusieurs études effectuées auprès de centaines n'ont montré aucune augmentation du risque de MA en présence de l'allèle 4 du gène de l'apolipoprotéine E^{16,17,41}, mais les résultats d'autres études sont contradictoires à ce sujet⁴². Des études ont aussi montré que l'allèle 4 pourrait ne pas affaiblir la fonction cognitive chez les personnes très âgées qui ne sont pas atteintes de démence^{42,43}, mais encore une fois les résultats d'autres études laissent penser le contraire⁴⁴.

Dans une étude finlandaise aux résultats intéressants⁴⁵, on a constaté que le statut de l'apolipoprotéine E n'entraîne pas en relation avec la démence clinique, mais plutôt avec la MA neuropathologique (c'est-à-dire que 42 % des participants qui avaient l'allèle 4 et qui n'étaient pas atteints de démence avaient une MA neuropathologique). Les chercheurs ont aussi constaté que, si la présence de l'allèle 4 permet de prédire l'apparition précoce de la démence, il y a un pic après lequel à la fois l'incidence et la prévalence de la démence diminuent, même en présence de l'allèle^{44,47}. Les chercheurs de l'étude *Adult Changes in Thought* sont arrivés à des résultats similaires⁴⁰.

Existe-t-il une démence primaire du vieillissement?

Terry et Katzman⁴⁸ soutiennent qu'il existe une démence primaire du vieillissement. Ils croient, qu'étant donné les pertes neuronales et – plus importantes encore – les pertes synaptiques continues, nous allons tous souffrir de démence tôt ou tard. Leur hypothèse avance que les êtres humains acquièrent des synapses au début de la vie, processus accéléré par l'éducation et, qu'ensuite, après l'adolescence, ils en perdent inexorablement. Les effets négatifs de cette perte de synapses ne s'observent pas avant qu'un seuil critique soit atteint, soit un seuil qui va bien au-delà de l'espérance de vie de la plupart des gens. Les gens ayant moins d'éducation ou des pertes neuronales en raison d'autres facteurs (traumatismes crâniens, abus d'alcool, hypertension) peuvent présenter à un âge précoce cette démence primaire du vieillissement.

Quoique cette hypothèse soit intéressante, il y a fort peu de données objectives pour l'étayer en ce moment. Toutefois, les études sophistiquées à l'aide de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) donnent à penser que la « connecti-

tivité » est moindre chez les sujets âgés en bonne santé que chez les sujets jeunes en bonne santé⁴⁹. L'hypothèse de Terry et Katzman est certainement une façon d'expliquer l'absence apparente de lien entre les modifications neuropathologiques et la fonction cognitive chez les patients très âgés.

Conclusions

L'article que vous venez de lire soulève plus de questions qu'il n'apporte de réponses.

- 1) Le déclin de l'incidence de la MA chez les hommes est-il une réelle constatation ou est-il causé par la fréquence d'un accident vasculaire cérébral coexistant et la difficulté d'utiliser des critères standard chez les personnes très âgées?
- 2) Comment l'absence de lien entre les résultats neuropathologiques et la démence peut-elle s'expliquer?
- 3) À quel point les examens neuropsychologiques sont-ils appropriés chez ces sujets qui ont souvent une perte auditive ou visuelle sérieuse ainsi qu'une altération fonctionnelle qui n'est pas liée à leur fonction cognitive?
- 4) L'effet de l'apolipoprotéine E disparaît-il vraiment?
- 5) Les inhibiteurs de la cholinestérase sont-ils sûrs et efficaces chez les personnes très âgées, soit un groupe qui est généralement exclu des études cliniques?
- 6) Les modifications du style de vie et la prise en charge des maladies chroniques préviennent-elles la démence même chez les patients très âgés?

Malgré la nécessité de recherches approfondies pour répondre à ces questions, les résultats de cette revue permettent au moins de conclure qu'il existe assurément une minorité non négligeable de centaines dont la fonction cognitive reste intacte. Par conséquent, est-ce que la démence est inévitable? Non.

