

Épidémiologie de la maladie d'Alzheimer

Jean-François Dartigues, Claudine Berr, Catherine Helmer, Luc Letenneur



> En raison du vieillissement de la population, la démence est devenue un problème majeur de Santé publique, et la maladie d'Alzheimer une priorité. Ces pathologies représentent un défi important pour les sociétés occidentales en ce début de XXI^e siècle en raison des conséquences majeures en termes de dépendance et de coût. Une meilleure connaissance de l'épidémiologie des démences est donc une nécessité incontournable pour apprécier l'importance du phénomène et mettre en place les moyens de le contrôler. Des progrès considérables ont été réalisés dans ce domaine depuis une dizaine d'années. L'incidence et la prévalence de la démence sont connues et de nombreux facteurs de risque ont été mis en évidence dont certains ouvrent des voies crédibles de recherche aidant à la prévention de la maladie. <



J.F. Dartigues, C. Helmer, L. Letenneur : Inserm U.330, Université de Bordeaux II, 33076 Bordeaux Cedex, France.
C. Berr : Inserm U.360, Hôpital Pitié Salpêtrière, 47, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France.

Épidémiologie descriptive des démences et de la maladie d'Alzheimer

La prévalence et l'incidence de la démence et de la maladie d'Alzheimer ont été étudiées à de multiples reprises avec une méthodologie dont l'hétérogénéité est majeure. Plutôt que de donner des chiffres multiples et de les critiquer, il nous paraît plus raisonnable de fournir les résultats de l'étude coopérative européenne qui réunit les données de 11 cohortes de sujets âgés de plus de 65 ans [1] et utilise une méthodologie voisine à partir d'échantillons tirés au hasard dans la population. Dans cette étude, dont les résultats sont les plus crédibles actuellement, ont été appliqués les critères DSM-III-R* de démence [2] et NINCDS-ADRDA* de maladie d'Alzheimer [3]. Un total de 2 346 cas de démence dont la gravité s'échelonnait de légère

à sévère a été identifié. La prévalence des démences, standardisée sur l'âge - toutes causes confondues - est de 6,4 %, celle de la maladie d'Alzheimer de 4,4 %, celle des démences vasculaires ou mixtes de 1,6 % et celle des autres démences de 0,4 %. La prévalence de la démence augmente avec l'âge : elle est de 1,2 % entre 65 et 69 ans et atteint 28,5 % après 90 ans ; celle de la maladie d'Alzheimer augmente de 0,6 % à 22,2 %, celle des démences vasculaires et mixtes de 0,3 % à 5,2 %. Les données de prévalences selon le sexe et l'âge sont présentées dans le *Tableau 1*. On observe une prévalence plus élevée chez les femmes que chez les hommes après 80 ans pour la démence, après 70 ans pour la maladie d'Alzheimer, après 85 ans pour la démence vasculaire ou mixte (*Figure 1*).

L'incidence de la démence et de la maladie d'Alzheimer a également été analysée, dans l'étude coopérative européenne, sur 8 cohortes de sujets de plus de 65 ans [4]. L'incidence globale de la démence est de 19,4 pour 1 000 personnes-années (PA). Elle augmente avec l'âge de 2,4/1 000 PA entre 65 et 69 ans, à 70,2/1 000 PA après 90 ans. L'incidence de la maladie d'Alzheimer passe de 1,2 à 53,5/1 000

* DSM-III-R : *diagnostic and statistical manual of mental disorders (third edition, revised)* ; NINCDS : *National institute of neurological disorders and stroke* ; ADRDA : *Alzheimer's disease related disorders association*.

PA et celle des démences vasculaires et mixtes de 0,7 à 8,1/1 000 PA. Les données d'incidence selon le sexe et l'âge sont présentées dans le *Tableau II*. L'incidence de la démence et de la maladie d'Alzheimer est plus élevée chez les femmes après 75 ans.

À partir de ces données et du recensement de 1999, il est possible d'estimer la prévalence de la démence en France à 625 000 cas en 1999, et celle de la maladie d'Alzheimer à 430 000 cas. L'incidence annuelle en France serait de 140 000 nouveaux cas de démence dont 100 000 maladies d'Alzheimer. Enfin, si aucun progrès n'est fait dans la prévention de la maladie, on peut estimer qu'en 2010, le nombre total de patients atteints de démence pourrait être de 800 000 dont 550 000 atteints de maladie d'Alzheimer.

