

Épidémiologie des démences et de la maladie d'Alzheimer

Antoine Bedaton

Résumé—Touchant environ 5% de la population de 65 ans, la maladie d'Alzheimer devient de plus en plus courante chez les personnes âgées, elle est également souvent accompagnée de démence. Un siècle après la découverte de la maladie, nous n'avons toujours aucune étude capable de nous donner des chiffres concrets. En effet, le développement des recherches scientifiques sur le vieillissement est assez lent. Récemment les avancées en épidémiologie sur la démence nous ont permis d'aboutir à des résultats importants en ce qui concerne les personnes âgées.

I. INTRODUCTION

L'ACCROISSEMENT de la population d'année en année provoque inévitablement une augmentation du nombre de personnes âgées. Les études d'épidémiologie menées en Europe sur le vieillissement au cours de ces deux dernières décennies ont grandement contribué à de nouvelles études.

Au début du XXI^{ème} siècle, la maladie d'Alzheimer devient l'une des maladies les plus courantes, cependant, même un siècle après sa découverte, aucune étude ne nous permet d'avoir des chiffres concrets sur la prévalence et l'incidence de la maladie d'Alzheimer. Par contre, l'incidence et la prévalence de la démence sont quand à eux bien connus. En France, l'étude Paquid et l'étude EVA ont mené à l'étude des Trois Cités, étude lancée en 1999 et terminée en 2009. Ces études ont démontré qu'il existait un grand nombre de facteurs qui pouvaient entrer en jeu afin d'altérer les risques de développer la maladie.

A. Lexique

1) *La démence*: Les critères du livre DSM (Diagnostic and Statistical Manual) [1] définissent la démence comme étant la présence de plusieurs déficits cognitifs, souvent liés à une altération de la mémoire.

2) *La maladie d'Alzheimer*: La maladie d'Alzheimer est une sorte de démence, c'est une maladie neurodégénérative qui détruit les cellules cérébrales de façon lente et progressive. C'est une maladie fréquente chez les personnes âgées et n'est presque jamais héréditaire [2].

3) *Étude de cohorte*: Le but d'une étude de cohorte est de sélectionner un groupe de personnes saines, ou du moins, qui ne portent pas la maladie que l'on souhaite étudier, et de suivre ce groupe de personnes sur le long terme.

Superviseurs : Robin Petit

4) *CEP*: En France, le certificat d'études primaires (CEP) est un diplôme attestant l'acquisition des connaissances de bases développées durant l'enseignement primaire. Il a été supprimé en 1989.

5) *Hazard Ratio*: Le Hazard Ratio est le rapport des risques instantanés.

6) *IADL*: L'instrumental activities of daily living, ou en français, les activités instrumentales de la vie quotidienne sont des activités ou comportement non nécessaires à la vie mais qui permettent à une personne d'être autonome.

II. ÉTAT DE L'ART

La démence est un syndrome généralement chronique ou évolutif [3] qui s'applique le plus souvent aux personnes âgées. En effet, le risque d'attraper la démence et/ou la maladie d'Alzheimer augmente avec l'âge. D'après une étude collaboratrice européenne [4], la démence aurait, pour une personne âgée entre 65 et 69 ans, une prévalence de 0.8%, alors que pour une personne de 90 ans ou plus, la prévalence serait de 28.5%. La maladie d'Alzheimer se situe non loin derrière avec 0.6% pour les personnes entre 65 et 69 ans, contre 22,2% pour les personnes de 90 ans ou plus. Les études sur la maladie d'Alzheimer, ou même sur la démence, sont souvent des études de cohorte. Les personnes choisies acceptent de faire cela bénévolement, cela peut paraître étrange à première vue étant donné que ces personnes ne profiteront en effet pas des résultats de cette recherche. Mais le fait de profiter d'examen cliniques réguliers et gratuits pousse les personnes à accepter.

A. Paquid

L'étude Paquid [5], commencée en 1988, suivie pendant 27 ans, a été la première à fournir des résultats sur la démence. Les chercheurs ont choisi 5554 personnes. Parmi elles, seulement 3777 personnes (68%) ont accepté de participer à cette recherche. Les volontaires devaient respecter 3 règles : avoir plus de 65 ans, vivre chez soi au début de l'étude et enfin, accepter de donner des informations écrites aux chercheurs. L'étude avait donc pour but de suivre de près 3777 personnes âgées de plus de 65 ans choisies aléatoirement dans 75 villes de Gironde et de la Dordogne (2792 en Gironde et 985 en Dordogne). Parmi les 3777 participants, 102 étaient déjà atteints de démence, ces personnes ont donc été retirées, ne laissant que 3675 participants.

