



[Life-course approach to cognitive ageing.]

Séverine Sabia, Joël Ankri, Archana Singh-Manoux

► To cite this version:

Séverine Sabia, Joël Ankri, Archana Singh-Manoux. [Life-course approach to cognitive ageing]. médecine/sciences, EDP Sciences, 2010, 26 (3), pp.319-324. inserm-00468769

HAL Id: inserm-00468769

<https://www.hal.inserm.fr/inserm-00468769>

Submitted on 1 Oct 2010

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.

Approche ‘vie entière’ dans l’étude du vieillissement cognitif

Titre anglais : Lifecourse approach to cognitive ageing

Sabia Séverine¹, Ankri Joël^{2,3}, Singh-Manoux Archana^{1,2,4}

¹INSERM U687

Hôpital Paul Brousse,

16 avenue Paul Vaillant Couturier, Bâtiment 15/16,

94807 Villejuif Cedex

France

Tel: + 33 (0)1 77 74 74 10; Fax: + 33 (0)1 77 74 74 03

Email: archana.singh-manoux@inserm.fr

²Centre de Gérontologie, Hôpital Ste Perine, AP-HP, Paris

³ EA 2506, Université de Versailles Saint-Quentin en Yvelines

⁴Department of Epidemiology and Public Health, University College London, UK

Résumé français

Trois développements récents ont amené à une transformation de la recherche sur la démence : les facteurs de risque vasculaire ont été montrés associés avec tous les types de démences, une hétérogénéité dans le vieillissement cognitif a été mise en évidence, et il semblerait que les facteurs de risque du vieillissement cognitif interviennent tout au long du parcours de vie. Dans cet article, nous regardons les applications de cette nouvelle approche de l'étude de la démence dans le cadre des données de la cohorte anglaise de Whitehall. La particularité de cette étude est de permettre un abord du vieillissement cognitif à partir d'une population d'âge moyen 56 ans lors du premier recueil de fonctions cognitives. Les résultats liés à l'âge, les facteurs socio-économiques et les facteurs de risque vasculaires sont discutés ici.

Résumé anglais

Three recent developments hint at a paradigm shift in thinking about dementia: the importance of vascular risk factors has grown as they have been shown to be associated with all dementias, it is increasingly recognized that there is heterogeneity in cognitive ageing, and there is an emerging "life-long" view of dementia that suggests that risk factors across the lifecourse matter for cognitive outcomes. In this paper we discuss the application of this shift in thinking in relation to the results from the Whitehall II study, the specificity of this research is that it examines cognitive ageing trajectories starting in midlife. We discuss results relating to age, socioeconomic factors and vascular risk factors.

Dans les pays développés, on note une prévalence de la démence de 1.5% chez les personnes âgées de 65 ans et cette prévalence double tous les 4 à 5 ans pour atteindre plus de 30% chez les personnes âgées de plus de 80 ans [1;2]. Par conséquent, avec le vieillissement actuel de la population, on peut s'attendre à ce que le nombre de cas de démence dans le monde, aujourd'hui estimé à 24 millions, triple d'ici 2040 [2;3]. La majorité des cas de démence survient chez les personnes âgées [4]. Parmi les facteurs de risque bien établis, l'âge est le facteur principal. La question est alors de déterminer si l'exposition aux facteurs de risques potentiels intervient à un âge avancé ou tout au long du parcours de vie. La compréhension actuelle de la démence tendrait plutôt à soutenir le second scénario. L'existence d'un déclin progressif des fonctions cognitives précédant le diagnostic de la démence a été mise en évidence [3;5-7], d'où la nécessité de mieux étudier et de mieux comprendre ce qui se passe sur le plan cognitif, en amont de l'état pathologique. Cet article a deux objectifs : 1) présenter les recherches sur la démence et le vieillissement cognitif qui ont transformé l'approche de l'étude du vieillissement cognitif ; 2) illustrer cette nouvelle approche à partir des résultats issus de la cohorte Britannique Whitehall II.

I. L'étude du vieillissement cognitif

De la démence au vieillissement cognitif

Petersen [8] a caractérisé un état cognitif (essentiellement mnésique) prédéméntiel sous le nom de MCI (Mild Cognitive Impairment ou déficience cognitive légère). Celui-ci est caractérisé par une plainte mnésique sans retentissement dans les activités quotidiennes ainsi que par des performances à des tests mnésiques situées entre 1.5 ou 2 écarts-types en dessous de la moyenne pour l'âge considéré. Les critères cliniques du diagnostic du MCI évoluent encore aujourd'hui. Dans la littérature, selon la cohorte étudiée et la définition du MCI utilisée, 20 à 50% des individus présentant un MCI peuvent évoluer vers une démence dans

les 5 ans suivant le diagnostic de ce dernier [9;10]. Par ailleurs, une étude issue de la cohorte française Paquid suggère même que les fonctions cognitives déclinent plus fortement chez les personnes qui développeront la maladie d'Alzheimer dans les 12 années suivantes que chez celles qui ne la développeront pas [7].