Principaux facteurs de risque de maladie d'Alzheimer

Même si les connaissances sur la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer ont beaucoup progressé depuis une dizaine d'années, les mécanismes causaux de cette pathologie sont loin d'être élucidés. La connaissance des différents facteurs de risque de cette maladie reste donc primordiale dans le but non seulement de mieux comprendre la pathogénie de la maladie mais aussi de la prévenir afin d'en diminuer l'incidence.

Il convient tout d'abord de bien différencier les maladies d'Alzheimer précoces, d'origine surtout génétique, des formes sporadiques plus tardives. Certaines formes de maladie d'Alzheimer peuvent en effet être attribuées à des mutations génétiques, identifiées au niveau des chromosomes 21, 14 ou 1. Ces mutations sont responsables des formes précoces de maladie d'Alzheimer, survenant bien avant 65 ans, mais ne représentant au total que moins de 5 % des cas.

Nous ne développerons ici que les facteurs de risque

de maladie d'Alzheimer sporadiques, qui surviennent plus tardivement dans la vie (après 65 ans), et représentent la grande majorité des cas. Plusieurs facteurs de risque ont été identifiés, ou tout au moins suspectés, à partir d'études épidémiologiques, révélant que la maladie d'Alzheimer est, en fait, une pathologie multi-factorielle, faisant intervenir une combinaison de facteurs à la fois individuels (avec probablement des prédispositions génétiques) et environnementaux, l'ensemble de ces facteurs interagissant.

L'âge

Il s'agit sans conteste du principal facteur de risque de maladie d'Alzheimer comme nous l'avons vu plus haut [5], l'incidence doublant pratiquement par tranche d'âge de 5 ans après 65 ans.

Le sexe féminin

Les femmes ont un risque plus élevé de développer une maladie d'Alzheimer que les hommes [4], particulière-

Âge	65-69	70-74	75-79	80-84	85-89	90+
Démences*						
Hommes (%)	1,6	2,9	5,6	11,0	12,8	22,1
Femmes (%)	1,0	3,1	6,0	12,6	20,2	30,8
Maladie d'Alzheimer						
Hommes (%)	0,6	1,5	1,8	6,3	8,8	17,7
Femmes (%)	0,7	2,3	4,3	8,4	14,2	23,6
Démences vasculaires, mixtes						
Hommes (%)	0,5	0,8	1,9	2,4	2,4	3,6
Femmes (%)	0,1	0,6	0,9	2,3	3,5	5,8

Tableau I. Prévalence des démences, de la maladie d'Alzheimer et des démences vasculaires selon le sexe et l'âge. * Incluant la maladie d'Alzheimer. Étude coopérative européenne [1].

Âge	65-69	70-74	75-79	80-84	85-89	90+
Démences*						
Hommes (pour 1000 PA)	2,4	6,4	13,7	27,6	38,8	40,1
Femmes (pour 1000 PA)	2,5	4,7	17,5	34,1	53,8	81,7
Maladie d'Alzheimer						
Hommes (pour 1000 PA)	0,9	3,0	6,9	14,8	24,2	20,0
Femmes (pour 1000 PA)	2,2	3,8	10,3	27,3	41,5	69,7
Démences vasculaires, mixtes						
Hommes (pour 1000 PA)	1,2	1,6	3,9	8,3	6,2	10,9
Femmes (pour 1000 PA)	0,3	0,8	3,2	4,5	6,1	7,0

Tableau II. Incidence des démences, de la maladie d'Alzheimer et des démences vasculaires selon le sexe et l'âge (taux pour 1 000 personnes-années PA). * Incluant la maladie d'Alzheimer. Étude coopérative européenne [2].

ment après l'âge de 80 ans [6]. Dans l'étude Paquid, l'incidence de la maladie d'Alzheimer était, avant 80 ans, plus élevée chez les hommes que chez les femmes, alors que c'est l'inverse après 80 ans. Cette différence d'incidence en fonction du sexe pourrait être expliquée par des différences biologiques et hormonales, avec notamment un possible effet des œstrogènes (*voir plus loin*), mais également des différences socio-culturelles. L'espérance de vie, plus élevée chez les femmes que chez les hommes, pourrait également expliquer les résultats observés, en supposant que les hommes, dont la longévité est accrue, sont plus résistants aux maladies neuro-dégénératives. Il faut noter que dans certains pays comme les États-Unis où cet écart d'espérance de vie

entre hommes et femmes est moindre, l'incidence de la maladie d'Alzheimer ne varie pas selon le sexe [7].