B. l'étude EVA

L'étude EVA (Épidémiologie du vieillissement artériel) a commencé deux ans après l'étude Paquid et s'est arrêté en 2001. Contrairement à l'étude Paquid, l'étude EVA n'a ciblé que les personnes entre 60 et 70 ans et n'a sélectionné que 1389 personnes. L'étude avait pour but d'étudier les facteurs qui mènent à un vieillissement cognitif d'une part et le vieillissement vasculaire de l'autre. L'étude a été créée afin de prouver la possible relation entre ces deux processus ce que, malheureusement, elle n'a pas réussi à prouver.

C. Trois Cités

Comme dit précédemment, l'étude Paquid ainsi que l'étude EVA ont mené à l'étude des Trois Cités. Le nom de cette étude vient du fait que ces personnes avaient été choisies uniquement parmi les trois villes de Dijon, Bordeaux et Montpellier. Cette étude avait recruté par tirage au sort 9294 personnes âgées de 65 ans ou plus. L'âge moyen des participants était de 74.4 ans, et comprenait 60% de femmes, dont 6% âgées de 85 ans ou plus. Les patients de cette étude faisaient partie de la classe sociale économique supérieure, 27% des hommes et 12% des femmes étaient diplômés et au moins un tiers des participants avaient un salaire de plus de 2300€. La majorité des femmes (86%) avaient exercé une activité professionnelle. Étant donné la faible fréquence de la maladie d'Alzheimer (1% par an), et sachant qu'il faut plus d'une centaine de personnes afin d'obtenir des résultats stables, l'étude aura duré dix ans.

Pendant ces 10 ans, l'étude des trois cités aura coûté plus de 20 millions d'euros. En effet, de nombreux équipements (principalement des appareils d'échographies) ont dû être achetés et répartis dans les trois centres d'examen. Des milliers d'examen IRM, prélèvements cellulaires ainsi que des prises de sang ont été effectués au cours de l'étude. Une autre grosse partie du budget a été aussi dédié à la cinquantaine d'employés qui travaillaient dans les centres. Parmi les employés, on y trouvait des secrétaires, afin de gérer les rendez-vous et les appels; des infirmières et des techniciens échographistes afin de s'occuper des patients; et finalement, des psychologues pour les examens en tête à tête.

Depuis 2009, l'étude est soutenue par la Fondation Plan Alzheimer.

III. MÉTHODOLOGIE

A. Les IADL

Pendant toute la durée de ces études, les participants ont procédé à des diagnostics cliniques de démence. Un des facteurs principal qui était suivi était les activités instrumentales de la vie quotidienne (AIVQ, nous utiliserons l'abréviation anglaise, IADL). Il est évidemment impossible de prendre en compte toutes les activités d'une personne, l'étude s'est donc concentré sur les quatre critères de l'échelle IADL de Lawton [6] [7]. Les participants

devaient répondre à un simple questionnaire à choix multiples comprenant quatre questions. Avec les résultats, il était possible de calculer le score de Lawton de la personne. Les quatre questions étaient : la capacité du répondant à utiliser son téléphone, sa capacité à utiliser les transports en communs, son habilité à prendre elle même des médicaments, et enfin, sa capacité à gérer son argent. Ces activités sont complexes dans le sens où elles nécessitent des fonctions cognitives. Le résultat permet donc de voir à quel point la personne est autonome, par exemple, est-elle capable de se rappeler d'appeler quelqu'un, de chercher son numéro et de le composer elle même ? La personne est-elle capable de rédiger un chèque et de l'envoyer à la bonne personne ?