Enfin, les résultats montrent aussi que le déclin cognitif lié à l'âge est variable d'un individu à l'autre [3;6;11]. Cette variabilité se traduit par une augmentation de l'hétérogénéité des scores cognitifs avec l'âge [3;6]. Ainsi, les recherches sur la démence et sur le vieillissement cognitif mettent en évidence l'intérêt d'étudier le déclin des fonctions cognitives avant l'âge de survenue de la démence [3;5;6].

Importance des facteurs de risque tout au long de la vie

Des données de plusieurs études montrent que les facteurs de risque, de type vasculaire par exemple, mesurés au début ou au milieu de la vie adulte sont associés à un risque de démence durant la vieillesse [3;5;12]. Ainsi, la recherche issue de la cohorte finlandaise "Cardiovascular Risk Factors, Aging, and Dementia" (CAIDE) a cherché à prédire, à partir de facteurs de risque mesurés en milieu de vie (« midlife »), le risque de démence plus de 20 ans après [13]. Les participants avaient un âge moyen de 50,6 ans (écart-type = 6,0) à l'entrée dans la cohorte et de 71,6 (4,1) lors de leur examen pour le diagnostic de la démence en 1998 [14]. Une série d'articles issus de ces données [14-17] ont montré l'association entre les facteurs de risque du milieu de vie et la survenue d'une démence permettant ainsi la construction d'un score de risque incluant les mesures de l'âge, du sexe, du niveau d'éducation, de l'activité physique, de l'hypertension, de l'hypercholestérolémie et de l'obésité en milieu de vie pour prédire la démence 20 ans plus tard [13]. Tous ces résultats pris ensemble soulignent l'importance de l'approche « vie entière » dans l'étude des facteurs de risque de la démence.

A ces résultats s'ajoute un large consensus préconisant l'utilisation de l'approche « vie entière » dans le domaine de la recherche sur le vieillissement cognitif [3;5;18]. Les travaux basés sur une épidémiologie du parcours de vie (life course epidemiology) [19] montrent l'existence de périodes critiques d'exposition, d'effets variables selon la période considérée de la vie ou d'effets cumulés des différents facteurs de risque. Dans le cadre de la démence, par exemple, un indice de masse corporelle (IMC) élevé en milieu de vie est associé à un risque accru de démence plusieurs années après, alors que chez des personnes âgées c'est un IMC faible qui est associé à la survenue de la démence [20]. Dans le premier cas, l'IMC au cours de la vie adulte est considéré comme un facteur de risque de démence tandis que dans le second cas, chez les personnes âgées, la démence préclinique entraîne des changements physiologiques et comportementaux qui se traduisent par une perte de poids [20]. Par conséquent, la mesure des facteurs de risque tout au long de la vie permet de comprendre l'évolution de leur association avec le vieillissement cognitif et ainsi de se prémunir de la confusion entre facteur de risque et symptôme préclinique de la démence.

En résumé, les résultats de la recherche sur le vieillissement cognitif et sur la démence ont mis en évidence l'existence d'une hétérogénéité dans le vieillissement cognitif ainsi que l'intérêt de considérer les facteurs de risque tout au long de la vie. Ces résultats ont transformé l'approche des études sur le vieillissement cognitif ces dernières années. Ainsi, de grandes cohortes, telles que la « Framingham Heart Study », qui disposent de données sur différents facteurs de risque, principalement des facteurs vasculaires, recueillies prospectivement à plusieurs reprises, ont ajouté un recueil des fonctions cognitives dans leur étude [21]. Les cohortes de naissance comme la « 1946 Birth Cohort » du Medical Research Council ont également recueilli des données sur les fonctions cognitives des participants de la cohorte devenus maintenant adultes [22]. De façon générale, les résultats de ces études suggèrent que

les facteurs de risque de démence seraient aussi associés aux fonctions cognitives [21-28] et à leur déclin [25;29-34].

II. Résultats de la cohorte Whitehall II

Nous allons aborder maintenant les résultats issus de la recherche sur le vieillissement cognitif dans la cohorte Whitehall II. La spécificité de cette recherche est l'étude du vieillissement cognitif à un âge moins avancé que la plupart des travaux réalisés à ce jour dans ce domaine [5]. En effet, les participants avaient entre 45 et 68 ans (âge moyen = 56 ans) lors du premier recueil de données sur les fonctions cognitives. Le schéma de la Figure 1 représente le cadre conceptuel dans lequel s'inscrit ce programme de recherche. Ce cadre conceptuel se compose de deux volets. Le premier consiste en l'étude étiologique des fonctions cognitives, c'est-à-dire des facteurs de risque associés aux performances cognitives et à leur déclin. Le second volet concerne l'étude des fonctions cognitives comme facteurs pronostics de la perte d'autonomie, du fonctionnement physique et de la mortalité.