Les facteurs génétiques

Ces facteurs sont également reconnus comme des déterminants de démence, en particulier de la maladie d'Alzheimer, mais un seul fait l'objet d'un consensus général, en dehors des formes héréditaires autosomiques dominantes : la présence de l'allèle $\epsilon 4$ du gène codant pour l'apolipoprotéine E, qui comporte trois allèles, $\epsilon 2$, $\epsilon 3$, $\epsilon 4$ (*voir l'article de Marie-Christine Chartier-Harlin et al. p. ??? de ce numéro*). Dans la méta-analyse publiée en 1997 [8], le risque relatif de développer une maladie d'Alzheimer selon la combinaison allélique du gène codant pour l'apolipoprotéine E a été évalué, en prenant comme référence les sujets homozygotes $\epsilon 3\epsilon 3$. Ce risque chez les sujets de race caucasienne est de 3,2 pour les sujets $\epsilon 3/\epsilon 4$ et de 14,9 pour les homozygotes $\epsilon 4\epsilon 4$, alors qu'il est de 0,6 pour les sujets $\epsilon 2\epsilon 2$ ou $\epsilon 2\epsilon 3$, et de 2,6 pour les sujets $\epsilon 2\epsilon 4$. L'impact est moindre chez les sujets d'origine africaine ou amérindienne et plus important chez les asiatiques. L'effet de l'allèle $\epsilon 4$ est présent à tout âge, de 40 à 90 ans, mais bien moindre après 70 ans.

Les antécédents familiaux de démence

Plusieurs études, essentiellement transversales, ont mis en évidence un risque accru de maladie d'Alzheimer chez les sujets ayant un parent au premier degré atteint de cette pathologie [9]. Le risque relatif a été estimé entre 2 et 4 par rapport aux sujets n'ayant pas d'antécédents familiaux de maladie d'Alzheimer. Cependant, dans le cadre d'Eurodem, une nouvelle analyse des données groupées de plusieurs grandes cohortes européennes prospectives en population n'a pas retrouvé cette association [10]. Ce facteur de risque reste donc controversé dans les formes tardives de maladie d'Alzheimer.

Le niveau d'éducation

La plupart des études réalisées à partir de données d'incidence observe une association entre un niveau bas d'éducation et un risque accru de maladie d'Alzheimer [4, 11], même si certains auteurs ne retrouvent pas d'association. Ce serait plus le niveau d'éducation atteint que le nombre d'années d'études qui interviendrait. Dans l'étude Paquid, nous avons montré que ce qui différenciait les sujets était l'obtention ou non du certificat d'études primaires, et les sujets n'ayant pas atteint ce niveau présentaient un risque accru de développer une démence (RR = 1,83) et/ou une maladie d'Alzheimer (RR = 1,81). Il est intéressant de noter que cet effet du niveau d'éducation n'explique pas le risque accru de maladie d'Alzheimer chez les femmes âgées de plus de 80 ans, puisque, dans cette génération, le niveau d'études des femmes était beaucoup plus faible que celui des hommes. Les sujets ayant atteint le certificat

