



Facteurs psychosociaux et nutritionnels des troubles cognitifs en Afrique Centrale

Sophie Pilleron

► To cite this version:

Sophie Pilleron. Facteurs psychosociaux et nutritionnels des troubles cognitifs en Afrique Centrale. Médecine humaine et pathologie. Université de Limoges, 2014. Français. NNT : 2014LIMO0024 . tel-01135257

HAL Id: tel-01135257

<https://theses.hal.science/tel-01135257>

Submitted on 25 Mar 2015

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.

UNIVERSITÉ DE LIMOGES

ÉCOLE DOCTORALE N°523 - SCIENCES POUR
L'ENVIRONNEMENT

UMR INSERM 1094 Neuroépidémiologie Tropicale, Limoges, France

Thèse

pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE LIMOGES

Discipline / Spécialité : Santé Publique / Épidémiologie

présentée et soutenue par

Sophie PILLERON

le 24 octobre 2014

**Facteurs psychosociaux et nutritionnels des troubles cognitifs
en Afrique Centrale**

Thèse codirigée par

Pr Jean-Pierre CLÉMENT et Dr Maëlen GUERCHET

JURY

Président du jury

M. Emiliano Albanese, Professeur des Universités, Département de psychiatrie, Faculté de médecine, Université de Genève, Suisse

Rapporteurs

Mme Claudine Berr, Docteur, INSERM 1061, Montpellier, France

M. Vincent Camus, Professeur des Universités, Université de Tours, France

Examineur

M. Jean-Claude Desport, Professeur des Universités, Unité de Nutrition, Centre hospitalier universitaire Dupuytren, Limoges, France

Directeurs

Mme Maëlen Guerchet, Docteur, King's College London, UK

M. Jean-Pierre Clément, Professeur des Universités, Pôle universitaire de Psychiatrie de l'adulte et de la personne âgée, Centre hospitalier Esquirol, Limoges, France

À Candé, ma plus belle réussite.

À Olivier, pour ta patience, ton réconfort et ton soutien tout au long de ces trois années de thèse.

À toi, maman, pour ton amour, ta disponibilité et ton aide sans faille.

À mon père
À mes grand-mères

Remerciements

Mes plus sincères remerciements s'adressent tout d'abord à mes directeurs de thèse qui m'ont permis de mener ce travail à son terme :

- ❖ Au Professeur Jean-Pierre Clément pour avoir encadré ce travail et m'avoir soutenu tout au long de la thèse.
- ❖ Au Docteur Maëlen Guerchet pour avoir co-encadré ce travail de thèse, pour m'avoir « supportée » pendant la durée du travail sur le terrain, pour sa patience, son organisation de travail et pour le projet EPIDEMCA qui n'aurait pas vu le jour sans elle.

Je tiens également à remercier :

- ❖ Le Professeur Jean-Claude Desport pour m'avoir apporté une aide précieuse sur la partie nutritionnelle de ce travail de thèse.
- ❖ Le Professeur Pierre-Marie Preux, directeur de l'Institut de Neurologie Tropicale, pour m'avoir donné l'opportunité de réaliser mon rêve de doctorat et pour avoir cru en moi. Que ce travail soit le gage de ma plus profonde gratitude.
- ❖ Le Professeur Michel Dumas, fondateur de l'Institut de Neurologie Tropicale. Je le remercie pour sa gentillesse et pour m'avoir fait part de ses souvenirs de jeune chercheur.

Je souhaite adresser ma plus profonde gratitude à nos partenaires et collègues centrafricains et congolais sans qui ce travail de thèse n'aurait pu exister :

- ❖ Au Professeur Pascal M'Mbelesso pour m'avoir accueillie dans son pays et pour m'avoir initiée à la culture centrafricaine. Je tiens à saluer le travail accompli par le Professeur lors des phases terrain, plus particulièrement à Nola, ce qui nous a facilité la tâche, à Maëlen et à moi-même ainsi qu'aux enquêteurs.
- ❖ Au Docteur Bébène Bandzouzi-Ndamba pour sa gentillesse, son optimisme, sa simplicité et pour tous les bons moments passés ensemble.
- ❖ À Romuald, le logisticien-musicien, pour sa patience à mon égard, son obstination, son caractère consciencieux et son immuable bonne humeur, quelles que soient les circonstances.
- ❖ À toutes les personnes impliquées dans les enquêtes :

- en RCA, Lionel, Nestor, Judith, Jean-Charles, Dieudonné, Samuel, Mathias, Arnault, Bruno, Rosine, Philippe, Éliard, Camille, Marcel, Nerry et Amilcar.
 - Au Congo, Lucrèche, Sauvaine, Donalie, Davy (l'homme qui fait bien), Berge, Régis, Brunhel, Arvel, Emmanuel, Junior, Roseline, Martirine, Pierre et Blonde, Hugues et Elvis
- ❖ Une pensée toute particulière pour Désiré, un des chauffeurs sur l'enquête à Nola, en RCA, parti trop jeune.