<<Figure 1 ici>>

Les données

La cohorte Whitehall II a été mise en place en 1985. Il s'agit d'une enquête de cohorte prospective menée auprès de 10308 fonctionnaires britanniques (6895 hommes et 3413 femmes) basés à Londres et âgés de 34 à 56 ans à l'inclusion [35]. Le premier recueil de données en 1985-1988, appelé « Phase 1 », était composé d'un questionnaire et d'un examen clinique. Le questionnaire permettait de relever les caractéristiques socio-démographiques, l'état de santé, les facteurs liés au mode de vie, les caractéristiques du travail et le soutien social. Au cours de l'examen clinique, les données anthropométriques, la pression artérielle systolique et diastolique, ainsi que les marqueurs cliniques de maladies cardiovasculaires

étaient recueillis. Les phases suivantes alternaient entre un questionnaire postal et un questionnaire postal accompagné d'un examen clinique, voir Figure 2. Les tests cognitifs ont été introduits lors des examens cliniques à partir de la Phase 5.

Les études menées à ce jour reposent sur les fonctions cognitives qui ont été mesurées lors des Phases 5 et 7 à des âges moyens respectifs de 56 et 61 ans selon 5 tests standards : *un test de mémoire verbale à court terme* constitué d'une liste de 20 mots de 2 ou 3 syllabes ; *un test de raisonnement*, le Alice Heim 4 – partie I (AH4-I) [36] ; *un test de vocabulaire*, le Mill Hill Vocabulary test [37] ; *deux tests de fluence verbale*, un test de fluence phonémique et un test de fluence sémantique [38]. Lors de la Phase 7, l'examen cognitif comprenait également un test de fonction cognitive globale, le Mini-Mental Status Examination (MMSE) [39].

<<Figure 2 ici>>

Les facteurs de risque de vieillissement cognitif

Les résultats sur les facteurs de risque de vieillissement cognitif issus de la cohorte Whitehall II peuvent être décomposés en quatre parties : l'âge, la situation socio-économique, les facteurs vasculaires et les comportements de santé.

L'âge

Le principal facteur de risque de déficience cognitive est l'âge, facteur intrinsèque au vieillissement de l'individu [3]. Notre travail sur l'âge vise à souligner l'hétérogénéité du vieillissement cognitif dès l'âge de 45 ans afin de comprendre les déterminants de cette divergence. La Figure 3 représente l'évolution de la distribution des scores de raisonnement (AH4-I) lors de trois recueils de fonctions cognitives (1997-1999, 2002-2004, 2008) dans différents groupes d'âge (45-49, 50-54, 55-59, 60-64 ans en 1997-1999). Les participants

avaient entre 45 et 64 ans lors du premier recueil et entre 55 et 74 ans lors du dernier recueil (Phase 9 actuellement en cours). Il apparaît que, quel que soit le groupe d'âge, les scores cognitifs déclinent en moyenne avec le temps. D'autre part, on note que l'interquartile (intervalle entre le premier et le troisième quartile) s'accroît avec le temps (représenté pour les groupes d'âge 45-49 ans et 60-64 ans au premier recueil et vérifié pour les autres groupes d'âge). Cette figure illustre donc l'augmentation de l'hétérogénéité des fonctions cognitives avec l'âge de façon longitudinale dans tous les groupes d'âge examinés. La recherche sur les facteurs de risque qui permettrait d'expliquer cette augmentation de l'hétérogénéité, une de nos priorités, est essentielle pour la compréhension du vieillissement cognitif.

<<Figure 3 ici>>

Les variables socio-économiques : le niveau d'études et la position sociale

Il a été montré qu'une position socio-économique basse, le plus souvent mesurée à partir du niveau d'études, était un facteur de risque de démence et le concept de réserve cognitive est souvent avancé pour expliquer cette association [40;41]. On suppose que les personnes présentant une réserve cognitive importante auraient plus de neurones et de connexions synaptiques disponibles et pourraient donc mieux supporter le processus de vieillissement [40;41]. La réserve cognitive pourrait aussi permettre une utilisation plus efficace ou plus flexible des réseaux neuronaux, rendant ainsi les fonctions cognitives moins susceptibles à la perte neuronale due au vieillissement [40;41]. Le niveau d'études et la position sociale sont utilisés en tant qu'indicateur «proxy» de la réserve cognitive.

Dans la cohorte Whitehall II, la position sociale à l'âge adulte est déterminée à partir du classement des emplois des fonctionnaires britanniques, le « British Civil Service », qui reflètent à la fois le salaire, le statut social et le niveau de responsabilité au travail. Les résultats ont montré une association entre les trajectoires socio-économiques de l'enfance à l'âge adulte et les fonctions cognitives à l'âge adulte : la position sociale dans l'enfance a un

impact sur les fonctions cognitives via son association avec le niveau d'études et la position sociale à l'âge adulte [42]. En plus des effets principaux des mesures du niveau d'études et de la position sociale, l'étude Whitehall II examine également leur rôle en tant que facteur de confusion et effet modérateur. Un exemple de l'effet de confusion des variables socio-économiques concerne l'association entre les facteurs alimentaires et la cognition. Nous avons montré qu'après ajustement sur les variables démographiques, de comportements de santé et les mesures de santé, une plus grande consommation d'aliments «whole food», c'est-à-dire non transformés (fruits, légumes, poissons, ...), était associée à un risque réduit de déficit cognitif, défini pour chaque fonction cognitive par un score inférieur au premier quintile de la distribution du score cognitif [43]. Une consommation importante d'aliments «processed food», c'est-à-dire transformés (quiches, biscuits, margarine, ...), était quant à elle associée à un risque plus élevé de déficit cognitif. Cependant, l'ajustement sur le niveau d'études atténuait significativement la plupart des associations trouvées. Dans une autre étude, un effet modérateur de la position socio-économique sur l'association entre l'épaisseur de l'intima média carotidienne, un marqueur du niveau d'athérosclérose de la carotide, et les fonctions cognitives a été trouvé. Ainsi, ce marqueur n'apparaissait associé aux fonctions cognitives que dans la catégorie de position sociale basse [44].