B. Paquid

Les participants devaient répondre à un questionnaire dans lequel des informations précises sur la personne allaient être récoltées, comme par exemple, des informations générales (l'âge, le sexe, le niveau d'éducation, les occupations principales), des informations sur la santé (son poids, sa taille, son pouls, si elle fume ou boit) et même ses antécédents (2ème guerre mondiale, camps de concentration, dépression, problèmes de santé...) [8]. Cette étude avait comme objectif de suivre sur une longue durée (plus d'une vingtaine d'année) des personnes âgées et d'essayer de détecter des maladies dues à la vieillesse, principalement la démence. Afin d'avoir un bon suivi de l'état, les patients procédaient à des examens réguliers, généralement tous les deux ans. Malheureusement, parmi les 3675 participants valides, seulement 2923 personnes (79.5%) ont pu pratiquer le premier examen complet. Parmi les 752 personnes ne l'ayant pas pratiqué, 413 sont morts (11.2%), et 335 (9.1%) ont refusé de participer à l'examen. Au bout de dix ans, 11.47% (soit 437) des 3675 personnes initiales avaient développé une démence. De plus, 69.1% (soit 302) des personnes ayant développé une démence, possédaient en plus la maladie de d'Alzheimer. Nous allons voir plus tard que l'étude Paquid a démontré que le niveau d'études d'une personne influence également les résultats.

C. l'étude EVA

Comme Paquid, les patients devaient faire des examens tous les deux ans. Les médecins collectaient des prélèvements biologiques des patients comme de l'ADN, du sérum ou encore du plasma afin de créer une banque de données biologiques. Au bout du deuxième examen, 841 patients ont subi en plus un examen cérébral afin de détecter une possible ischémie cérébrale.

D. L'étude des Trois cités

Pour cette étude, les patients ont été suivis beaucoup plus régulièrement que pour l'étude Paquid ou EVA, en effet, ils ont été examinés 3 fois en 4 ans. Contrairement

aux autres études, les examens cliniques se déroulaient en tête à tête avec le médecin. De nombreuses données ont été récoltées lors du premier examen afin de vérifier de manière sûre qu'aucun des patients choisis n'avaient d'antécédents de maladies cardio-vasculaires. Les données initiales servaient également à diviser les participants par groupes (fumeurs, grosse consommation d'alcool, régime alimentaire...). L'examen initial comprenait également des tests psychométriques afin de mesurer les performances cognitives du patient. Tous les participants âgés de moins de 85 ans (environ 6700) ont subi une échographie carotidienne. Un examen cérébral IRM a été fait pour les participants en dessous de 80 ans (soit environ 3400).

Comme pour l'étude EVA, toutes ces données et matériels récoltés ont servi à construire une banque de données biologiques.

IV. RÉSULTATS

L'étude Paquid a été la première grosse étude de cohorte réalisée. Les données récupérées par cette étude ont donc mené à de nombreux articles de recherche. En effet, étant donné que les tests ont collectés tous types de variables différentes, cela a permis à de nombreuses autres études de voir le jour, certaines même très précises, comme par exemple l'étude de la relation entre boire de l'eau contenant une grande concentration d'aluminium et la maladie d'Alzheimer [9].

A. Résultats de l'étude EVA

Malgré l'échec principal de cette étude, EVA a réussi à fournir des données intéressantes à propos du déclin cognitif. En effet, un des grands résultats que l'étude EVA a réussi à démontrer est la relation entre l'hypertension et le déclin cognitif. En effet, le risque d'un déclin cognitif pour une personne normale est de 2.8 tandis que pour une personne atteinte d'hypertension artérielle, le risque est de 4.3 si la personne ne fait pas de thérapie contre l'hypertension [10]. Il a aussi été prouvé que ce risque est plus faible si la personne consomme de l'alcool modérément. Comme Paquid, EVA a mené à la création de nombreuses autres recherches comme la relation entre la migraine et la détérioration cognitive [11].

B. Les résultats de Paquid et des études liées à Paquid

Comme nous l'avons vu plus tôt, la probabilité qu'une personne développe une démence change en fonction du sexe de cette personne. Le tableau ci-dessous (Fig. 1) reprend les données de Paquid.

