

## L'épidémiologie des démences

Claudine Berr, Tasnime Akbaraly, Fati Nourashemi, Sandrine Andrieu

► **To cite this version:**

Claudine Berr, Tasnime Akbaraly, Fati Nourashemi, Sandrine Andrieu. L'épidémiologie des démences. La Presse medicale, Paris, Masson et Cie, 2007, 36 (10), pp.1431-1441. 10.1016/j.lpm.2007.04.022 . inserm-00109071

**HAL Id: inserm-00109071**

**<https://www.hal.inserm.fr/inserm-00109071>**

Submitted on 5 Oct 2007

**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.

## L'épidémiologie des démences

Claudine Berr<sup>(a)</sup>, N. Tasnime Akbaraly<sup>(a)</sup>, Fati Nourashemi<sup>(b)</sup>, Sandrine Andrieu<sup>(c)</sup>

<sup>(a)</sup> Inserm, E361, Montpellier, F-34093 France ; Université Montpellier1, Montpellier, F-34006 France;

<sup>(b)</sup> Inserm, U558, F-31073 Toulouse, France ; Univ Toulouse III, Toulouse, F-31062 France ; CHU Toulouse, Hôpital Casselardit, Service de médecine interne et gériatrie clinique, Toulouse, F-31059 France.

<sup>(c)</sup> Inserm, U558, F-31073 Toulouse, France ; Univ Toulouse III, Toulouse, F-31062 France ; CHU Toulouse, Service d'épidémiologie et de santé publique, Toulouse, F-31073 France.

### Adresse pour correspondance

Claudine Berr

Equipe E361 INSERM

39 avenue Charles Flahault

BP 34493 34093 Montpellier Cedex 5

Téléphone : 33(0) 04 99 61 46 92

Mail : berr@montp.inserm.fr

### Les points essentiels :

- La démence est un problème de santé public majeur dont le poids va être grandissant dans les 30 prochaines années.
- La prévalence augmente avec l'âge et l'incidence est un peu plus élevée chez les femmes surtout après 80 ans.
- La durée de survie des patients déments est d'environ 5 ans.
- Le mode de vie apparaît comme une pierre angulaire dans le risque de démence, l'accent étant mis sur les activités physiques, intellectuelles et sociales et sur le rôle de la nutrition.
- Il est maintenant nécessaire d'avoir des résultats issus d'études d'intervention pour savoir si une meilleure prise en charge de l'hypertension artérielle, du diabète, voire des dyslipidémies peut diminuer le risque de démence.

### Major points ( à traduire )

- Dementia is a major public health problem who will increase in the next 30 years

- Prevalence increases with age and incidence is slightly higher in women compared to men, mostly after the age of 80.
- Survival of demented patients is about 5 years
- Way of life is a corner stone for dementia risk factors, looking to activities,- physical, intellectual or social- and to nutritional habits.
- It is now time to obtain data from well conducted intervention studies to appreciate if better care for hypertension, diabetes or dyslipidemia, can decrease the dementia incidence

En 2006, la population des plus de 60 ans s'élève à 12.5 millions de personnes (<http://www.insee.fr>). A l'horizon 2050, si la baisse de la mortalité se poursuit au même rythme qu'aujourd'hui, les plus de 60 ans représenteront, avec 22.4 millions d'individus, 35.1 % de la population française. Ces chiffres sont à garder en mémoire avant de débiter cette mise au point. L'épidémiologie des démences est un vaste champ de recherches et de connaissances qui a beaucoup évolué depuis une dizaine d'années avec l'apport des études longitudinales en population et une meilleure standardisation des procédures diagnostiques. Mais ces travaux doivent s'appuyer sur des études longues et coûteuses de part la nécessité de faire une recherche active des cas de démence. En effet, alors que les démences sont fréquentes – globalement elles touchent 5% des plus de 65 ans- le diagnostic de démence n'est bien souvent pas porté même à des stades relativement sévères de la maladie. A partir des cas recherchés systématiquement en population générale, seule une démence sur deux est diagnostiquée, tous stades confondus, en France (données de l'étude PAQUID) comme dans d'autres pays (1, 2). Aux stades légers de la maladie, seul un cas sur trois est connu par le patient ou son médecin.

### **1- Prévalence et incidence des démences**

La démence pose des problèmes spécifiques de repérage et de validation des cas. La plupart des études en population ont adopté une stratégie en deux temps, avec une première étape de « screening » de la population d'étude utilisant des tests permettant de repérer les individus suspects de démence et une phase diagnostique où les personnes repérées ont un examen clinique permettant de poser un éventuel diagnostic de démence avec les outils para-cliniques nécessaires (examen neuropsychologique, imagerie, biologie...) et un contact avec un informant. De multiples tests de repérage des cas peuvent être proposés, la passation du MMSE (Mini Mental State Examination) étant choisie dans beaucoup d'études. Cette procédure en deux temps pose toujours le problème majeur de la sensibilité et de la spécificité des outils ou algorithmes utilisés pour repérer les cas suspects mais c'est celle qui est la plus couramment utilisée pour des raisons de faisabilité, d'acceptabilité et de coût. Beaucoup moins fréquemment (par exemple en Grande Bretagne ou en Italie), les fichiers des médecins généralistes sont utilisés pour repérer les cas de démence. Les problèmes diagnostiques majeurs sont la non-identification des cas de démence et les erreurs de diagnostic, ces problèmes s'accroissent pour les cas de sévérité légère à modérée. Une part de la variabilité des taux obtenus dans différentes études peut être expliquée par la part plus ou moins importante des démences modérées détectées, variable d'une étude à l'autre mais rarement bien décrite. Plus la recherche des cas est active, utilisant des outils très sensibles à la présence de troubles cognitifs encore mineurs et plus on repérera de formes légères à modérées. Une étude sans recherche active des cas comme celles réalisées à partir de fichiers médicaux conduit à ne comptabiliser que les cas pris en charge par le système de soins et plus certainement des cas sévères que des formes modérées.

La source principale de données sur la prévalence des démences en France vient de l'étude PAQUID (Personnes Agées Aquitaine ou QUID des Personnes Agées), étude de cohorte menée en population générale depuis 1989 en Gironde et Dordogne chez des sujets âgés de plus de 65 ans. La prévalence a été estimée en 1989 (3) et réévaluée en 1999 (4) sur les plus de 75 ans survivants de la cohorte initiale. Des données d'incidence ont été publiées au terme de 5 ans et 10 ans de suivi. L'étude PAQUID a inclus initialement des personnes âgées vivant à domicile et un sous échantillon de personnes âgées vivants en institution. L'essentiel des données chiffrées que nous présentons porte sur les démences toutes causes confondues, fréquemment sur la maladie d'Alzheimer (MA) (4-7). Il faut s'appuyer sur les méta-analyses réalisées dans les années 1990 et réactualisées en 2000 par le consortium EURODEM si l'on veut s'intéresser aux démences vasculaires et mixtes, les autres formes de démences étant rarement étudiées (8).