Les facteurs vasculaires

L'association des facteurs de risque vasculaire avec tous les types de démence a renforcé l'hypothèse d'un rôle de ceux-ci dans le vieillissement cognitif [45-48]. De nombreux facteurs de risque vasculaire tels qu'un niveau élevé de cholestérol, une pression artérielle élevée et la présence de maladies coronariennes sont fortement prévalents en milieu de vie et leur impact sur le vieillissement cognitif au niveau populationnel pourrait être important. Les données de la cohorte Whitehall II montrent que les indicateurs de pathologie

vasculaire sont associés à des performances cognitives plus faibles [49]. Dans une autre analyse, un antécédent de maladie coronarienne a été trouvé associé à un risque plus élevé de déficit cognitif [27]. Chez les hommes, l'association était d'autant plus forte que la maladie coronarienne était ancienne (c'est-à-dire avec un intervalle de temps entre la maladie et la mesure des fonctions cognitives d'autant plus long). Une pression artérielle, systolique et diastolique, élevée a également été trouvée associée à des performances cognitives plus faibles, de façon plus marquée chez les femmes et sur les fonctions cognitives de type exécutif (raisonnement et fluence verbale) [26]. Les personnes diabétiques présentaient aussi un risque plus important de déficit de raisonnement [50]. Enfin, il a été montré qu'un faible niveau de cholestérol HDL («high density lipoprotein») était associé à un risque accru de déficit ainsi que de déclin de mémoire [51]. La baisse du niveau de cholestérol HDL était plus particulièrement associée avec le déclin de mémoire.

Les comportements de santé

Selon un rapport de l'OMS, les principaux facteurs de risque des maladies vasculaires sont les comportements de santé [52] ce qui suggère qu'ils pourraient jouer un rôle dans le vieillissement cognitif. Cette association a été étudiée au sein de la cohorte Whitehall II. L'étude de l'association entre la consommation d'alcool et les fonctions cognitives a montré qu'en comparaison à une consommation occasionnelle, une consommation modérée d'alcool quotidienne réduisait le risque de déficit de raisonnement [53]. L'activité physique est également apparue bénéfique pour le raisonnement et la fluence phonémique : un effet à long-terme, transversal ainsi que cumulé sur une période de dix ans, a été mis en évidence [54]. Par ailleurs, fumer a été trouvé associé à un déficit de mémoire et à un déclin de raisonnement [55]. Il est également apparu que l'arrêt du tabac s'accompagnait de l'amélioration d'autres comportements de santé et n'entraînait pas d'effet défavorable résiduel sur les fonctions

cognitives. D'autre part, l'étude de l'association entre l'indice de masse corporelle au cours de la vie adulte et les fonctions cognitives en phase précoce de vieillissement (âge moyen=61 ans) a montré que l'obésité à différentes périodes de la vie adulte (à 25 ans, en milieu de vie (âge moyen=44 ans) et en phase précoce de vieillissement) était associée à de plus faibles performances cognitives (globale, mémoire et fonction exécutive) [56]. Cette étude a montré un effet cumulé de l'obésité durant la vie adulte sur les fonctions cognitives. Un effet néfaste du sous-poids sur la fonction exécutive a également été mis en évidence. Enfin, à la fois une forte augmentation et une forte diminution de poids dans les 15 ans précédant le recueil des fonctions cognitives ont aussi été trouvées associées à de faibles performances de fonction exécutive. En plus des comportements de santé, les résultats de la cohorte Whitehall II ont aussi montré un effet bénéfique des activités de loisir sur les fonctions cognitives [57].

Les fonctions cognitives facteurs pronostics de mortalité

Chez les personnes âgées, de faibles performances cognitives sont associées à un risque accru de mortalité et de mauvais fonctionnement physique [6] (voir Figure 1). Cependant, le fait que cette association reste vraie à des âges moins avancés, en milieu de vie par exemple, n'est pas clair. Les résultats de notre étude [58] ont montré une association entre les fonctions cognitives, plus particulièrement la mémoire et le raisonnement, et la mortalité et celle-ci se vérifie tout au long de la distribution des fonctions cognitives et non pas seulement au sein des scores de fonctions cognitives les plus faibles, comme il a parfois été suggéré [59]. En comparant les facteurs comme le niveau d'études, les facteurs vasculaires et les comportements de santé, il apparaît que ces derniers expliquent le plus cette association. Dans une autre étude, les associations bidirectionnelles entre les fonctionnements cognitif et physique ont été examinées à partir de modèles structuraux. Les résultats ont montré qu'en milieu de vie, le sens de l'association était principalement des fonctions cognitives aux

fonctions physiques : de faibles performances cognitives prédisant de faibles fonctions physiques [60].