La plainte cognitive est l'acte d'aller se plaindre chez son médecin ou à l'hôpital à propos de troubles cognitifs (détérioration des processus mentaux de la mémoire). Nous pouvons donc voir que, chez les hommes, la plainte cognitive n'est pas associée à la démence ($p = 0.95$) contrairement à la dépendance aux IADL qui est quand à elle associée à la démence. En effet le Hazard Ratio (HR, rapport de risques instantanés) est de 2.4. En

	Hommes			Femmes		
	HR	IC95%	p	HR	IC95%	p
Analyses globales	N = 1208 (199 cas incidents)			N = 1702 (419 cas incidents)		
Plainte cognitive	0,99	[0,74-1,33]	0,946	1,88	[1,48-2,41]	<0,001
Dépendance aux IADL	2,04	[1,27-3,29]	0,003	1,05	[0,79-1,39]	0,744
Risque de la démence à court terme (0-5 ans)	N = 1208 (56 cas incidents)			N = 1702 (103 cas incidents)		
Plainte cognitive	1,44	[0,81-2,58]	0,217	2,29	[1,35-3,88]	0,002
Dépendance aux IADL	4,96	[2,50-9,73]	<0,001	1,4	[0,87-2,23]	0,163
Risque de la démence à moyen terme (5-10 ans)	N = 853 (72 cas incidents)			N = 1285 (165 cas incidents)		
Plainte cognitive	1,07	[0,64-1,79]	0,807	2,57	[1,62-4,07]	<0,001
Dépendance aux IADL	2,12	[0,81-5,55]	0,125	1,42	[0,89-2,28]	0,142
Risque de la démence à long terme (10-15 ans)	N = 495 (71 cas incidents)			N = 796 (151 cas incidents)		
Plainte cognitive	0,84	[0,51-1,38]	0,49	1,61	[1,07-2,41]	0,022
Dépendance aux IADL	0,95	[0,20-4,51]	0,947	1	[0,45-2,23]	0,995

FIGURE 1. Données [12] de la cohorte de Paquid selon le sexe.

revanche, pour la femme, seul la plainte est associée à la démence avec un rapport de risques instantanés de 1.88. Les femmes sont donc capables de percevoir la maladie bien plus tôt que les hommes. Les hommes, quand à eux, ne perçoivent la maladie que quand celle ci atteint déjà le plan fonctionnel.

Nous allons à présent voir les résultats de certaines autres études ayant utilisé les données fournies par l'étude Paquid.

1) La consommation de vin :

Une étude démontre la relation entre la consommation de vin et la maladie d'Alzheimer. En effet, certaines études [13] ont utilisé les données de Paquid afin de montrer qu'une consommation de vin régulière et modérée (entre 2 et 4 verres soit de 250 à 500 ml par jour) diminuait le risque d'attraper la maladie d'Alzheimer. Le risque a été estimé à 0.28. Les personnes choisies respectaient ces caractéristiques et 95% de ces personnes ne buvaient pas d'autres alcools. Plus tard, la cohorte de Rotterdam découvrit que ce n'était pas uniquement due à la consommation de vin mais plutôt à la consommation d'alcool en général [14]. Pendant 9 ans, cette cohorte a étudié sur presque 8000 personnes âgées de 55 ans ou plus. L'étude a utilisé la régression de Cox ajustée avec de multiples variables afin de comparer les risques de développer une démence. Les résultats ont montré que la consommation d'alcool à un rôle protecteur sur la survenue d'une démence ou de la maladie d'Alzheimer. Ces résultats ont ensuite été confirmés [15] par Luc Letenneur et Stanley Lemeshow, célèbres épidémiologues.

2) L'impact de la démence et de la maladie d'Alzheimer sur la mortalité :

Une des études les plus importantes qui utilise également les données de Paquid est celle de la relation entre la démence et la mortalité d'une personne. Afin de savoir si la démence a un impact sur la mortalité, nous devons prendre plusieurs facteurs en compte comme le sexe, le niveau d'éducation, les habitudes et d'autres facteurs minimes. Le risque initial de mourir après avoir développé une démence

est de 1.80. Pour la maladie d'Alzheimer, le risque n'est que de 1.72. Comme nous pouvons le voir dans le tableau ci dessous (Fig. 2), les risques de mourir diminuent plus une personne vieillit [16]. En effet, le risque (tant pour les hommes que pour les femmes) passe de 1.80 à 1.59 pour les participants de plus de 75 ans, et de 1.59 à 1.37 pour les participants de plus de 85 ans.

	Médiane du temps de survie en années	
	75 ans	85 ans
Démence		
Hommes	4,5	3,5
Femmes	7,3	4,4
Sans CEP	6,9	4
Avec CEP	5,3	4
Maladie d'Alzheimer		
Hommes	4,3	3,7
Femmes	Pas assez de données	5,2
Sans CEP	7,4	4,8
Avec CEP	5	4,3

FIGURE 2. Temps moyen de survie pour un homme et une femme étant atteint de démence ou de la maladie d'Alzheimer en fonction de leurs niveaux d'études. Étude Paquid, 1988-1998.