#### FIGURE 1 et TABLEAU 1

A partir d'analyses de données européennes du groupe EURODEM, le taux de prévalence des démences chez les sujets de plus de 65 ans est estimé à 6.4% (5). La prévalence augmente avec l'âge, cette augmentation est illustrée sur la figure 1. La MA représente 70 % des démences prévalentes et les autres démences sont vasculaires (DV, 10%) et mixtes (20%). Les chiffres obtenus dans l'étude PAQUID lors du recrutement des sujets en 1988-1989 sont aussi représentés dans cette figure, la prévalence en 1989 chez les plus de 75 ans étant égale à 7.7% (9). Les chiffres de prévalence de la MA en France viennent d'être revus à la hausse à l'occasion de la visite à 10 ans de cette cohorte (10). Les données présentées portent sur 1461 sujets d'âge moyen 82.6 ans avec 63.2% de femmes et 9.7% de sujets vivants en institution. A partir des 260 personnes démentes identifiées, on peut estimer la prévalence à 17.8% pour ces sujets de plus de 75 ans, 13,2 % pour les hommes et à 20,5 % pour les femmes. Cette prévalence augmente très nettement avec l'âge et est beaucoup plus marquée en institution où plus de 2/3 des sujets sont déments. Près de 80% des cas sont des maladies d'Alzheimer, 10% sont des démences vasculaires. On peut estimer qu'actuellement plus de 850000 personnes de plus de 65 ans sont atteintes de démence en France (rapport OPEPS), avec quasiment trois fois plus de femmes que d'hommes chez ces patients, les plus de 90 ans représentant 230000 cas.

Les analyses faites à partir de huit études européennes menées dans sept pays (Danemark, Espagne, Finlande, France, Grande-Bretagne, Suède, Pays-Bas) permettent de donner des chiffres pour chaque tranche d'âge, avec un taux d'incidence moyen qui augmente fortement de 2/1 000 personnes/années (PA) entre 65 et 69 ans à 70/1 000 PA après 90 ans (11).

## Tableau 2

En pratique, peu d'estimations ont été publiées en Europe selon la sévérité des cas alors que cette approche est à la fois indispensable pour comprendre les différences de taux d'une étude à l'autre mais aussi pour réaliser des études économiques et planifier la prise en charge (12). Une étude finlandaise (The Kuopio 75+ study) utilise le DSMIII-R pour définir les formes légères (prévalence 8.0%), modérées (8.3%) ou sévères (8.3%) dans une population de plus de 75 ans(13). Dans la même tranche d'âge, les taux décrits dans l'étude PAQUID avec une définition de la sévérité selon le score au MMSE sont un peu plus faibles (respectivement 4.4 % , 5.6 % et 7%)(4). Dans la Kungsholmen Project, la définition est basée sur l'échelle clinique CDR avec des taux égaux à 8.4 %, 8.4 % et 8.3 %(14) . Malgré les différences dans les critères, on peut globalement retenir que chacun de ces stades représente environ 1/3 des cas présents.

Dans une revue récente, ont été analysées les données d'incidence et de prévalence chez les plus de 85 ans publiées dans la littérature (15). Les chiffres de prévalence sont situés dans une fourchette assez large entre 15 et 40 % alors que les chiffres d'incidence varient de 60 à 100 pour 1000 PA. La discussion sur ces chiffres élevés et imprécis reste ouverte compte tenu du faible nombre de sujets inclus dans ces études et des difficultés spécifiques de diagnostic dans le grand âge. Mais cette question va devenir dominante avec l'évolution démographique et l'arrivée dans le grand âge des « Baby boomers » à partir de 2030.

Peu d'études permettent actuellement de savoir si la fréquence des démences s'est modifiée au cours du temps, l'évolution des classifications (DSM III puis III-R et IV, ICD 9 puis 10) sur les 20 dernières années et des méthodologies d'enquête différentes rendent les comparaisons difficiles. Plusieurs analyses ont été réalisées à partir des données recueillies de 1960 à 1984 à la Mayo Clinic (Rochester), elles ne sont pas en faveur de l'hypothèse d'une tendance séculaire d'augmentation globale de l'incidence mais trouvent une augmentation des taux après 85 ans (16). Dans l'étude PAQUID, à âge égal, la prévalence est plus élevée 10 ans après le début de l'étude (1998-99) qu'à la phase d'inclusion (1988- 89) (17). On ne peut exclure que cette augmentation de prévalence soit en partie expliquée par une meilleure sensibilisation au diagnostic de démence. De plus, l'information recueillie au cours des dix ans de suivi des performances cognitives permet certainement un diagnostic plus précis qu'à l'inclusion. Ainsi, l'évolution des fonctions cognitives est intégrée dans les algorithmes de repérage des cas au cours du suivi. Néanmoins il est aussi possible que cette augmentation corresponde à une réelle évolution liée soit à une augmentation de la durée de la maladie, elle-même liée à une augmentation de l'espérance de vie ou à une meilleure prise en charge des patients, soit à une augmentation réelle de l'incidence.

La dernière analyse internationale reposant sur une méthodologie de consensus entre experts (Delphi consensus) nous donne une estimation au niveau mondial du nombre de cas de démence, avec 24.3 millions de cas, et près de 4.6 millions de nouveaux cas chaque année, correspondant à un nouveau cas toutes les 7 secondes (18). Le nombre de cas attendus va doubler tous les 20 ans, plus de 80 millions de cas en 2040. Environ 60% des cas vivent dans des pays développés mais le nombre de cas va aussi augmenter très fortement en Chine, Inde et autres pays d'Asie et du Pacifique Ouest. Ces chiffres sont en accord avec ceux proposés à partir de la méta-analyse de Wimo qui de 25 millions de cas en 2000 prévoit 63 millions en 2030 et 114 M en 2050 dont 84 dans les régions les moins développées(19).

Il est particulièrement intéressant de pouvoir faire des projections telles que celles proposées par Brookmeyer sous différentes hypothèses de réduction des risques, que cette réduction soit « naturelle » ou qu'elle soit le résultat d'une intervention(20, 21). Pour réaliser ces calculs, il faut disposer de données sur l'incidence selon l'âge et sur la survie avec ou sans la maladie pour pouvoir construire des taux de prévalence par âge. Ces équations sont ensuite appliquées aux données démographiques actuelles ou aux projections, elles peuvent intégrer les effets des interventions qui pourraient changer l'incidence de la maladie ou sa mortalité. Ainsi avec cette méthode peut on moduler les projections brutes qui sont, en l'état actuel de nos connaissances, très alarmantes.

## **2 - Devenir et survie des sujets déments**

On commence maintenant à mieux connaître la durée d'évolution d'une démence - durée qui correspond au temps de survie des patients- mais les facteurs qui la déterminent ne sont pas bien compris. Une bonne estimation de cette durée est pourtant nécessaire car elle est, avec l'incidence, l'autre composante déterminante pour estimer le nombre de cas présents. Les études les plus récentes donnent des chiffres assez concordants entre 3 et 4.5 ans(22, 23). Au terme de huit années de suivi dans la cohorte PAQUID, le temps moyen de survie est égal à 4.5 ans pour des sujets déments dont l'âge moyen au début de la démence est égal à 82.3 ans. D'une façon générale, les femmes atteintes par une démence ont une survie plus longue que les hommes atteints par une démence et cette différence homme/femme est encore plus marquée lorsqu'il s'agit de la maladie d'Alzheimer. Les résultats publiés par EURODEM(24) montraient que le risque de décès est deux fois plus important pour les déments prévalents que pour les sujets non déments et la durée de survie est toujours plus faible chez les sujets déments, quel que soit l'âge.