Limites

L'approche « vie entière » est importante pour identifier facteurs de risque de vieillissement cognitif. Néanmoins, l'application de cette approche se retrouve confrontée aux problèmes rencontrés dans l'étude d'enquêtes prospectives c'est-à-dire la sélection des participants à l'entrée dans l'étude mais également la non-participation des personnes les plus fragiles comme il a été montré dans la cohorte Whitehall II [61].

Conclusions

La recherche menée sur la cohorte Whitehall II contribue à la réflexion sur l'étude du vieillissement cognitif. D'une part, les résultats trouvés soutiennent l'intérêt d'étudier les fonctions cognitives avant l'âge de survenue de la démence, et ce en montrant que l'étude de l'hétérogénéité des fonctions cognitives et de leur déclin permet de confirmer le rôle de certains facteurs de risque de démence [4] dans le vieillissement cognitif et d'en identifier de nouveaux. D'autre part, il apparaît important d'utiliser l'approche «vie entière» dans ce domaine de recherche afin d'évaluer à partir de quel âge les facteurs de risque jouent un rôle dans le vieillissement cognitif. Par ailleurs, les résultats de la cohorte Whitehall II ainsi que ceux d'autres cohortes mettent en évidence l'importance des facteurs de risque vasculaire dans le vieillissement cognitif. Des études supplémentaires sont encore nécessaires pour confirmer le rôle joué par les facteurs de risque dès le plus jeune âge. Des études d'interventions visant à contrôler la pression artérielle, le cholestérol et le diabète mais aussi à réduire les comportements de santé à risque tels que la consommation de tabac et l'inactivité

sont donc à envisager afin de confirmer ou non les hypothèses suggérées par les résultats des études observationnelles.

Avertissements

AS-M est responsable du programme «vieillissement cognitif» dans la cohorte Whitehall II, cette recherche est soutenue par le NIA.

Reference List

- [1] Ritchie K, Lovestone S. The dementias. *Lancet* 2002;360(9347):1759-66.
- [2] 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.
- [3] Brayne C. The elephant in the room - healthy brains in later life, epidemiology and public health. *Nat Rev Neurosci* 2007;8(3):233-9.
- [4] Helmer C, Pasquier F, Dartigues JF. [Epidemiology of Alzheimer disease and related disorders]. *Med Sci (Paris)* 2006;22(3):288-96.
- [5] Hachinski V. Shifts in thinking about dementia. *JAMA* 2008;300(18):2172-3.
- [6] Holland CA, Rabbitt PMA. The Course and causes of Cognitive Change with Advancing age. *Reviews in Clinical Gerontology* 1991;1:81-96.
- [7] Amieva H, Le GM, Millet X, Orgogozo JM, Peres K, Barberger-Gateau P, et al. Prodromal Alzheimer's disease: Successive emergence of the clinical symptoms. *Ann Neurol* 2008;64(5):492-8.
- [8] Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Kokmen E, Tangelos EG. Aging, memory, and mild cognitive impairment. *Int Psychogeriatr* 1997;9 Suppl 1:65-9.
- [9] Chertkow H. Mild cognitive impairment. *Curr Opin Neurol* 2002;15(4):401-7.
- [10] Gauthier S, Reisberg B, Zaudig M, Petersen RC, Ritchie K, Broich K, et al. Mild cognitive impairment. *Lancet* 2006;367(9518):1262-70.
- [11] Ska B, Joannette Y. [Normal aging and cognition]. *Med Sci (Paris)* 2006;22(3):284-7.
- [12] Whalley LJ, Dick FD, McNeill G. A life-course approach to the aetiology of late-onset dementias. *Lancet Neurol* 2006;5(1):87-96.
- [13] Kivipelto M, Ngandu T, Laatikainen T, Winblad B, Soininen H, Tuomilehto J. Risk score for the prediction of dementia risk in 20 years among middle aged people: a longitudinal, population-based study. *Lancet Neurol* 2006;5(9):735-41.
- [14] Kivipelto M, Ngandu T, Fratiglioni L, Viitanen M, Kareholt I, Winblad B, et al. Obesity and vascular risk factors at midlife and the risk of dementia and Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2005;62(10):1556-60.
- [15] Anttila T, Helkala EL, Viitanen M, Kareholt I, Fratiglioni L, Winblad B, et al. Alcohol drinking in middle age and subsequent risk of mild cognitive impairment and dementia in old age: a prospective population based study. *BMJ* 2004;329(7465):539.
- [16] Kivipelto M, Helkala EL, Laakso MP, Hanninen T, Hallikainen M, Alhainen K, et al. Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study. *BMJ* 2001;322(7300):1447-51.