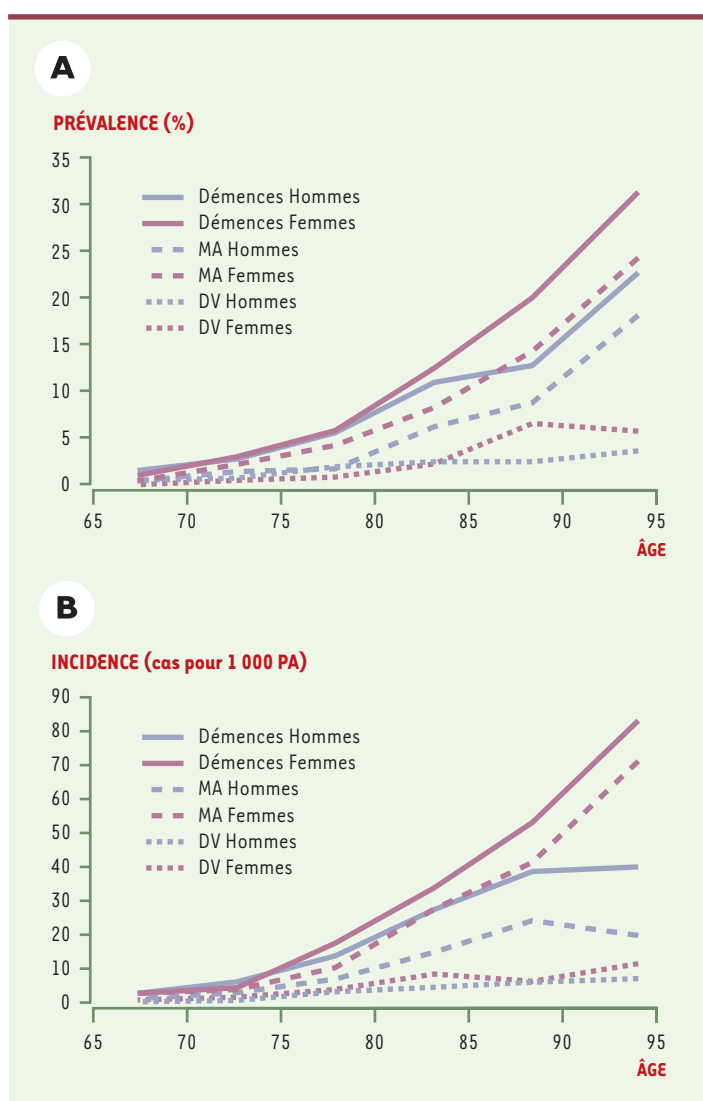


Figure 1. Prévalence et incidence des démences, de la maladie d'Alzheimer et des démences vasculaires selon l'âge et le sexe. La prévalence (A) est exprimée en % de la population, l'incidence (B) en nouveaux cas pour 1000 personnes et par an. PA : personnes-années ; MA : maladie d'Alzheimer ; DV : démences vasculaires.

d'études pourraient avoir une capacité de réserve cérébrale leur permettant de mieux résister à la maladie, et d'en différer ainsi de 4 à 5 ans l'expression clinique .

La taille de la tête

Plusieurs études récentes ont mis en évidence une association entre petite taille du périmètre crânien et risque accru de maladie d'Alzheimer, persistant après ajustement sur différents facteurs pouvant introduire un biais dans la relation [12]. Par ailleurs, une petite taille cérébrale a également été associée à un début plus précoce de la maladie [13]. La croissance de la boîte crânienne est complète à la fin de la première année de la vie et dépend de la taille du cerveau à ce moment. Peut-être une population neuronale plus importante dans des cerveaux de plus grande taille tissant plus de connexions cérébrales, protégerait contre - ou retarderait le début de - la maladie d'Alzheimer. Cependant, ces résultats sont encore préliminaires et devront être confirmés dans des études de cohortes prospectives en population*.

Activités de loisirs

La pratique d'activités comme le jardinage, les voyages, le bricolage ou le tricot, est également associée à un risque moindre de démence et de maladie d'Alzheimer [14]. Là encore, la pratique de ces activités, qui ont en commun la nécessité de planifier les tâches, pourrait constituer un entraînement et permettre au sujet de maintenir ses capacités et de retarder ainsi l'apparition de la démence. Cependant, l'absence d'activités de loisirs pourrait n'être aussi qu'un signe très précoce de la maladie.

Statut matrimonial et environnement social

Des associations ont été mises en évidence entre risque de démence et/ou de maladie d'Alzheimer, statut matrimonial [15], et importance du réseau social [16]. Les sujets célibataires ou vivant seuls ont un risque double de développer une démence, comparés à ceux qui vivent en couple, et un faible réseau social accroît également le risque de démence de 60 %. La stimulation cognitive, au sein du couple ou d'un réseau social plus développé, protégerait contre, ou retarderait la phase clinique de la démence. D'où l'importance du maintien d'une vie harmonieuse chez les sujets âgés.