Je tiens également à remercier les membres du jury :

- ❖ Le Professeur Emiliano Albanese pour avoir accepté de présider le jury de la soutenance de thèse.
- ❖ Le Professeur Vincent Camus et le Docteur Claudine Berr pour avoir accepté d'être rapporteurs de cette thèse.
- ❖ Soyez, ici, tous assurés de mes remerciements sincères.

Je n'oublie pas non plus :

- ❖ Tous les *mamans* et *papas* que nous avons rencontrés dans le cadre de nos enquêtes. Je les remercie, ici, de nous avoir accordé un peu de leur temps pour répondre à nos nombreuses questions.
- ❖ Elisabeth, sans qui la recherche des articles aurait été encore bien plus laborieuse. Merci.
- ❖ Nicole, Pascale, Carole et Charlotte qui m'ont toujours facilité le travail par leur aide précieuse. Merci.
- ❖ Anaïs qui a toujours répondu présente pour répondre à mes innombrables questions statistiques. Merci de ta patience.
- ❖ Farid pour son amitié, son soutien moral et son aide.
- ❖ Mathilde pour son amitié sans faille. Merci d'être là !
- ❖ Iléana, Bello, Aurélie, Céline, Aïna, Harielle, Romain, Benjamin, Nathalie pour leur gentillesse, leur bonne humeur et leur aide.
- ❖ Patricia et Jean-Pierre pour avoir pris le temps de relire ce document.
- ❖ À ma famille
- ❖ Tous ceux que j'aurais involontairement oubliés. Veuillez m'en excuser.

SOMMAIRE

INTRODUCTION	15
PARTIE 1. ETAT DES CONNAISSANCES	19
Chapitre 1 – Définition et épidémiologie des troubles cognitifs.....	19
Chapitre 2 – Facteurs psychosociaux et troubles cognitifs	55
Chapitre 3 – Facteurs nutritionnels et troubles cognitifs	117
PARTIE 2. CADRE ET OBJECTIFS DE LA THESE ET METHODE	157
1. Cadre de la thèse	157
2. Justification et objectifs de la thèse.....	158
3. Méthode	159
4. Données analysées	174
5. Analyse statistique	181
PARTIE 3. RESULTATS	183
1. Description de l'échantillon	183
2. Facteurs psychosociaux associés aux troubles cognitifs.....	186
3. Facteurs nutritionnels associés aux troubles cognitifs	239
PARTIE 4. DISCUSSION GENERALE	278
1. Facteurs psychosociaux.....	279
2. Facteurs nutritionnels	285
3. Limites méthodologiques	291
4. Perspectives	295
CONCLUSION	298
REFERENCES	300
ANNEXES	336

Liste des abréviations

AA	Acide Arachidonique
ACTH	<i>AdenoCorticoTrophin Hormon</i>
ADAS-COG	<i>Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale</i>
ADI	<i>Alzheimer's Disease International</i>
ADRDA	<i>Alzheimer's Disease and Related Disorders Association</i>
AINS	Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens
AG	Acide Gras
AGE	<i>Advanced Glycosylation End Products</i>
AGI	Acide Gras Insaturé
AGS	Acide Gras Saturé
AGMI	Acide Gras Monoinsaturé
AGPI	Acide Gras Polyinsaturé
ALA	Acide Alpha Linolénique
ANR	Agence Nationale de la Recherche
AOMI	Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs
APOE	Apolipoprotéine E
APP	<i>Amyloid Precursor Protein</i>
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
BAPEN	<i>British Association for Parenteral and Enteral Nutrition</i>
BDNF	<i>Brain-Derived Neurotrophic Factor</i> (Facteur neurotrophique dérivé du cerveau)
CAIDE	<i>Cardiovascular Risk Factors, Aging and Incidence of Dementia</i>
CAMDEX	<i>Cambridge Mental Disorders of the Elderly Examination</i>
CDR	<i>Clinical Dementia Rating Scale</i>
CERAD	<i>Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease</i>
CHAP	<i>Chicago Health and Aging Project</i>
CIM-10	Classement International des Maladies - 10 ^{ème} édition
CMB	Circonférence Musculaire Brachiale
CRH	<i>Cortico-Releasing Hormon</i>
CSI-D	<i>Community Screening Interview for Dementia</i>
CORUS	Coopération pour la Recherche Universitaire et Scientifique
DFTvc	Démence Frontotemporale à variante comportementale
DHA	Acide Docosahexaénoïque
DSM	<i>Diagnostic and Statistical Manual for Mental disorders</i>
Dvasc	Démence vasculaire
EDAC	Épidémiologie des Démences en Afrique Centrale
ELSA	Étude Longitudinale du suivi de la Maladie d'Alzheimer
EPA	Acide Eicosapentaénoïque
EPIDEMCA	<i>Epidemiology of Dementia in Central Africa</i>
ET	Écart-type
EVS	Événements de Vie Stressants
FFDI	<i>Five-Factor Dependency Inventory</i>
GC	Glucocorticoïde
GMS	<i>Geriatric Mental State</i>
HHS	Hypothalamo-Hypophyso-Surrénalien