Comme nous pouvons le voir, en moyenne, la femme vit plus longtemps en ayant une démence ou la maladie d'Alzheimer que l'homme. Comme nous avons pu le voir plus tôt, le niveau d'études influence aussi la mortalité d'une personne.

En effet, les personnes étant atteint de démence et possédant aux minimum un certificat d'études primaire (CEP) vivent en moyenne 1.6 an de moins qu'une personne ne possédant pas le CEP. Pour la maladie de d'Alzheimer. La différence est encore plus grande, en effet, une personne avec le certificat CEP et étant atteint de la maladie d'Alzheimer vie en moyenne 2.4 ans de plus qu'une personne ne possédant pas le certificat CEP. En revanche, si la maladie arrive pour les 85 ans ou plus, le niveau d'étude n'est plus pris en compte pour la démence, et très peu pour la maladie d'Alzheimer.

3) Relation entre la maladie d'Alzheimer et la taille de la tête :

Beaucoup d'études ont récemment vu le jour à propos de la relation entre le périmètre crânien et un risque accru de la maladie d'Alzheimer. En effet, il a été montré que des patients avec une circonférence de tête inférieure à 55 centimètres avaient plus de risques d'avoir une détérioration cognitive qu'une personne avec une circonférence de tête de plus de 56 centimètres [17].

4) L'impact des études sur la démence et la maladie d'Alzheimer :

Nous avons déjà vu plus tôt avec la figure 2 que le temps de survie moyen pour une personne étant atteinte de démence changeait en fonction de si la personne a son CEP ou non. Un des facteurs relevés par l'étude Paquid grâce au 4 IADL est celui du niveau d'études du patient, en effet,

l'incidence chez les personnes ne possédant pas de CEP croit beaucoup plus vite au début que celles le possédant (Fig. 3), cela, uniquement pour les personnes âgées entre 65 et 75 ans. Après 75 ans, l'augmentation de l'incidence est la même.

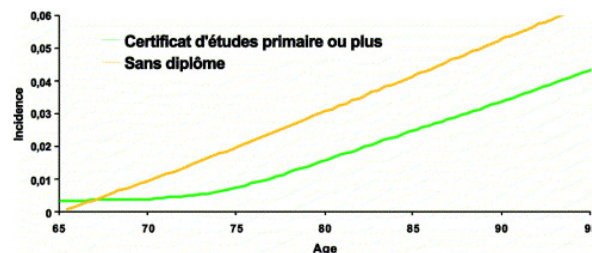


FIGURE 3. En ordonnée, la valeur de l'incidence, en abscisse, l'âge de la personne [18].

5) La dépression et la démence

Depuis longtemps les chercheurs ont associé une dépression précoce avec un risque accru de démence [19]. Mais pendant longtemps, personne n'a réussi à le démontrer. Au début des années 2000, Tomy Jorm a publié un article parlant de la relation entre la dépression et la démence. Bien que l'étude ait démontré qu'une dépression plus tôt dans la vie augmente le risque relatif de développer une démence de 1.16 à 3.50, Tomy Jorm propose 6 hypothèses : (1) Les médicaments contre la dépression augmentent le risque d'une démence, (2) la démence et la dépression ont un/des facteur(s) de risque en commun, (3) la dépression est un prodrome (élément annonceur) de la démence, (4) la dépression est réactionnelle à des troubles cognitifs précoces, (5) la dépression affecte le seuil de manifestation de la démence, et enfin (6) la dépression est un facteur causal de la démence. Bien que ce soit six hypothèses, le scientifique soutient plus la première et la deuxième.

6) La consommation d'anti-oxydants et la maladie d'Alzheimer

Une étude de cohorte menée en Espagne a montré que manger trop de graisses saturées et de cholestérol augmentait le risque de maladies cardio-vasculaires [20]. Cette étude a été menée durant toute la saison d'automne 2001 sur exactement 100 personnes dont 24 hommes et 76 femmes. Les observations ont été faites tous les jours sur des personnes mangeant de la nourriture espagnole. L'apport moyen en énergie était de 2906 calories par jour pour les hommes, tandis que pour les femmes, l'apport n'était que de 2106 calories par jour. Les résultats ont montré qu'un apport élevé en graisses saturées et en cholestérol et un faible apport en acides gras polyinsaturés ont été associés à un risque accru de maladies cardio-vasculaires.