Les antécédents de traumatismes crâniens

L'association entre démence et traumatisme crânien est largement controversée. Si des études ont mis en évidence un risque augmenté de maladie d'Alzheimer chez les sujets ayant des antécédents de traumatismes crâniens [17],

d'autres n'ont pas retrouvé cette association [18]. En outre, certains auteurs ont mis en évidence une interaction avec le gène codant pour l'apolipoprotéine E, l'effet du traumatisme crânien étant majoré chez les sujets porteurs de l'allèle E4 [17]. Cependant, la plupart de ces études sont des études transversales sur des cas prévalents de démence et, ici encore, les résultats obtenus à partir des données d'incidence en population des études Eurodem et de Rotterdam [19] n'ont retrouvé aucune association significative entre traumatisme crânien et risque de maladie d'Alzheimer ou de démence, ni d'interaction entre traumatisme crânien et apolipoprotéine E [19].

La dépression

Tony Jorm [20] vient de publier une remarquable revue de la littérature sur l'association entre dépression et démence. Si cette association est confirmée par cette revue avec un risque relatif de 1,16 à 3,50 pour les études cas-témoins et de 1,08 à 3,20 pour les études de cohorte, l'auteur pose le problème de l'interprétation de cette association. Selon lui, 6 hypothèses sont envisageables : (1) les traitements antidépresseurs sont des facteurs de risque de démence ; (2) la démence et la dépression ont des facteurs de risque communs ; (3) la dépression est un syndrome prodromique de la démence ; (4) la dépression est réactionnelle à des troubles cognitifs précoces ; (5) la dépression abaisse le niveau de détection de la démence (cognitif ou fonctionnel) ; (6) la dépression est un facteur causal de la démence. Les quatre dernières hypothèses paraissent les plus crédibles selon Tony Jorm. Cette discussion est exemplaire et pourrait s'appliquer à beaucoup de facteurs de risque.

Consommation de vin et autres facteurs diététiques

Une consommation modérée de vin pourrait avoir un effet protecteur sur la survenue d'une démence ou d'une maladie d'Alzheimer [21]. Le risque relatif associé à une consommation de 2 à 4 verres de vin par jour a été estimé à 0,28 pour la maladie d'Alzheimer. La mise en évidence d'une telle association incite à la prudence en raison des risques pour la santé publique qu'elle pourrait provoquer, particulièrement par ses effets néfastes possibles sur la prévention de l'alcoolisme. Les données de l'étude Paquid ont été analysées une seconde fois par un épidémiologiste américain reconnu [22] en tenant compte de tous les facteurs d'ajustement possibles inclus dans les données de la cohorte, en particulier les performances cognitives initiales, ainsi que de la technique d'échantillonnage : les résultats se sont révélés identiques. Plusieurs mécanismes protecteurs peuvent être évoqués : un rôle anti-oxydant de certains composants du vin, notamment les tannins, ou un effet pseudo-œstrogène de l'alcool ;

* Il s'agit du suivi d'un échantillon de la population.

d'autres facteurs pourraient également intervenir, notamment la convivialité associée à une consommation modérée de vin au cours de repas équilibrés. Ces résultats viennent d'être confirmés par la cohorte de Rotterdam, et il semble que ce soit non la consommation de vin mais plutôt à celle d'alcool qui intervienne [23]. Quoiqu'il en soit, ces études d'observation ne permettent pas de conclure formellement à un lien de causalité. D'autres facteurs diététiques, comme la consommation de poisson [24] ou d'anti-oxydants, seraient aussi associés à un risque moindre de maladie d'Alzheimer, des résultats qui nécessitent aussi une confirmation.

Composition de l'eau de boisson

L'hypothèse d'une relation entre taux élevé d'aluminium et risque de démence est ancienne, fondée sur la neurotoxicité de l'aluminium. Cependant, cette relation était jusqu'à présent très controversée [25, 26]. Des résultats récents de l'étude Paquid montrent qu'il existe effectivement une association entre un taux élevé d'aluminium dans l'eau de boisson (> 100 µg/litre) et un risque accru de maladie d'Alzheimer, avec un risque relatif (RR) de 2 [27]. Cependant, ces résultats sont encore préliminaires, obtenus à partir d'un petit nombre de cas, et doivent être confirmés. Si une telle association existe réellement, des mesures pourraient être prises (modification du traitement de l'eau notamment), permettant de réduire l'incidence de la maladie d'Alzheimer.