Un élément important à considérer dans l'évolution de la maladie est l'entrée en institution et la recherche de facteurs prédictifs de cette étape a fait l'objet de nombreuses études dont les résultats sont difficilement comparables en raison de différences méthodologiques importantes liées notamment au mode de recrutement des sujets (en population générale ou hospitalière, via services d'aide à domicile ou

groupes de soutien aux aidants). Le type de facteur pris en compte diffère selon ce mode de recrutement: en population représentative, les facteurs liés à la personne aidée sont généralement étudiés mais les facteurs liés à l'entourage le sont rarement alors qu'ils apparaissent déterminants dès lors qu'ils sont pris en compte (25). Ainsi, le lien de parenté ou le fardeau ressenti par l'aidant sont des facteurs fréquemment retrouvés dans la littérature. Parmi les facteurs liés à la personne aidée, on retrouve l'âge, le fait de vivre seul, le statut marital, une santé perçue diminuée, des incapacités pour les actes de la vie quotidienne, de moins bonnes performances cognitives, la présence de pathologies sévères, le recours à des soins médicaux et la prise de traitements (26). Parmi les facteurs liés à l'aide, on retrouve que le recours à des services professionnels ou à un système d'hébergement temporaire majore le risque d'entrée en institution, pouvant témoigner d'un recours trop tardif à l'aide ou de l'efficacité de ce recours détectant des situations à risque et conduisant à un placement qui sera fait dans de bonnes conditions. Les troubles mentaux sont toujours liés à l'entrée en institution (qu'il s'agisse de troubles cognitifs ou de troubles du comportement) alors que l'incapacité physique est un facteur plus discuté, surtout dans des populations de personnes démentes (27). En revanche, d'autres caractéristiques telles que le sexe, le niveau de revenu et le lieu de vie (urbain/rural) ne semblent pas systématiquement associés au placement.

### **3- Quels facteurs de risque ou de protection dans les démences et la maladie d'Alzheimer ?**

La majorité des travaux sur les facteurs associés à la survenue d'une démence porte sur la MA, les quelques travaux sur les démences vasculaires sont centrés autour des facteurs de risque vasculaires. Nous nous limiterons aux travaux sur les démences toutes causes confondues et aux travaux spécifiques de la MA.

La recherche de facteurs de risque modifiables est un des enjeux majeurs de la recherche épidémiologique étiologique dans la MA. Elle est actuellement dominée par des travaux sur les facteurs de risque vasculaires avec une montée en puissance des études sur la nutrition, une bonne part de ces facteurs pouvant se rattacher à des modes de vie. Mais d'autres voies méritent d'être explorées comme la place des antécédents médicaux ou les expositions à certains facteurs environnementaux. La MA est une maladie du sujet âgé mais on commence à s'intéresser non pas aux caractéristiques des sujets dans les années précédant le diagnostic mais plus globalement à la vie entière du sujet en particulier la période « midlife », qui se situe vers 40-50 ans (28). Les facteurs pouvant conduire à des maladies chroniques à des âges avancés peuvent avoir leur origine à des périodes précoces de la vie et se cumuler tout au long de celle-ci(29). Ces facteurs peuvent aussi avoir des effets différents selon les périodes de la vie comme le suggèrent certains résultats sur l'hypertension artérielle.

#### **3-1 Age, sexe et caractéristiques sociodémographiques**



L'âge est le premier facteur de risque de démence et de MA comme nous l'avons déjà illustré avec les données de prévalence et d'incidence. C'est à partir de données de prévalence ( cf. figure 1) qu'une plus grande fréquence de la démence est décrite chez les femmes mais cette observation peut à la fois être liée à une durée de la maladie plus longue chez les femmes ou à la plus forte fréquence de facteurs de risque chez les femmes (par exemple un bas niveau d'éducation), facteurs qui sont alors des facteurs de confusion dans l'association MA-sexe. Cette différence entre les deux sexes n'est pas retrouvée de manière unanime dans les études d'incidence mais deux méta-analyses (30, 31) ont montré une incidence plus élevée chez les femmes. Ce résultat est à moduler selon l'âge des sujets. Ainsi dans l'étude PAQUID, l'incidence plus élevée chez les femmes n'est observée qu'après 80 ans(32).

Les premières observations d'une association entre bas niveau d'éducation et risque de démence ont d'abord été interprétées comme étant le reflet d'un biais de diagnostic, les sujets avec un bas niveau d'étude étant ceux qui avaient de moins bons résultats aux tests neuropsychologiques et étaient plus facilement repérés. Mais les relations entre niveau d'éducation et MA ne peuvent se limiter à cette interprétation. A l'inverse, les sujets ayant un haut niveau d'étude ont un risque moindre de démence ou aurait un début plus tardif des troubles, le haut niveau d'éducation correspondant alors à une plus grande réserve cérébrale permettant au sujet d'utiliser, par exemple, plus de stratégies dans les fonctions de reconnaissance(33). Il ne faut pas non plus oublier que le niveau d'éducation est aussi un indicateur socio-économique mais des études tendent à démontrer un effet de l'éducation indépendant de celui de la catégorie socioprofessionnelle(34) ou des revenus(35), cet effet étant plus marqué chez les femmes. Des travaux plus récents viennent de montrer que le niveau socio-économique en début de vie affecte le niveau des fonctions cognitives à un âge avancé mais pas celui de MA(36). On ne dispose pas encore d'analyses «vie entière» permettant de bien appréhender la place dans le vieillissement cérébral des inégalités sociales avec des marqueurs performants.

Différents facteurs, dont le point commun est qu'ils sont très liés au mode de vie, apparaissent comme des facteurs protecteurs vis à vis de la survenue d'une démence. Ainsi, la diversité et l'intensité des activités intellectuelles au cours de la vie sont réduites chez les sujets présentant une MA(37). Cette «inactivité» peut être présentée comme un facteur de risque potentiel de MA mais aussi comme le reflet de signes cliniques très précoces de la maladie, plusieurs décades avant l'installation des symptômes. Une revue de 15 études longitudinales en Europe et aux Etats-Unis(28) nous permet de faire le point sur la place des activités et contacts sociaux et il apparaît en fait difficile de conceptualiser et de quantifier activités sociales et réseau social, la multiplicité des outils rendant difficile la comparaison des résultats. Globalement, on retiendra un effet favorable pour activités intellectuelles ou non (avec des différences selon le type ou l'intensité de ces activités), les contacts sociaux et le statut marital (favorable pour les individus mariés). L'activité physique-appréciée avec des questionnaires évaluant le nombre, la fréquence

ou la durée des activités(38) ou simplement le temps de marche(39)- représente un domaine important, qui pourrait être traité également avec les facteurs vasculaires. Tous les travaux récents sur activités physiques, démences et MA convergent pour montrer un effet bénéfique de l'activité physique investiguée en moyenne 5-6 ans avant le diagnostic. Un premier essai randomisé d'intervention dans la MA a montré une amélioration de la qualité de vie et de la mobilité des patients au terme de 3 mois d'intervention auprès des patients et de leur aidant, un bénéfice étant retrouvé après 2 ans de suivi(40).