- [17] Rovio S, Kareholt I, Helkala EL, Viitanen M, Winblad B, Tuomilehto J, et al. Leisure-time physical activity at midlife and the risk of dementia and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2005;4(11):705-11.
- [18] Launer LJ. The epidemiologic study of dementia: a life-long quest? *Neurobiol Aging* 2005;26(3):335-40.
- [19] Kuh D, Ben-Shlomo Y. Introduction: A lifecourse approach to the aetiology of chronic diseases. In: Kuh D, Ben-Shlomo Y, editors. *A lifecourse approach to chronic disease epidemiology*. Oxford: Oxford University Press; 1997. p. 3-14.
- [20] Gustafson D. Adiposity indices and dementia. *Lancet Neurol* 2006;5(8):713-20.
- [21] Elias MF, Sullivan LM, D'Agostino RB, Elias PK, Beiser A, Au R, et al. Framingham stroke risk profile and lowered cognitive performance. *Stroke* 2004;35(2):404-9.
- [22] Richards M, Jarvis MJ, Thompson N, Wadsworth ME. Cigarette smoking and cognitive decline in midlife: evidence from a prospective birth cohort study. *Am J Public Health* 2003;93(6):994-8.
- [23] Cournot M, Marquie JC, Ansiau D, Martinaud C, Fonds H, Ferrieres J, et al. Relation between body mass index and cognitive function in healthy middle-aged men and women. *Neurology* 2006;67(7):1208-14.
- [24] Launer LJ, Masaki K, Petrovitch H, Foley D, Havlik RJ. The association between midlife blood pressure levels and late-life cognitive function. The Honolulu-Asia Aging Study. *JAMA* 1995;274(23):1846-51.
- [25] Richards M, Hardy R, Wadsworth ME. Alcohol consumption and midlife cognitive change in the British 1946 birth cohort study. *Alcohol Alcohol* 2005;40(2):112-7.
- [26] Singh-Manoux A, Marmot M. High blood pressure was associated with cognitive function in middle-age in the Whitehall II study. *J Clin Epidemiol* 2005;58(12):1308-15.
- [27] Singh-Manoux A, Sabia S, Lajnef M, Ferrie JE, Nabi H, Britton AR, et al. History of coronary heart disease and cognitive deficit in midlife: the Whitehall II study. *Eur Heart J* 2008;29(17):2100-7.
- [28] Wolf PA, Beiser A, Elias MF, Au R, Vasan RS, Seshadri S. Relation of obesity to cognitive function: importance of central obesity and synergistic influence of concomitant hypertension. The Framingham Heart Study. *Curr Alzheimer Res* 2007;4(2):111-6.
- [29] Anstey KJ, von SC, Salim A, O'Kearney R. Smoking as a risk factor for dementia and cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Epidemiol* 2007;166(4):367-78.
- [30] Cukierman T, Gerstein HC, Williamson JD. Cognitive decline and dementia in diabetes--systematic overview of prospective observational studies. *Diabetologia* 2005;48(12):2460-9.

- [31] Espeland MA, Gu L, Masaki KH, Langer RD, Coker LH, Stefanick ML, et al. Association between reported alcohol intake and cognition: results from the Women's Health Initiative Memory Study. *Am J Epidemiol* 2005;161(3):228-38.
- [32] Kalmijn S, Feskens EJ, Launer LJ, Kromhout D. Cerebrovascular disease, the apolipoprotein e4 allele, and cognitive decline in a community-based study of elderly men. *Stroke* 1996;27(12):2230-5.
- [33] Kang JH, Ascherio A, Grodstein F. Fruit and vegetable consumption and cognitive decline in aging women. *Ann Neurol* 2005;57(5):713-20.
- [34] 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(5):505-12.
- [35] Marmot M, Brunner E. Cohort Profile: the Whitehall II study. *Int J Epidemiol* 2005;34(2):251-6.
- [36] Heim AW. AH 4 group test of general Intelligence. Windsor, UK: NFER-Nelson Publishing Company Ltd.; 1970.
- [37] Raven JC. Guide to using the Mill Hill vocabulary test with progressive matrices. London, UK: HK Lewis; 1965.
- [38] Borkowski JG, Benton AL, Spreen O. Word fluency and brain damage. *Neuropsychologica* 1967;5:135-40.
- [39] 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(3):189-98.
- [40] Stern Y. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *J Int Neuropsychol Soc* 2002;8(3):448-60.
- [41] Stern Y. The concept of cognitive reserve: a catalyst for research. *J Clin Exp Neuropsychol* 2003;25(5):589-93.
- [42] Singh-Manoux A, Richards M, Marmot M. Socioeconomic position across the lifecourse: how does it relate to cognitive function in mid-life? *Ann Epidemiol* 2005;15(8):572-8.
- [43] Akbaraly TN, Singh-Manoux A, Marmot MG, Brunner EJ. Education attenuates the association between dietary patterns and cognition. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2009;27(2):147-54.
- [44] Singh-Manoux A, Britton A, Kivimaki M, Gueguen A, Halcox J, Marmot M. Socioeconomic status moderates the association between carotid intima-media thickness and cognition in midlife: evidence from the Whitehall II study. *Atherosclerosis* 2008;197(2):541-8.
- [45] McGuinness B, Todd S, Passmore P, Bullock R. The effects of blood pressure lowering on development of cognitive impairment and dementia in patients without