Les œstrogènes

Le traitement substitutif de la ménopause par œstrogénothérapie a été associé à un risque moindre de développer une maladie d'Alzheimer [28, 29]. Cet effet protecteur des œstrogènes pourrait être expliqué par des effets à la fois neurotrophiques et neuroprotecteurs, ainsi que par une amélioration de la circulation cérébrale. Cependant, comme nous l'avons vu, ces études

d'observations ne permettent pas de conclure formellement au rôle bénéfique des œstrogènes, et il nous faudra donc attendre le résultat des études de prévention randomisées qui sont actuellement conduites.

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Plusieurs études ont montré une association entre consommation d'AINS et risque moindre de maladie d'Alzheimer [30, 31]. Les AINS pourraient agir par le biais d'une diminution des phénomènes d'inflammation survenant dans la maladie d'Alzheimer, et offrent donc des pistes de prévention intéressantes. Mais, comme pour les œstrogènes, il faut attendre les études de prévention pour conclure.

Les facteurs vasculaires

Si l'association entre facteurs vasculaires et démences de type « vasculaires » - dont un des facteurs de risque majeur est l'hypertension artérielle - est prouvée, celle qui existerait entre facteurs vasculaires et maladie d'Alzheimer est en revanche moins claire. Alors que dans les années 1980, les critères permettant de porter un diagnostic de maladie d'Alzheimer probable excluaient toute pathologie vasculaire, la place des facteurs de risque vasculaires a été récemment à nouveau évoquée dans la survenue d'une maladie d'Alzheimer. L'hypertension artérielle et l'athérosclérose semblent en effet associées à un risque accru de survenue d'une maladie d'Alzheimer [32], et le traitement de l'hypertension artérielle pourrait entraîner une réduction importante de l'incidence de la maladie [33]. Le diabète majorerait également d'un facteur 1,9 le risque de survenue d'une maladie d'Alzheimer [34]. En ce qui concerne la consommation tabagique, les premières études montraient qu'elle avait un effet protecteur sur la survenue d'une démence et/ou d'une maladie d'Alzheimer [35]. L'explication proposée était alors que la nicotine contenue dans le tabac compensait le déficit cholinergique existant dans la maladie d'Alzheimer, en stimulant les récepteurs cholinergiques nicotiniques. Ces résultats, obtenus à partir d'études cas-témoins sujettes à de nombreux biais dans l'analyse des facteurs de risque de démence, n'ont pas été confirmés, bien au contraire, par des études de cohortes prospectives en population [36]. Des résultats inverses ont été observés, avec un effet néfaste de la consommation tabagique sur la survenue d'une maladie d'Alzheimer (RR = 2,3). Enfin, les données sur une éventuelle corrélation entre les marqueurs biologiques du métabolisme lipidique et le risque de maladie d'Alzheimer sont encore très controversées. Nous avons par exemple observé, dans une étude cas-témoins incluse dans la cohorte Paquid, une relation inverse entre la concentration de cholestérol HDL (*high density*

Rôle causal dans la maladie	Facteurs
Certain	Âge, génotype apoE
Probable	Sexe, niveau d'études, vie active, facteurs vasculaires
Possible	Dépression, facteurs nutritionnels, alcool, aluminium, œstrogènes, anti-inflammatoires, environnement social, taille de la tête
Peu crédible	Traumatisme crânien, profession

Tableau III. Notre avis sur la relation causale entre certains facteurs de risque et la maladie d'Alzheimer.

lipoprotein) et le risque de démence, avec un risque relatif de 0,1 chez les sujets ayant une concentration d'HDL-C dans le quartile supérieur de la distribution [37]. Ce résultat est impressionnant, mais doit absolument être confirmé pour être crédible.

En fait, trop peu d'études ont à l'heure actuelle mis clairement en évidence une relation entre facteurs vasculaires et démence ou maladie d'Alzheimer ; cette relation reste donc encore à démontrer avant de pouvoir évaluer l'impact réel des facteurs vasculaires sur la survenue d'une démence.