Enfin, parler de mode de vie sans parler des consommations de tabac et d'alcool serait une vision incomplète. Les données sur le tabac, facteur de protection reconnu dans la maladie de Parkinson et présenté comme tel dans la MA dans quelques études cas-témoins, apparaissent plutôt dans les études prospectives comme un facteur de risque de MA (41). Pour l'alcool, c'est à partir des travaux de PAQUID sur le caractère protecteur d'une consommation modérée de vin(42) que se sont développés de multiples travaux qui, globalement, montrent un effet plutôt protecteur d'une consommation modérée d'alcool, et non pas spécifiquement de vin dans le risque de MA(43). Une des explications avancées pour expliquer ces observations est que cette consommation modérée serait associée à un mode de vie protecteur, à une diminution du risque cardiovasculaire, à une action directe de l'alcool sur le métabolisme de l'acétylcholine ou, plus spécifiquement pour le vin à un rôle protecteur de composés flavonoïdes.

### 3-2 Facteurs de risque vasculaire et maladies cardiovasculaires

Dans la cohorte Honolulu-Asia aging Study, une augmentation de la pression artérielle systolique (PAS  $\geq$  160 mmHg) en « midlife » est associée à un plus faible poids cérébral et plus de plaques séniles dans le néocortex et l'hippocampe, alors qu'une augmentation de la pression artérielle diastolique (PAD  $\geq$  95 mmHg) est associée à un plus grand nombre de dégénérescences neurofibrillaires dans l'hippocampe(44). Ces résultats sont en accord avec la littérature qui montre une association entre TA élevée et démence incidente ou déclin des fonctions cognitives (45, 46). Selon la période de la vie considérée, les effets ne sont pas les mêmes. Quasiment toutes les études rapportent une association entre PA élevée mesurée 20 à 30 ans avant l'évaluation cognitive et survenue d'une démence, avec un risque plus élevé chez les sujets non traités. En revanche, pour les études où la PA est estimée en « late life », les résultats sont contradictoires.

Le premier essai randomisé avec un antihypertenseur (nitrendipine), l'étude Syst-Eur, avait montré une diminution de l'incidence des démences chez des sujets âgés avec HTA systolique isolée(47). Chez des sujets âgés de l'étude PROGRESS avec des antécédents d'AVC ou d'AIT, une réduction significative du risque de déclin cognitif mais pas de démence est observée chez les sujets traités (perindopril ou indapamide) (48). Dans l'étude SCOPE qui propose un traitement par candesartan chez des sujets âgés avec une HTA modérée, on n'observe pas d'effet significatif sur le score MMSE ou son

évolution(49). Les résultats de ces études randomisées avec des protocoles dont l'objectif principal n'était pas d'étudier l'effet sur la survenue d'une démence ou d'un déclin cognitif sont encore trop limités. Le bénéfice d'un traitement antihypertenseur est indéniable pour les maladies cardiovasculaires et les AVC mais pour la cognition il pourrait dépendre de l'âge du sujet et du type de traitement.

Le cholestérol est un composant important du cerveau et de nombreux travaux soutiennent l'hypothèse d'un rôle important du cholestérol dans la formation des plaques amyloïdes (50). Les études sur niveaux de cholestérol, déclin des fonctions cognitives et démences sont très contradictoires (51). De nombreux facteurs expliquent cette hétérogénéité: la période de dosage dans la vie, le nombre de dosages, la nutrition, les traitements et la susceptibilité génétique. Comme pour l'HTA, ce serait plutôt les niveaux élevés de cholestérol en «midlife» qui seraient le plus associés à une augmentation du risque de MA. Les espoirs soulevés par les premiers résultats d'études cas-témoins montrant une diminution du risque de MA chez les sujets traités par statines n'ont pas été confirmés par les résultats de grandes études longitudinales (52-54). Les résultats de 3 études randomisées (55-57) se sont avérés négatifs..

L'incidence des démences apparaît plus élevée chez les sujets présentant un diabète de type II. Cette augmentation de risque avec des risques relatifs compris entre 1.5 et 2 est retrouvée tant pour la MA que pour les démences vasculaires(58). Une étude en IRM vient de montrer une association entre diabète de type II et atrophie hippocampique indépendamment de la pathologie vasculaire(59). Un effet bénéfique du traitement anti-diabétique sur l'évolution des fonctions cognitives a été mis en évidence chez des sujets de plus de 60 ans suivis 2 ans (60). Aucun résultat d'essai randomisé n'est disponible pour tester cette hypothèse.

Ce n'est que depuis peu que l'on s'intéresse à la place des pathologies cardiovasculaires dans le risque de démence, avec la mise en évidence d'une augmentation du risque s'il existe des antécédents d'insuffisance cardiaque, de maladies coronariennes, de fibrillation auriculaire ou d'AVC (61, 62).

### 3.3 Nutrition

Plusieurs études épidémiologiques de cohorte (PAQUID (63, 64), EVA(65, 66), Rotterdam Study (67), Chicago Health and Aging Study (68)) ont trouvé une relation entre anti-oxydants et moindre risque de démence ou de déclin cognitif avec quelques discordances. Les résultats sont néanmoins en faveur d'un rôle potentiellement protecteur de la vitamine E plus que de la vitamine C, mais aussi des caroténoïdes et du sélénium. Les études d'observation sur les suppléments en vitamines A, E ou C ou en oligo-éléments (Zinc, Sélénium) sont beaucoup plus contradictoires et comportent des biais importants d'indication et de sélection des populations. Les résultats des essais randomisés chez le sujet âgé sain ou avec une MA ou un MCI ne sont pas encore suffisamment convaincants pour préconiser la prise d'antioxydants en prévention du vieillissement cérébral.

Des études épidémiologiques ont montré que les hauts niveaux d'homocystéine circulants sont associés à l'augmentation du risque de démences vasculaires et de type Alzheimer(69, 70). Une association positive a été montrée entre les folates plasmatiques et la vitamine B12 et les fonctions cognitives(71-73). Une amélioration des performances cognitives a également été observée après supplémentation de folates et de vitamines B12(71), toutefois ce résultat n'est pas retrouvé systématiquement par toutes les études(74) et nous n'avons pas encore les résultats des études d'intervention qui sont en cours.

L'effet protecteur de la consommation de poisson sur le risque de démence est décrit chez des sujets âgés dans la Rotterdam Study (75, 76), dans l'étude PAQUID (77) et dans l'étude CHAP(78, 79). Cet effet protecteur peut être expliqué par les apports en acides gras omega 3 du poisson, le taux de ces acides gras étant lui même associé à un déclin des fonctions cognitives (80). L'analyse épidémiologique des relations entre consommation de nutriments et déclin cognitif est complexe et il est très peu probable qu'un seul composé joue un rôle majeur. L'intérêt pour le régime méditerranéen vient de travaux convergents montrant une diminution du risque de maladies cardiovasculaires et de la mortalité avec une alimentation favorisant des apports élevés en légumes, fruits, céréales et graisses insaturées (huile d'olive), modérément élevés en poisson, des apports modérés en produits laitiers, faibles en viandes et volailles associée à une consommation modérée de vin. Ainsi, une publication dans une population New-Yorkaise vient de montrer que chez des individus ayant un régime proche du régime méditerranéen, le risque de MA est significativement diminué (81). Cette observation est en accord avec une part des résultats obtenus pour les micro ou macro- nutriments et souligne la nécessité de considérer les interactions entre ces différents composés.