Nous savons également que les maladies cardio-vasculaires sont associées à la démence [21]. Si la consommation d'antioxydants mène à un risque de maladie cardio-vasculaire et que la maladie cardio-vasculaire augmente la chance de développer une démence, il est intéressant de se poser la question de savoir si la consommation

d'antioxydants peut mener à la démence ou non. C'est la question que s'est posé l'étude de Kalmijn [22] qui a utilisé les données de la cohorte de Rotterdam. Cette étude a surveillé de près 5386 participants âgés de 55 ans ou plus sur une durée de 2.1 années. Les résultats ont montré qu'un apport de graisses totales et de graisses saturées menait à la démence. De plus, un des résultats sort du lot. En effet, la consommation de poisson, quand à elle, diminue fortement le risque de développer une démence, et en particulier, la maladie d'Alzheimer.

V. CONCLUSION

Même si la recherche a beaucoup avancé cette dernière décennie, il reste encore beaucoup d'études à faire. L'étude Paquid a permis de poser de grosses bases en nous fournissant de nombreuses données variées.

Malheureusement, toutes les autres études se basent sur les résultats de Paquid. Afin d'obtenir de meilleurs résultats, il faudrait faire de nouvelles études avec un groupe de participants plus variés, provenant de différentes parties du monde. Malgré tout, les résultats des études restent cohérents entre eux. Nous avons pu voir que beaucoup de facteurs peuvent influencer la venue d'une potentielle démence. Il reste, par exemple, déconseillé de consommer trop de vin dans le but de se défendre contre un risque de démence en raison des risques pour l'état général de la santé publique.

Une étude en Amérique [23] a très récemment montré que le cholestérol créé par les anti-oxydants ne sont pas les mêmes que celui lié à la démence. Mais cette étude est encore en cours et les résultats doivent encore être confirmés.