Références :

1. Thomassen R, van Schaick HW, Blansjaar BA. « Prevalence of dementia over age 100 », *Neurology* 1998;50:283-6.
2. Hofman A, Rocca WA, Brayne C, 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.
3. Jorm AF, Korten AE, Henderson AS. « The prevalence of dementia: a quantitative integration of the literature », *Acta Psychiatr Scand* 1987; 76:465-79.
4. Von Strauss E, Viitanen M, De Ronchi D, et al. « Aging and the occurrence of dementia: findings from a population-based cohort with a large sample of nonagenarians », *Arch Neurol* 1999;56:587-92.
5. Ebly EM, Parhad IM, Hogan DB, et al. « Prevalence and types of dementia in the very old: results from the Canadian Study of Health and Aging », *Neurology* 1994;44:1593-1600.
6. Graves AB, Larson EB, Edland SD, et al. « Prevalence of dementia and its subtypes in the Japanese American population of King County, Washington State: the Kame Project », *Am J Epidemiol* 1996;144:760-71.
7. Copeland JRM, McCracken CFM, Dewey ME, et al. « Undifferentiated dementia, Alzheimer's disease and vascular dementia: age- and gender-related incidence in Liverpool: The MRC-ALPHA Study », *Br J Psychiatry* 1999; 175: 433-8.
8. Dewey ME, Copeland JRM. « Dementia in centenarians », *Int J Geriatr Psychiatry* 2001; 16:538-9.
9. Ritchie K, Kildea D. « Is senile dementia "age-related" or "ageing-related"? Evidence from meta-analysis of dementia prevalence in the oldest old », *Lancet* 1995;346:931-4.
10. Boersma F, Eefsting JA, van den Brink W, et al. « Characteristics of non-responders and the impact of non-response on prevalence estimates of dementia », *Int J Epidemiol* 1997; 26:1055-62.
11. Hill G, MacNeill I, Aylesworth R, et al. « Effects of screening errors and differential mortality on the estimation of the incidence of dementia in the Canadian Study of Health and Aging », *Int Psychogeriatr* 2001;13(suppl 1):143-6.
12. Perls TT, Morris JN, Ooi WL, et al. « The relationship between age, gender and cognitive performance in the very old: the effect of selective survival », *J Am Geriatr Soc* 1993;41:1193-1201.
13. Helmer C, et al. « Mortality with dementia: results from a French prospective community-based cohort », *Am J Epidemiol* 2001;154:642-8.
14. Andersen K, Nybo H, Gaist D, et al. « Cognitive impairment and mortality among nonagenarians: The Danish 1905 Cohort Survey », *Dement Geriatr Cogn Disord* 2002;13:156-63.
15. Heeren TJ, Lagaay AM, Hijmans W, et al. « Prevalence of dementia in the 'oldest old' of a Dutch community », *J Am Geriatr Soc* 1991; 39: 755-9.
16. Sobel E, Louhija J, Sulkava R, et al. « Lack of association of apolipoprotein E allele epsilon 4 with late-onset Alzheimer's disease among Finnish centenarians », *Neurology* 1995; 45: 903-7.
17. Asada T, Yamagata Z, Kinoshita T, et al. « Prevalence of dementia and distribution of apoE alleles in Japanese centenarians: an almost-complete survey in Yamanashi prefecture, Japan », *J Am Geriatr Soc* 1996;44:151-5.
18. Ravaglia G, et al. « Prevalence and severity of dementia among northern Italian centenarians », *Neurology* 1999;53:416-8.
19. Blansjaar BA, Thomassen R, Van Schaik HW. « Prevalence of dementia in centenarians », *Int J Geriatr Psychiatry* 2000;15:219-25.
20. Hagberg B, et al. « Cognitive functioning in centenarians: a coordinated analysis of results from three countries », *J Gerontol Psychol Sci* 2001;56B:P141-51.
21. Andersen-Ranberg K, Schroll M, Jeune B. « Healthy centenarians do not exist, but autonomous centenarians do: a population-based study of morbidity among Danish centenarians », *J Am Geriatr Soc* 2001;49:900-8.
22. Andersen-Ranberg K, Vasegaard L, Jeune B. « Dementia is not inevitable: A population-based study of Danish centenarians », *J Gerontol Psychol Sci* 2001;56B:P152-9.
23. Silver MH, Jilinskaia E, Perls TT. « Cognitive functional status of age-confirmed centenarians in a population-based study », *J Gerontol Psychol Sci* 2001;56B:P134-40.
24. Itoh Y, Yamada M, Suematsu N, et al. « An immunohistochemical study of centenarian brains: a comparison », *J Neurol Sci* 1998;157: 73-81.
25. Delaère P, He Y, Fayet G, et al. « Epsilon A4 deposits are constant in the brain of the oldest old: an immunocytochemical study of 20 French centenarians », *Neurobiol Aging* 1993; 14:191-4.