### 3-4 Autres facteurs

#### 3-4-1 Expositions professionnelles et environnementales à des agents physiques et chimiques

A partir de données de neurotoxicité avec des expositions à fortes doses, on suspecte des relations entre différents domaines d'activité professionnelle et maladies neurodégénératives (MA, maladie de Parkinson, SLA). Mais, en pratique, la littérature n'apporte que relativement peu d'informations sur les relations entre expositions professionnelles et risque de MA. Différents facteurs ont été retrouvés associés au risque de démence ou de MA: les expositions aux champs magnétiques correspondant à certains métiers de l'électricité, du téléphone, des transports(82-86), les solvants (87, 88) mais les études négatives sont nombreuses dans ces deux domaines. Pour les expositions aux pesticides, des effets modérés sur la cognition ont été décrits en transversal avec les fonctions cognitives(89) et chez les hommes de l'étude PAQUID avec la MA(90). Pour les expositions aux métaux lourds et à l'aluminium, les études sont globalement négatives(91-96). Les effets sanitaires de l'aluminium hydrique sur le fonctionnement

cognitif ou la présence d'une démence, ont été décrits en population générale ou sur des cas hospitaliers. Les études dont la méthodologie est la moins critiquable sont en faveur d'une augmentation du risque de démence ou de MA(97, 98), risque estimé entre 1,5 et 2,5 pour une concentration hydrique d'aluminium supérieure à 100 ou 110 mg/l. Le problème de fond de ces résultats reste celui de la plausibilité de l'hypothèse biologique: l'eau ne représente que 5 à 10% des apports dans l'organisme humain même si la biodisponibilité de l'aluminium apportée par l'eau de boisson est supérieure à celle de l'aluminium apportée par les aliments, (expertise Evaluation des risques sanitaires liés à l'exposition de la population française à l'aluminium <http://www.invs.sante.fr/publications/default.htm>).

L'intérêt récent pour le mercure dont les sources humaines sont la consommation de poisson, les amalgames dentaires et les vaccins ne peut être correctement documenté avec les données actuelles(99, 100).

#### 3-4-2 Les traitements hormonaux de la ménopause

Malgré la forte plausibilité biologique d'un rôle neuroprotecteur des oestrogènes, la majorité des essais thérapeutiques n'a pas permis d'établir que le traitement hormonal substitutif de la ménopause (THM) pouvait améliorer de façon significative une maladie d'Alzheimer déjà déclarée (101, 102). Les études épidémiologiques longitudinales suggèrent une réduction de 29 à 44% du risque de développer la MA chez les femmes traitées(103, 104). Mais, les résultats récents de l'étude randomisée américaine «Women's Health Initiative Memory Study» sur des femmes post-ménopausées (105-107) indiquent une augmentation du risque de démence ou de déclin des fonctions cognitives chez les femmes traitées par oestrogènes avec ou sans progestatifs. Tant la population d'étude (femmes à risque cardiovasculaire, de plus de 65 ans au début du traitement) que le type de THM (Premarin + medroxyprogestérone par voie orale) limitent l'extrapolation de ces résultats. Les prescriptions en France privilégient d'autres formes d'oestrogènes et de progestatifs. Mais il n'est pas légitime de considérer aujourd'hui que la prise d'un THM puisse avoir un rôle protecteur dans les démences et la MA. L'analyse de la littérature n'incite pas à proposer la prescription de THM pour la prévention de la maladie d'Alzheimer.

## Références

1. Kurz X, Scuvee-Moreau J, Salmon E, Pepin JL, Ventura M, Dresse A. [Dementia in Belgium: prevalence in aged patients consulting in general practice]. *Rev Med Liege* 2001;56(12):835-9.
2. Tyas SL, Tate RB, Wooldrage K, Manfreda J, Strain LA. Estimating the incidence of dementia: the impact of adjusting for subject attrition using health care utilization data. *Ann Epidemiol* 2006;16(6):477-84.
3. Letenneur L, Dequae L, Jacqmin H, Nuissier J, Decamps A, Barberger-Gateau P, et al. Prevalence de la demence en Gironde (France). *Rev Epidemiol Sante Publique* 1993;41(2):139-45.
4. Ramarosan H, Helmer C, Barberger-Gateau P, Letenneur L, Dartigues JF. Prévalence de la démence et de la maladie d'Alzheimer chez les personnes de 75 ans et plus: données réactualisées de la cohorte Paquid. *Rev Neurol (Paris)* 2003;159(4):405-11.
5. Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L, Andersen K, Di Carlo A, Breteler MM, et al. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. *Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. Neurology* 2000;54(11 Suppl 5):S4-9.
6. Fitzpatrick AL, Kuller LH, Ives DG, Lopez OL, Jagust W, Breitner JC, et al. Incidence and prevalence of dementia in the Cardiovascular Health Study. *J Am Geriatr Soc* 2004;52(2):195-204.
7. De Ronchi D, Berardi D, Menchetti M, Ferrari G, Serretti A, Dalmonte E, et al. Occurrence of cognitive impairment and dementia after the age of 60: a population-based study from Northern Italy. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2005;19(2-3):97-105.
8. Knopman DS, Petersen RC, Cha RH, Edland SD, Rocca WA. Incidence and causes of nondegenerative nonvascular dementia: a population-based study. *Arch Neurol* 2006;63(2):218-21.
9. 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(2):139-45.
10. Ramarosan H, Helmer C, Barberger-Gateau P, Letenneur L, Dartigues JF. [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(4):405-11.
11. Fratiglioni L, Launer LJ, Andersen K, Breteler MM, Copeland JR, Dartigues JF, et al. Incidence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. *Neurology* 2000;54(11):S10-S15.
12. Berr C, Wancata J, Ritchie K. Prevalence of dementia in the elderly in Europe. *Eur Neuropsychopharmacology* 2005;15(4):463-471.
13. Rahkonen T, Eloniemi-Sulkava U, Rissanen S, Vatanen A, Viramo P, Sulkava R. Dementia with Lewy bodies according to the consensus criteria in a general population aged 75 years or older. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74(6):720-4.
14. Von Strauss E, Viitanen M, DeRonchi D, Winblad B, Fratiglioni L. Aging and the occurrence of dementia - Findings from a population- based cohort with a large sample of nonagenarians. *Arch Neurol* 1999;56(5):587-592.
15. Ankri J, Poupard M. [Prevalence and incidence of dementia among the very old. Review of the literature]. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2003;51(3):349-60.
16. Rocca WA, Cha RH, Waring SC, Kokmen E. Incidence of dementia and Alzheimer's disease: a reanalysis of data from Rochester, Minnesota, 1975-1984. *Am J Epidemiol* 1998;148(1):51-62.
17. Helmer C, Pasquier F, Dartigues JF. [Epidemiology of Alzheimer disease and related disorders]. *Med Sci (Paris)* 2006;22(3):288-96.
18. Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet* 2005;366(9503):2112-7.
19. Wimo A, Winblad B, Aguero-Torres H, von Strauss E. The magnitude of dementia occurrence in the world. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2003;17(2):63-7.