- apparent prior cerebrovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2):CD004034.
- [46] Stewart R, White LR, Xue QL, Launer LJ. Twenty-six-year change in total cholesterol levels and incident dementia: the Honolulu-Asia Aging Study. *Arch Neurol* 2007;64(1):103-7.
- [47] Brayne C. Smoking and the brain. *BMJ* 2000;320(7242):1087-8.
- [48] Heyn P, Abreu BC, Ottenbacher KJ. The effects of exercise training on elderly persons with cognitive impairment and dementia: a meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil* 2004;85(10):1694-704.
- [49] Singh-Manoux A, Britton AR, Marmot M. Vascular disease and cognitive function: evidence from the Whitehall II Study. *J Am Geriatr Soc* 2003;51(10):1445-50.
- [50] Kumari M, Marmot M. Diabetes and cognitive function in a middle-aged cohort: findings from the Whitehall II study. *Neurology* 2005;65(10):1597-603.
- [51] Singh-Manoux A, Gimeno D, Kivimaki M, Brunner E, Marmot MG. Low HDL cholesterol is a risk factor for deficit and decline in memory in midlife: the Whitehall II Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28(8):1556-62.
- [52] WHO. Cardiovascular diseases. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/print.html> 2007 Available from: URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/print.html>
- [53] Britton A, Singh-Manoux A, Marmot M. Alcohol consumption and cognitive function in the Whitehall II Study. *Am J Epidemiol* 2004;160(3):240-7.
- [54] Singh-Manoux A, Hillsdon M, Brunner E, Marmot M. Effects of physical activity on cognitive functioning in middle age: evidence from the Whitehall II prospective cohort study. *Am J Public Health* 2005;95(12):2252-8.
- [55] Sabia S, Dufouil C, Marmot MG, Singh-Manoux A. Smoking history and cognitive function in middle-age in Whitehall II study. *Arch Intern Med* 2008;168:1165-73.
- [56] Sabia S, Kivimaki M, Shipley M, Marmot M, Singh-Manoux A. Body mass index over the adult lifecourse and cognition in late midlife: the Whitehall II cohort study. *Am J Clin Nutr* 2009;89(2):601-7.
- [57] Singh-Manoux A, Richards M, Marmot M. Leisure activities and cognitive function in middle age: evidence from the Whitehall II study. *J Epidemiol Community Health* 2003;57(11):907-13.
- [58] Sabia S, Guéguen A, Marmot MG, Shipley MJ, Ankri J, Singh-Manoux A. Does cognition predict mortality in midlife? Results from the Whitehall II cohort study. *Neurobiol Aging* 2008;In press.
- [59] Kuh D, Richards M, Hardy R, Butterworth S, Wadsworth ME. Childhood cognitive ability and deaths up until middle age: a post-war birth cohort study. *Int J Epidemiol* 2004;33(2):408-13.

- [60] Elovainio M, Kivimaki M, Ferrie J, Gimeno D, De Vogli R, Virtanen M, et al. Physical and cognitive function in midlife: reciprocal effects? A 5-year follow-up of the Whitehall II study. *J Epidemiol Community Health* 2009;63(6):468-73.
- [61] Ferrie JE, Kivimaki M, Singh-Manoux A, Shortt A, Martikainen P, Head J, et al. Non-response to baseline, non-response to follow-up and mortality in the Whitehall II cohort. *Int J Epidemiol* 2009;38(3):831-7.

Figure 1. Modèle conceptuel de l'étude du vieillissement cognitif dans la cohorte Whitehall II.