26. Gertz HJ, Xuereb JH, Huppert FA, et al. « The relationship between clinical dementia and neuropathological staging (Braak) in a very elderly community sample », *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1996;246:132-6.
27. Gold G, Bouras C, Kövari E, et al. « Clinical validity of Braak neuropathological staging in the oldest-old », *Acta Neuropathol* 2000;99:579-82.
28. Silver M, Newell K, Hyman B, et al. « Unraveling the mystery of cognitive changes in extreme old age: correlation of neuropsychological evaluation with neuropathological findings in centenarians », *Int Psychogeriatr* 1998;10: 25-42.
29. Silver MH, Newell K, Brady C, et al. « Distinguishing between neurodegenerative disease and disease-free aging: correlating neuropsychological evaluations and neuropathological studies in centenarians », *Psychosom Med* 2002;64:493-501.
30. Brayne C, Spiegelhalter DJ, Dufouil C, et al. « Estimating the true extent of cognitive decline in the old old », *J Am Geriatr Soc* 1999;47:1283-8.
31. Gao S, Hendrie HC, Hall KS, et al. « The relationship between age, sex, and the incidence of dementia and Alzheimer disease: a meta-analysis », *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:809-15.
32. Andersen K, Launer LJ, Dewey ME, et al. « Gender differences in the incidence of AD and vascular dementia: The EURODEM Studies », *Neurology* 1999;53:1992-7.
33. Fratiglioni L, et al. « Incidence of dementia and major subtypes in Europe: a collaborative study of population-based cohorts », *Neurology* 2000;54(suppl 5):S10-5.
34. Étude sur la santé et le vieillissement au Canada. « The incidence of dementia in Canada », *Neurology* 2000;55:66-73.
35. Riedel-Heller SG, Busse A, Aurich C, et al. « Incidence of dementia according to DSM-III-R and ICD-10: Results of the Leipzig Longitudinal Study of the Aged (LEILA75+), Part 2 », *Br J Psychiatry* 2001;179:255-60.
36. Ruitenbergh A, Ott A, van Swieten JC, et al. « Incidence of dementia: does gender make a difference? », *Neurobiol Aging* 2001;22:575-80.
37. Miech RA, Breitner JCS, Zandi PP, et al. « Incidence of AD may decline in the early 90s for men, later for women: The Cache County study », *Neurology* 2002;58:209-18.
38. Fichter MM, Schroppel H, Meller I. « Incidence of dementia in a Munich community sample of the oldest-old », *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1996;246:320-8.
39. Letenneur L, et al. « Incidence of dementia and Alzheimer's disease in elderly community residents of South-Western France », *Int J Epidemiol* 1994;23:1256-61.
40. Kukull WA, Higdon R, Bowen JD, et al. « Dementia and Alzheimer disease incidence: a prospective cohort study », *Arch Neurol* 2002; 59:1737-46.
41. Rebeck GW, Perls TT, West HL, et al. « Reduced apolipoprotein epsilon 4 allele frequency in the oldest old Alzheimer's patients and cognitively normal individuals », *Neurology* 1994; 44: 1513-6.
42. Juva K, Verkkoniemi A, Viramo P, et al. « Apolipoprotein E, cognitive function, and dementia in a general population aged 85 years and over », *Int Psychogeriatr* 2000; 12:379-87.
43. Salo A, Ylikoski R, Verkkoniemi A, et al. « Does apolipoprotein E influence learning and memory in the nondemented oldest old? », *Int Psychogeriatr* 2001;13:451-9.
44. Riley KP, Snowdon DA, Saunders AM, et al. « Cognitive function and apolipoprotein E in very old adults: findings from the Nun Study », *J Gerontol Soc Sci* 2000;55B:S69-75.
45. Polvikoski T, Sulkava R, Myllykangas L, et al. « Prevalence of Alzheimer's disease in very elderly people: a prospective neuropathological study », *Neurology* 2001;56:1690-6.
46. Meyer MR, Tschanz JT, Norton MC, et al. « APOE genotype predicts when—not whether—one is predisposed to develop Alzheimer disease », *Nat Genet* 1998;19:321-2.
47. Breitner JCS, Wyse BW, Anthony JC, et al. « APOE-epsilon 4 count predicts age when prevalence of AD increases, then declines: The Cache County Study », *Neurology* 1999;53: 321-31.
48. Terry R, Katzman R. « Life span and synapses: will there be a primary senile dementia? », *Neurobiol Aging* 2001;22:347-8.
49. O'Sullivan M, Jones DK, Summers PE, et al. « Evidence for cortical 'disconnection' as a mechanism of age-related cognitive decline », *Neurology* 2001;57:632-8.