20. Brookmeyer R, Gray S, Kawas C. Projections of Alzheimer's disease in the United States and the public health impact of delaying disease onset. *Am J Public Health* 1998;88(9):1337-1342.
21. Brookmeyer R, Gray S. Methods for projecting the incidence and prevalence of chronic diseases in ageing populations: application to Alzheimer's disease. *Stat Med* 2000;19(11-12):1481-1493.
22. Wolfson C, Wolfson DB, Asgharian M, M'LAN CE, Ostbye T, Rockwood K, et al. A reevaluation of the duration of survival after the onset of dementia. *N.Engl.J Med* 2001;344(15):1111-1116.
23. Helmer C, Joly P, Letenneur L, Commenges D, Dartigues JF. Mortality with dementia: Results from a French prospective community- based cohort. *Amer J Epidemiol* 2001;154(7):642-648.
24. 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. *Neurology* 2000;54(11):S16-S20.
25. Yaffe K, Fox P, Newcomer R, Sands L, Lindquist K, Dane K, et al. Patient and caregiver characteristics and nursing home placement in patients with dementia. *Jama* 2002;287(16):2090-7.
26. Severson MA, Smith GE, Tangalos EG, Petersen RC, Kokmen E, Ivnik RJ, et al. Patterns and predictors of institutionalization in community-based dementia patients. *J Am Geriatr Soc* 1994;42(2):181-5.
27. Knopman D, Kitto J, Deinard S, Heiring J. Longitudinal study of death and institutionalization in patients with primary degenerative dementia. *J Am Geriatr Soc* 1988;36(2):108-112.
28. Fratiglioni L, Paillard Borg S, Winblad B. An active and socially integrated lifestyle in late life might protect against dementia. *Lancet. Neurology*. 2004;3(6):343-353.
29. Whalley LJ, Dick FD, McNeill G. A life-course approach to the aetiology of late-onset dementias. *Lancet Neurol* 2006;5(1):87-96.
30. Launer LJ, Andersen K, Dewey ME, Letenneur L, Ott A, Amaducci LA, et al. Rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease: results from EURODEM pooled analyses. EURODEM Incidence Research Group and Work Groups. *European Studies of Dementia. Neurology* 1999;52(1):78-84.
31. Gao S, Hendrie HC, Hall KS, Hui S. The relationships between age, sex, and the incidence of dementia and Alzheimer disease: a meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55(9):809-15.
32. 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(2):177-83.
33. Letenneur L, Launer LJ, Andersen K, Dewey ME, Ott A, Copeland JR, et al. Education and the risk for Alzheimer's disease: sex makes a difference. EURODEM pooled analyses. EURODEM Incidence Research Group. *Am. J. Epidemiol.* 2000;151(11):1064-1071.
34. Richards M, Shipley B, Fuhrer R, Wadsworth ME. Cognitive ability in childhood and cognitive decline in mid-life: longitudinal birth cohort study. *Bmj* 2004;328(7439):552.
35. Evans DA, Hebert LE, Beckett LA, Scherr PA, Albert MS, Chown MJ, et al. Education and other measures of socioeconomic status and risk of incident Alzheimer disease in a defined population of older persons. *Arch Neurol* 1997;54(11):1399-405.
36. Wilson RS, Scherr PA, Hoganson G, Bienias JL, Evans DA, Bennett DA. Early life socioeconomic status and late life risk of Alzheimer's disease. *Neuroepidemiology* 2005;25(1):8-14 Epu.
37. Wilson RS, Mendes De Leon CF, Barnes LL, Schneider JA, Bienias JL, Evans DA, et al. Participation in cognitively stimulating activities and risk of incident Alzheimer disease. *Jama*. 2002;287(6):742-748.
38. Larson EB, Wang LI, Bowen J, McCormick WC, Teri L, Crane P, et al. Exercise is associated with reduced risk for incident dementia among persons 65 years of age and older. *Ann. Intern. Med.* 2006;144(2):73-81.
39. Abbott RD, White LR, Ross GW, Masaki KH, Curb JD, Petrovitch H. Walking and dementia in physically capable elderly men. *Jama* 2004;292(12):1447-1453.

40. Teri L, Gibbons LE, McCurry SM, Logsdon RG, Buchner DM, Barlow WE, et al. Exercise plus behavioral management in patients with Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *Jama* 2003;290(15):2015-22.
41. Juan D, Zhou DH, Li J, Wang JY, Gao C, Chen M. A 2-year follow-up study of cigarette smoking and risk of dementia. *Eur. J. Neurol.* 2004;11(4):277-282.
42. Lemeshow S, Letenneur L, Dartigues JF, Lafont S, Orgogozo JM, Commenges D. Illustration of analysis taking into account complex survey considerations: the association between wine consumption and dementia in the PAQUID study. *Personnes Ages Quid. Am. J. Epidemiol.* 1998;148(3):298-306.
43. Letenneur L, Larrieu S, Barberger-gateau P. Alcohol and tobacco consumption as risk factors of dementia: a review of epidemiological studies. *Biomed. Pharmacother.* 2004;58(2):95-99.
44. Petrovitch H, White LR, Izmirlian G, Ross GW, Havlik RJ, Markesbery W, et al. Midlife blood pressure and neuritic plaques, neurofibrillary tangles, and brain weight at death: the HAAS. *Neurobiol Aging* 2000;21(1):57-62.
45. Tzourio C, Dufouil C, Ducimetiere P, Alperovitch A. Cognitive decline in individuals with high blood pressure: a longitudinal study in the elderly. EVA Study Group. *Epidemiology of Vascular Aging. Neurology* 1999;53(9):1948-1952.
46. Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L. The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. *Lancet. Neurol.* 2005;4(8):487-499.
47. Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Birkenhager WH, Babarskiene MR, et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 1998;352(9137):1347-1351.
48. Tzourio C, Anderson C, Chapman N, Woodward M, Neal B, Macmahon S, et al. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch. Intern. Med.* 2003;163(9):1069-1075.
49. Lithell H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J. Hypertens.* 2003;21(5):875-886.
50. Sambamurti K, Granholm AC, Kindy MS, Bhat NR, Greig NH, Lahiri DK, et al. Cholesterol and Alzheimer's disease: clinical and experimental models suggest interactions of different genetic, dietary and environmental risk factors. *Curr. Drug. Targets.* 2004;5(6):517-528.
51. Shobab LA, Hsiung GY, Feldman HH. Cholesterol in Alzheimer's disease. *Lancet. Neurol.* 2005;4(12):841-852.
52. Zandi PP, Sparks DL, Khachaturian AS, Tschanz J, Norton M, Steinberg M, et al. Do statins reduce risk of incident dementia and Alzheimer disease? The Cache County Study. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2005;62(2):217-224.
53. Rea TD, Breitner JC, Psaty BM, Fitzpatrick AL, Lopez OL, Newman AB, et al. Statin use and the risk of incident dementia: the Cardiovascular Health Study. *Arch Neurol* 2005;62(7):1047-51.
54. Li G, Higdon R, Kukull WA, Peskind E, Van Valen Moore K, Tsuang D, et al. Statin therapy and risk of dementia in the elderly: a community-based prospective cohort study. *Neurology* 2004;63(9):1624-8.
55. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360(9346):1623-30.
56. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360(9326):7-22.
57. Sparks DL, Sabbagh MN, Connor DJ, Lopez J, Launer LJ, Browne P, et al. Atorvastatin for the treatment of mild to moderate Alzheimer disease: preliminary results. *Arch Neurol* 2005;62(5):753-7.
58. Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, Brayne C, Scheltens P. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet. Neurol.* 2006;5(1):64-74.