RÉFÉRENCES

- [1] V. N. Vahia. Diagnostic and statistical manual of mental disorders 5 : A quick glance. *Indian J Psychiatry*, 55(3) :220–223, Jul 2013.
- [2] alzheimer. La maladie d'alzheimer. <https://alzheimer.be/la-maladie-dalzheimer/>.
- [3] WHO. La démence, May 2019. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/dementia>.
- [4] A. Lobo, L. J. Launer, L. Fratiglioni, K. Andersen, A. Di Carlo, M. M. Breteler, J. R. Copeland, J. F. Dartigues, C. Jagger, J. Martinez-Lage, H. Soininen, and A. Hofman. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe : A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology*, 54(11 Suppl 5) :4–9, 2000.
- [5] J.E; Orgogozo J.M; Henry P; Loiseau P; Salomon R; Michel P; Letenneur L; Commenges D; Barberger Gateau P; Auriacombe S; Rigal B; Bedry R; Alperovitch A Gagnon, M; Dartigues. Le programme de recherche paquid sur l'épidémiologie de la démence. methode et resultats initiaux. *Revue neurologique (Paris)*, 1991.
- [6] Elaine M. Brody ACSW M. Powell Lawton, PhD. I.a.d.l (instrumental activities of daily living), 01 October 1969. http://www.amiform.com/web/documentation-alzheimer/echelle_iadl.pdf.
- [7] M. Powell Lawton and Elaine M. Brody. Assessment of Older People : Self-Maintaining and Instrumental Activities of Daily Living1. *The Gerontologist*, 9(3_Part_1) :179–186, 10 1969.
- [8] J. F. Dartigues, M. Gagnon, P. Barberger-Gateau, L. Letenneur, D. Commenges, C. Sauvel, P. Michel, and R. Salamon. The Paquid epidemiological program on brain ageing. *Neuroepidemiology*, 11 Suppl 1 :14–18, 1992.
- [9] Virginie Rondeau, Daniel Commenges, Hélène Jacqmin-Gadda, and Jean-François Dartigues. Relation between Aluminum Concentrations in Drinking Water and Alzheimer's Disease : An 8-year Follow-up Study. *American Journal of Epidemiology*, 152(1) :59–66, 07 2000.
- [10] Christophe Tzourio, Carole Dufouil, Pierre Ducimetière, and Annick Alperovitch. Cognitive decline in individuals with high blood pressure. *Neurology*, 53(9) :1948–1948, 1999.
- [11] S. PATERNITI, C. DUFOUIL, J.-C. BISSERBE, and A. ALPÉROVITCH. Anxiety, depression, psychotropic drug use and cognitive impairment. *Psychological Medicine*, 29(2) :421–428, 1999.
- [12] K. Prs, C. Helmer, H. Amieva, F. Matharan, L. Carcaillon, H. Jacqmin-Gadda, S. Auriacombe, J. M. Orgogozo, P. Barberger-Gateau, and J. F. Dartigues. Gender differences in the prodromal signs of dementia : memory complaint and IADL-restriction. a prospective population-based cohort. *J. Alzheimers Dis.*, 27(1) :39–47, 2011.
- [13] J. M. Orgogozo, J. F. Dartigues, S. Lafont, L. Letenneur, D. Commenges, R. Salamon, S. Renaud, and M. B. Breteler. Wine consumption and dementia in the elderly : a prospective community study in the Bordeaux area. *Rev. Neurol. (Paris)*, 153(3) :185–192, Apr 1997.
- [14] A. Ruitenberg, J. C. van Swieten, J. C. Witteman, K. M. Mehta, C. M. van Duijn, A. Hofman, and M. M. Breteler. Alcohol consumption and risk of dementia : the Rotterdam Study. *Lancet*, 359(9303) :281–286, Jan 2002.
- [15] S. Lemeshow, L. Letenneur, J. F. Dartigues, S. Lafont, J. M. Orgogozo, and D. Commenges. 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.*, 148(3) :298–306, Aug 1998.
- [16] C. Helmer, P. Joly, L. Letenneur, D. Commenges, and J.-F. Dartigues. Mortality with Dementia : Results from a French Prospective Community-based Cohort. *American Journal of Epidemiology*, 154(7) :642–648, 10 2001.
- [17] R. Perneczky, S. Wagenpfeil, K. L. Lunetta, L. A. Cupples, R. C. Green, C. Decarli, L. A. Farrer, A. Kurz, C. Baldwin, M. W. Logue, S. Auerbach, M. Wake, A. Akomolafe, A. Ashley, L. Freedman, E. Ofili, H. Chui, R. Duara, T. Foroud, M. Farlow, R. Friedland, A. Lerner, R. Go, T. Obisesan, H. Petrovich, L. White, M. Sabbagh, D. Sadovnick, and M. Tsolaki. Head circumference, atrophy, and cognition : implications for brain reserve in Alzheimer disease. *Neurology*, 75(2) :137–142, Jul 2010.
- [18] Annick Alperovitch, Philippe Amouyel, Jean-François Dartigues, Pierre Ducimetière, Bernard Mazoyer, Karen Ritchie, and Christophe Tzourio. Les études épidémiologiques sur le vieillissement en france : de l'étude paquid à l'étude des trois cités. *Comptes Rendus Biologies*, 325(6) :665 – 672, 2002. Longevité et vieillissement.
- [19] A. F. Jorm. Is depression a risk factor for dementia or cognitive decline? A review. *Gerontology*, 46(4) :219–227, 2000.
- [20] R. Capita and C. Alonso-Calleja. Intake of nutrients associated with an increased risk of cardiovascular disease in a Spanish population. *Int J Food Sci Nutr*, 54(1) :57–75, Jan 2003.
- [21] C. K. Suemoto, R. E. Ferretti, L. T. Grinberg, K. C. de Oliveira, J. M. Farfel, R. E. P. Leite, R. Nitrini, W. Jacob Filho, and C. A. Pasqualucci. Association between cardiovascular disease and dementia. *Dement Neuropsychol*, 3(4) :308–314, 2009.
- [22] S. Kalmijn, L. J. Launer, A. Ott, J. C. Witteman, A. Hofman, and M. M. Breteler. Dietary fat intake and the risk of incident dementia in the Rotterdam Study. *Ann. Neurol.*, 42(5) :776–782, Nov 1997.
- [23] G. A. Soliman. Dietary Cholesterol and the Lack of Evidence in Cardiovascular Disease. *Nutrients*, 10(6), Jun 2018.