Conclusions

Cette analyse non exhaustive des facteurs de risque de maladie d'Alzheimer confirme qu'il s'agit bien d'une maladie multi-factorielle. Nous pouvons exposer notre point de vue synthétique par un classement des facteurs de risque de maladie d'Alzheimer tardive (après 65 ans) selon que leur rôle est certain, probable, possible ou peu crédible (Tableau III).

La discussion reste ouverte, mais l'important est de proposer des pistes de prévention qui permettront dans l'avenir de minorer l'incidence de la maladie. C'est une priorité pour la Santé publique. ♦

SUMMARY

Epidemiology of Alzheimer's disease

Dementia and Alzheimer's disease (AD) are now recognized as major public health problems and even represent a major challenge for the occidental societies in this new century, due to the ageing of the population and to the consequences of the disease on the life of the patients, on the life of their family, and on the finances of the country. A better knowledge of the epidemiology of these diseases is necessary for at least two reasons: first to evaluate accurately the burden of these diseases for our countries and the trends for the next years, second to show and to confirm associations between risk factors and dementia or AD, which could lead to ways of prevention. Population-based cohort studies with active research of incident cases of dementia are necessary to obtain valid data on these insidious chronic diseases. Age and apolipoprotein E genotype ($\epsilon 4$ allele) are the only risk factors for dementia or AD admitted without controversies by the scientific community. But other factors seem to be good candidates for future prevention: cognitive stimulation, leisure activities, anti-inflammatory drugs, vascular risk factors, nutritional factors, treatment for depression. However, all these factors need an epidemiological confirmation before proposals for preventive interventions. ♦

RÉFÉRENCES

1. Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L, *et al.* Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: a collaborative study of population-based cohorts. *Neurology* 2000 ; 54 (suppl 5) : S4-9.
2. American Psychiatric Association. Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. DSM-III-R. Paris : Masson, 1989.
3. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan E. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of Department of health and human services task force on Alzheimer's disease. *Neurology* 1984 ; 34 : 939-44.
4. Fratiglioni L, Launer LJ, Andersen K, *et al.* Incidence of dementia and major subtypes in Europe: a collaborative study of population-based cohorts. *Neurology* 2000 ; 54 (suppl 5) : S10-5.
5. Letenneur L, Commenges D, Dartigues JF, Barberger-Gateau P. Incidence of dementia and Alzheimer's disease in elderly community residents of south-western France. *Int J Epidemiol* 1994 ; 23 : 1256-61.
6. 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 Psychiatr* 1999 ; 66 : 177-83.
7. Edland SD, Rocca W, Petersen RC, Cha RH, Kokmen E. The incidence of Alzheimer's disease does not vary by gender in Rochester, MN. *Neurobiol Aging* 2000 ; 21 : S203.
8. Breitner JCS, Folstein MF, Murphy EA. Familial aggregation in Alzheimer dementia. *J Psychiatr Res* 1986 ; 20 : 31-43.
9. Launer LJ, Andersen K, Dewey ME, *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 : 78-84.