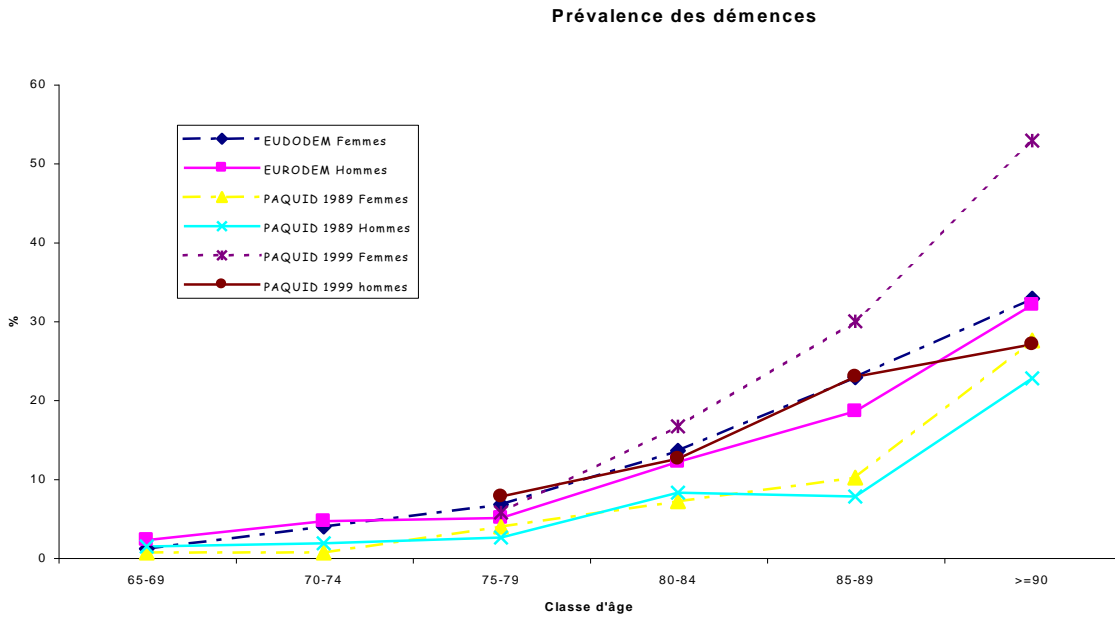
59. den Heijer T, Vermeer SE, van Dijk EJ, Prins ND, Koudstaal PJ, Hofman A, et al. Type 2 diabetes and atrophy of medial temporal lobe structures on brain MRI. *Diabetologia* 2003;46(12):1604-10.
60. Wu JH, Haan MN, Liang J, Ghosh D, Gonzalez HM, Herman WH. Impact of antidiabetic medications on physical and cognitive functioning of older Mexican Americans with diabetes mellitus: a population-based cohort study. *Ann Epidemiol* 2003;13(5):369-76.
61. Honig LS, Tang MX, Albert S, Costa R, Luchsinger J, Manly J, et al. Stroke and the risk of Alzheimer disease. *Arch. Neurol.* 2003;60(12):1707-1712.
62. Luchsinger JA, Mayeux R. Cardiovascular risk factors and Alzheimer's disease. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2004;6(4):261-266.
63. 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(12):1555-1561.
64. Commenges D, Scotet V, Renaud S, Jacqmin-gadda H, Barberger-gateau P, Dartigues JF. Intake of flavonoids and risk of dementia. *Eur. J. Epidemiol.* 2000;16(4):357-363.
65. Berr C, Balansard B, Arnaud J, Roussel AM, Alperovitch A. Cognitive decline is associated with systemic oxidative stress: the EVA study. *Etude du Vieillissement Arteriel. J Am Geriatr Soc* 2000;48(10):1285-91.
66. Berr C, Richard MJ, Gourlet V, Garrel C, Favier A. Enzymatic antioxidant balance and cognitive decline in aging--the EVA study. *Eur. J. Epidemiol.* 2004;19(2):133-138.
67. Engelhart MJ, Geerlings MI, Ruitenberg A, Van Swieten JC, Hofman A, Witteman JC, et al. Dietary intake of antioxidants and risk of Alzheimer disease. *Jama.* 2002;287(24):3223-3229.
68. Morris MC, Evans DA, Bienias JL, Tangney CC, Bennett DA, Aggarwal N, et al. Dietary intake of antioxidant nutrients and the risk of incident Alzheimer disease in a biracial community study. *Jama* 2002;287(24):3230-3237.
69. Quadri P, Fragiaco C, Pezzati R, Zanda E, Tettamanti M, Lucca U. Homocysteine and B vitamins in mild cognitive impairment and dementia. *Clin Chem Lab Med* 2005;43(10):1096-100.
70. Ravaglia G, Forti P, Maioli F, Martelli M, Servadei L, Brunetti N, et al. Homocysteine and folate as risk factors for dementia and Alzheimer disease. *Am J Clin Nutr* 2005;82(3):636-43.
71. Kado DM, Karlamangla AS, Huang MH, Troen A, Rowe JW, Selhub J, et al. Homocysteine versus the vitamins folate, B6, and B12 as predictors of cognitive function and decline in older high-functioning adults: MacArthur Studies of Successful Aging. *Am J Med* 2005;118(2):161-7.
72. Tucker KL, Qiao N, Scott T, Rosenberg I, Spiro A, 3rd. High homocysteine and low B vitamins predict cognitive decline in aging men: the Veterans Affairs Normative Aging Study. *Am J Clin Nutr* 2005;82(3):627-35.
73. Garcia A, Zanibbi K. Homocysteine and cognitive function in elderly people. *Cmaj* 2004;171(8):897-904.
74. Stott DJ, MacIntosh G, Lowe GD, Rumley A, McMahon AD, Langhorne P, et al. Randomized controlled trial of homocysteine-lowering vitamin treatment in elderly patients with vascular disease. *Am J Clin Nutr* 2005;82(6):1320-6.
75. Kalmijn S, Feskens EJ, Launer LJ, Kromhout D. Polyunsaturated fatty acids, antioxidants, and cognitive function in very old men. *Am. J. Epidemiol.* 1997;145(1):33-41.
76. Engelhart MJ, Geerlings MI, Ruitenberg A, Van Swieten JC, Hofman A, Witteman JC, et al. Diet and risk of dementia: Does fat matter? The Rotterdam Study. *Neurology* 2002;59(12):1915-21.
77. Barberger-Gateau P, Letenneur L, Deschamps V, Peres K, Dartigues JF, Renaud S. Fish, meat, and risk of dementia: cohort study. *Bmj* 2002;325(7370):932-3.
78. Morris MC, Evans DA, Bienias JL, Tangney CC, Bennett DA, Wilson RS, et al. Consumption of fish and n-3 fatty acids and risk of incident Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2003;60(7):940-6.
79. Morris MC, Evans DA, Tangney CC, Bienias JL, Wilson RS. Fish Consumption and Cognitive Decline With Age in a Large Community Study. *Arch. Neurol.* 2005;\*\*.
80. Heude B, Ducimetiere P, Berr C. Cognitive decline and fatty acid composition of erythrocyte membranes--The EVA Study. *Am J Clin Nutr* 2003;77(4):803-8.