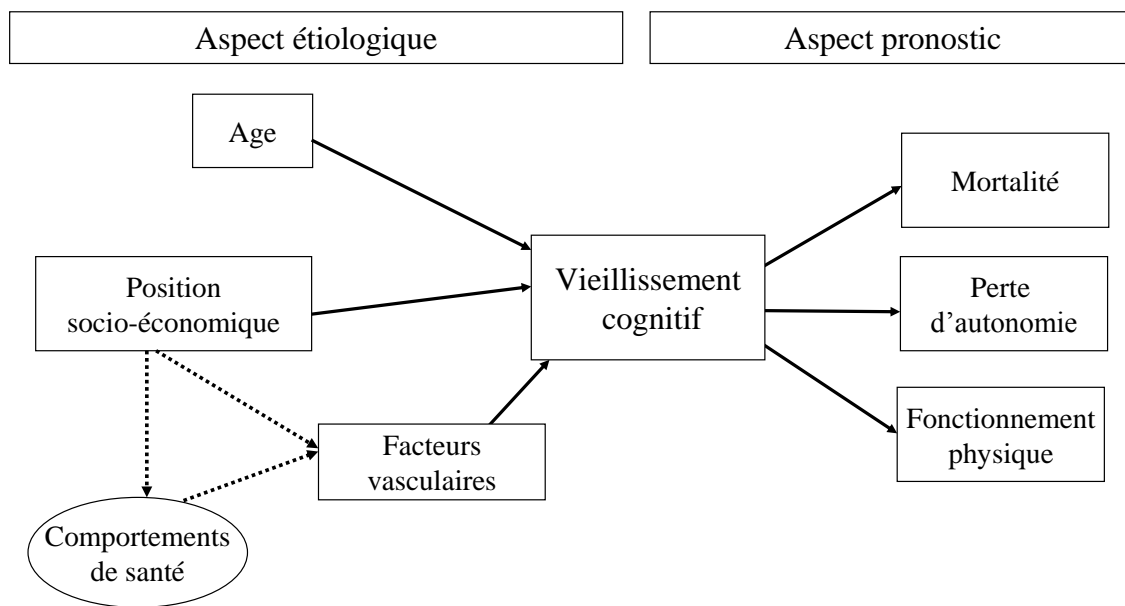


Figure 2. Suivi de la cohorte Whitehall II

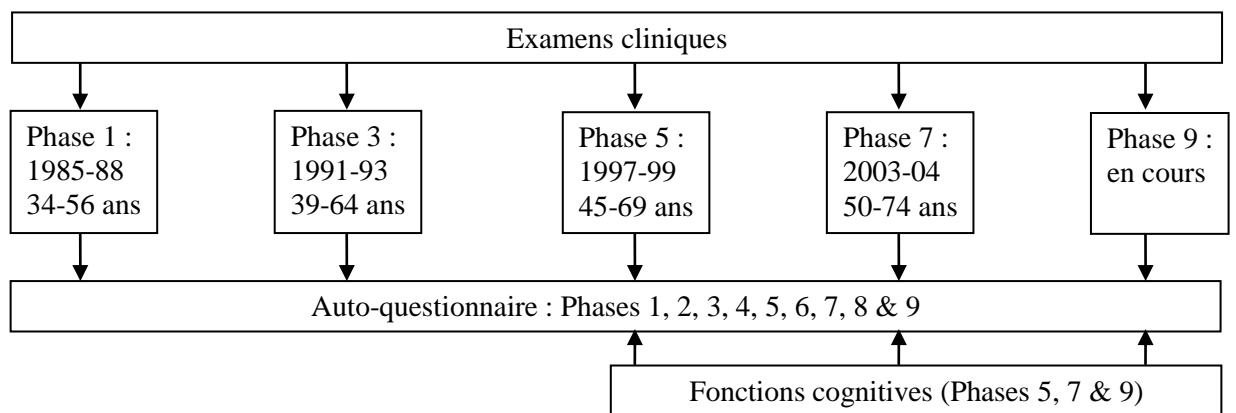
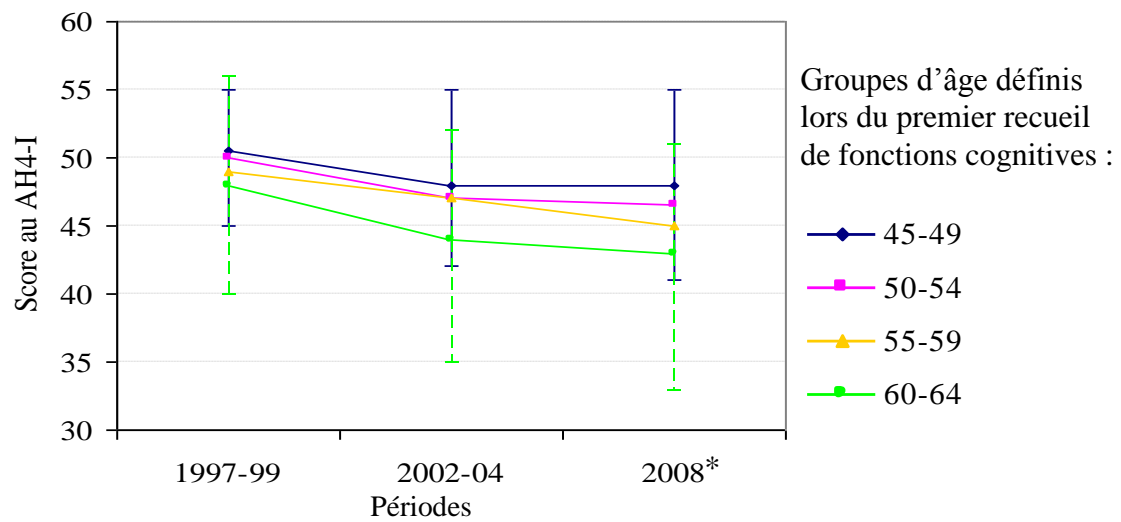


Figure 3. Evolution de la médiane pour 4 groupes d'âge et de l'interquartile pour les groupes d'âge 45-49 ans et 60-64 ans du score de raisonnement (AH4-I, limites 0-65) au cours de trois recueils de fonctions cognitives.



*Résultats issus de données préliminaires de la cohorte britannique Whitehall II sur les 699 premiers participants au troisième recueil de fonctions cognitives actuellement en cours.