TIRÉS À PART

J.F. Dartigues

10. Farrer LA, Cupples LA, Haines JL, *et al.* Effects of age, sex and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer Disease. Meta analysis consortium. *JAMA* 1997 ; 278 : 1349-58.
11. Stern RG, Mohs RC, Davidson M, *et al.* A longitudinal study of Alzheimer's disease: measurement, rate, and predictors of cognitive deterioration. *Am J Psychiatry* 1994 ; 151 : 390-6.
12. Graves AB, Mortimer JA, Bowen JD, *et al.* Head circumference and incident Alzheimer's disease - Modification by apolipoprotein E. *Neurology* 2001 ; 57 : 1453-60.
13. Schofield P, Logroscino G, Andrews H, Albert S, Stern Y. An association between head circumference and Alzheimer's disease in a population-based study of aging and dementia. *Neurology* 1997 ; 49 : 30-7.
14. Fabrigoule C, Letenneur L, Dartigues JF, Zarrouk M, Commenges D, Barberger-Gateau P. Social and leisure activities and risk of dementia: a prospective longitudinal study. *J Am Geriatr Soc* 1995 ; 43 : 485-90.
15. Helmer C, Damon D, Letenneur L, *et al.* Marital status and risk of Alzheimer's disease : a French population-based cohort study. *Neurology* 1999 ; 53 : 1953-8.
16. Fratiglioni L, Wang HX, Ericsson K, Maytan M, Winblad B. Influence of social network on occurrence of dementia: a community-based longitudinal study. *Lancet* 2000 ; 355 : 1315-9.
17. Mayeux R, Ottman R, Tang M, *et al.* Genetic susceptibility and head injury as risk factors for Alzheimer's disease among community-dwelling elderly persons and their first-degree relatives. *Ann Neurol* 1993 ; 33 : 494-501.
18. Li G, Shen Y, Li Y, Chen C, Zhou Y, Silverman J. A case-control study of Alzheimer's disease in China. *Neurology* 1992 ; 42 : 1481-8.
19. Mehta K, Ott A, Kalmijn S, *et al.* Head trauma and risk of dementia and Alzheimer's disease: the Rotterdam Study. *Neurology* 2000 ; 53 : 1959-62.
20. Jorm AF. Is depression a risk factor for dementia or cognitive decline : a review. *Gerontology* 2000 ; 46 : 219-27.
21. Orgogozo JM, Dartigues JF, Lafont S, *et al.* Wine consumption and dementia in the elderly: a prospective community study in the Bordeaux area. *Rev Neurol* 1997 ; 153 : 185-92.
22. 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. *Am J Epidemiol* 1998 ; 148 : 298-306.
23. Ruitenberg A, Swieten JC, Hofman A, Breteler MMB. Alcohol consumption and risk of dementia: results from the Rotterdam study. *Neurobiol Aging* 2000 ; 21 : 1129.
24. Kalmijn S, Launer LJ, Ott A, Wittemen JC, Hofman A, Breteler MM. Dietary fat intake and the risk of incident dementia in the Rotterdam study. *Ann Neurol* 1997 ; 42 : 776-82.
25. Martyn CN, Barker JP, Osmond C, Harris EC, Edwarson JA, Lacey RF. Geographical relation between Alzheimer's disease and aluminium in drinking water. *Lancet* 1989 ; 14 : 59-62.
26. Martyn C, Coggon D, Lacey R. Aluminium concentrations in drinking water and risk of Alzheimer's disease. *Epidemiology* 1997 ; 8 : 281-6.
27. 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 : 59-66.
28. Paganini-Hill A, Henderson VW. Estrogen deficiency and risk of Alzheimer's disease in women. *Am J Epidemiol* 1994 ; 140 : 256-61.
29. Kawas C, Resnick S, Morrison A, *et al.* A prospective study of estrogen replacement therapy and the risk of developing Alzheimer's disease: the Baltimore longitudinal study of aging. *Neurology* 1997 ; 48 : 1517-21.
30. Breitner JCS, Zandi PP. Do nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce the risk of Alzheimer's disease? *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 1567-8.
31. Intveld BA, Ruitenberg A, Hofman A, *et al.* Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the risk of Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 1515-21.
32. Hofman A, Ott A, Breteler MMB, *et al.* Atherosclerosis, apolipoprotein E, and prevalence of dementia and Alzheimer's disease in the Rotterdam study. *Lancet* 1997 ; 349 : 151-4.
33. Forette F, Seux ML, Staessen JA, *et al.* Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 1998 ; 352 : 1347-51.
34. Ott A, Stolk RP, Hofman A, van Harskamp F, Grobbee DE, Breteler MM. Association of diabetes mellitus and dementia: the Rotterdam Study. *Diabetologica* 1996 ; 39 : 1392-7.
35. Vanduijn C, Stijnen T, Hofman A. Risk factors for Alzheimer's disease : overview of the Eurodem collaborative reanalysis of case-control studies. *Int J Epidemiol* 1991 ; 20 (suppl 2) : S4-12.
36. Merchant C, Tang M, Albert S, Manly J, Stern Y, Mayeux R. The influence of smoking on the risk of Alzheimer's disease. *Neurology* 1999 ; 52 : 1408-12.
37. Bonarek M, Barberger-Gateau P, Letenneur L, *et al.* Relationships between cholesterol, apolipoprotein E polymorphism and dementia: a cross-sectional analysis from the Paquid study. *Neuroepidemiology* 2000 ; 19 : 141-8.