81. Scarmeas N, Stern Y, Tang MX, Mayeux R, Luchsinger JA. Mediterranean diet and risk for Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2006;59(6):912-21.
82. Sobel E, Davanipour Z, Sulkava R, al. e. Occupations with exposure to magnetic fields: a possible risk factor for Alzheimer's disease. *Am.j.Epidemiol.* 1995;142:515-524.
83. Feychting M, Pedersen NL, Svedberg P, Floderus B, Gatz M. Dementia and occupational exposure to magnetic fields. *Scand J Work Environ Health* 1998;24(1):46-53.
84. Savitz DA, Loomis DP, Tse CK. Electrical occupations and neurodegenerative disease: analysis of U.S. mortality data. *Arch Environ Health* 1998;53(1):71-4.
85. Hakansson N, Gustavsson P, Johansen C, Floderus B. Neurodegenerative diseases in welders and other workers exposed to high levels of magnetic fields. *Epidemiology* 2003;14(4):420-6; discussion 427-8.
86. Feychting M, Jonsson F, Pedersen NL, Ahlbom A. Occupational magnetic field exposure and neurodegenerative disease. *Epidemiology* 2003;14(4):413-9; discussion 427-8.
87. Kukull WA, Larson EB, Bowen JD, McCormick WC, Teri L, Pfanschmidt ML, et al. Solvent exposure as a risk factor for Alzheimer's disease: a case-control study. *Am J Epidemiol* 1995;141(11):1059-71; discussion 1072-9.
88. Nilson LN, Sallsten G, Hagberg S, Backman L, Barregard L. Influence of solvent exposure and aging on cognitive functioning: an 18 year follow up of formerly exposed floor layers and their controls. *Occup Environ Medicine* 2002;59(1):49-57.
89. Bosma H, vanBoxtel MP, Ponds RW, Houx PJ, Jolles J. Pesticide exposure and risk of mild cognitive dysfunction. *Lancet* 2000;356(9233):912-913.
90. Baldi I, Lebaillly P, Mohammed-brahim B, Letenneur L, Dartigues JF, Brochard P. Neurodegenerative diseases and exposure to pesticides in the elderly. *Am. J. Epidemiol.* 2003;157(5):409-414.
91. Gun RT, Korten AE, Jorm AF, Henderson AS, Broe GA, Creasey H, et al. Occupational risk factors for Alzheimer disease: A case-control study. *Alz.Dis.Assoc.Disorder.* 1997;11(1):21-27.
92. Gauthier E, Fortier I, Courchesne F, Pepin P, Mortimer J, Gauvreau D. Environmental pesticide exposure as a risk factor for Alzheimer's disease: a case-control study. *Environ Res* 2001;86(1):37-45.
93. Nordberg M, Winblad B, Fratiglioni L, Basun H. Lead concentrations in elderly urban people related to blood pressure and mental performance: results from a population-based study. *Am J Ind Med* 2000;38(3):290-4.
94. Letz R, Gerr F, Cragle D, Green RC, Watkins J, Fidler AT. Residual neurologic deficits 30 years after occupational exposure to elemental mercury. *Neurotoxicology* 2000;21(4):459-74.
95. Salib E, Hillier V. A case-control study of Alzheimer's disease and aluminium occupation. *Br J Psychiatry* 1996;168(2):244-9.
96. Graves AB, Rosner D, Echeverria D, Mortimer JA, Larson EB. Occupational exposures to solvents and aluminium and estimated risk of Alzheimer's disease. *Occup Environ Medicine* 1998;55(9):627-633.
97. Rondeau V. A review of epidemiologic studies on aluminum and silica in relation to Alzheimer's disease and associated disorders. *Rev. Environ. Health.* 2002;17(2):107-121.
98. Rondeau V, Commenges D, Jacqmin-gadda H, Dartigues JF. Relation between aluminum concentrations in drinking water and Alzheimer's disease: an 8-year follow-up study. *Am. J. Epidemiol.* 2000;152(1):59-66.
99. Mutter J, Naumann J, Sadaghiani C, Schneider R, Walach H. Alzheimer disease: mercury as pathogenetic factor and apolipoprotein E as a moderator. *Neuro. Endocrinol. Lett.* 2004;25(5):331-339.
100. Lund JP, Mojon P, Pho M, Feine JS. Alzheimer's disease and edentulism. *Age Ageing* 2003;32(2):228-9.
101. Ancelin ML, Berr C. [Hormonal replacement therapy and Alzheimer's disease. All quiet on the western front?]. *Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2003;1(4):251-7.

102. Ancelin ML, Ritchie K. Lifelong endocrine fluctuations and related cognitive disorders. *Curr Pharm Des* 2005;11(32):4229-52.
103. Hogervorst E, Williams J, Budge M, Riedel W, Jolles J. The nature of the effect of female gonadal hormone replacement therapy on cognitive function in post-menopausal women: A meta-analysis. *Neuroscience* 2000;101(3):485-512.
104. Leblanc A. Estrogen and Alzheimer's disease. *Curr. Opin. Investig. Drugs.* 2002;3(5):768-773.
105. Shumaker SA, Legault C, Kuller L, Rapp SR, Thal L, Lane DS, et al. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *Jama* 2004;291(24):2947-2958.
106. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, Thal L, Wallace RB, Ockene JK, et al. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *Jama* 2003;289(20):2651-2662.
107. Resnick SM, Maki PM, Rapp SR, Espeland MA, Brunner R, Coker LH, et al. Effects of Combination Estrogen Plus Progestin Hormone Treatment on Cognition and Affect. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006;DOI(101210).

### Figure 1 : Prévalence des démences : données chez les hommes et chez les femmes

- 1) Données de métaanalyse EURODEM sur des études des années 1990 (5)
- 2) Données initiales de l'étude PAQUID (1988-1989) (9)
- 3) Données lors du suivi à 10 ans de l'étude PAQUID (1998-1999) (4)



**Table 1 : Prévalence de la maladie d’Alzheimer en fonction de l’âge et du sexe selon différentes études en population ( à partir rapport OPEPS)**

	EURODEM (5)	PAQUID (France) (4)	Faenza & Granarolo (Italie) (6)	CHS (USA) (7)
<b>Hommes</b>				
65-69	1.6	-	0.76	13.7
70-74	2.9	-	1.8	
75-79	5.6	7.7	5.6	15.4
80-84	11.0	12.5	15.0	33.3
>85	18.0	23.9	23.8	42.9
<b>Femmes</b>				
65-69	1.0	-	1.2	10.4
70-74	3.1	-	3.2	
75-79	6.0	5.7	6.0	20.6
80-84	12.6	16.6	13.1	32.6
>85	25.0	38.4	34.6	50.9

**Tableau 2 Incidence de la maladie d'Alzheimer ,et des démences vasculaires en Europe : données du groupe EURODEM (11)**

Age	Maladie d'Alzheimer		Démence vasculaire	
	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes
65-69	0.6	0.7	0.5	0.8
70-74	1.5	2.3	1.9	2.4
75-79	1.8	4.3	2.4	3.6
80-84	6.3	8.4	0.1	0.6
85-89	8.8	14.2	0.9	2.3
90+	17.6	23.6	3.5	5.8

## **Abbreviations**

DV démences vasculaires

MA Maladie d'Alzheimer

MMSE Mini mental state examination

DSM : Diagnostic statistic Manual

ICD International Classification of Diseases

PA : personnes/années

PA Pression artérielle

THM traitements hormonaux de la ménopause