HR	<i>Hazard Ratio</i>
IAS	Incidence Annuelle Standardisée
IC _{95%}	Intervalle de Confiance à 95%
IDE	Enzyme dégradant l'insuline
IMC	Indice de Masse Corporelle
INSERM	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
IPDE	<i>International Personality Disorders Examination</i>
IPS	Index de Pression Systolique
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
ISRS	Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine
IWG	<i>International Work group on criteria for the diagnosis of Alzheimer's Disease</i>
LDL	Lipoprotéine à Basse Densité
LCR	Liquide Céphalo-Rachidien
LCU	<i>Life Events Unit</i>
LEDS	<i>Life Events and Difficulties Schedule Ratings</i>
MA	Maladie d'Alzheimer
MAO	Monoamine Oxydase
MCI	<i>Mild Cognitive Impairment</i>
MeDi	<i>Mediterranean Diet</i>
MMPI	<i>Minnesota Multiphasic Personality Inventory</i>
MMSE	<i>Mini-Mental State Examination</i>
MNA	<i>Mini-Nutritional Assessment</i>
MR	Récepteur minéralocorticoïdes
MNCD	<i>Major Neurocognitive Disorder</i>
MUST	<i>Malnutrition Universal Screening Tool</i>
NEO-FFI	<i>Neuroticism-Extraversion-Openness -Five factor Inventory</i>
NEO PI-R	<i>Revised Neuroticism-Extraversion-Openness Personality Inventory</i>
NINCDS	<i>National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke</i>
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OR	Odds Ratio
PA	Personne-Année
PAS	Pression Artérielle Systolique
PB	Périmètre Brachial
PCT	Pli Cutané Tricipital
PDQ-4+	<i>Personality Diagnostic Questionnaire – 4+</i>
PHF	Paires Hélicoïdales de Filaments
PLT	Potentialisation à Long Terme
QFA	Questionnaire de Fréquence Alimentaire
RADC	<i>Rush Alzheimer's Disease Center</i>
RCA	République Centrafricaine
RG	Récepteur Glucocorticoïde
RGPH	Recensement Général de la Population et de l'Habitat
RM	Récepteur Minéralocorticoïde
SGA	Syndrome Général d'Adaptation
SCID-II	<i>Structured Clinical Interview for DSM-III-R Personality Disorders</i>

SERT	Transporteur de la sérotonine
SIDP-IV	<i>Structured Interview for DSM-IV Personality</i>
SNC	Système Nerveux Central
TAT	<i>Thematic Apperception Test</i>
TCI	<i>Temperament and Character Inventory</i>
TEP	Tomographie par Émission de Positons
TPQ	<i>Tridimensional Personality Questionnaire</i>
UMR	Unité Mixte de Recherche
USA	United States of America
WAIS	<i>Wechsler Adult Intelligence Scale</i>
WHICAP	<i>Washington Heights-Inwood Columbia Aging Project</i>
5-HIA	Acide 5-hydroxyindoleacetic
5-HT	Sérotonine
5-HTP	5-hydroxytryptophane
7-MS	<i>7-Minute Screen</i>

Introduction

Chaque action, si infime soit elle, effectuée chaque jour est rendue possible et est influencée par nos capacités cognitives. De l'activité la plus sophistiquée à la plus insignifiante, toutes dépendent de nos capacités à comprendre et à interagir avec notre environnement (1). Cependant, avec le vieillissement, certaines fonctions cognitives telles que la mémoire, l'attention et la concentration déclinent, devenant plus lentes et inefficaces, à l'instar de certaines fonctions physiques comme la vue, l'ouïe, la marche ou encore l'équilibre (2).

Alors que certaines personnes conservent leurs capacités cognitives, et ce même à un âge avancé, d'autres connaissent un déclin important de leurs facultés associé à un syndrome démentiel. La principale caractéristique d'un trouble démentiel est la perte de mémoire. Cependant, ce symptôme n'est pas suffisant pour faire le diagnostic d'une démence. La perte de mémoire doit être accompagnée d'autres changements cognitifs suffisamment sévères pour interférer de façon notable avec les activités quotidiennes, comme des troubles du langage, de la dextérité motrice, ou une perturbation des fonctions exécutives supérieures telles que la planification ou le raisonnement abstrait (1).

La maladie d'Alzheimer (MA) est la cause de démence la plus prévalente. Elle représente 70% des cas de démence diagnostiqués au niveau mondial (3). Il s'agit d'une maladie neurodégénérative causée par l'accumulation de plaques neuritiques dans le cerveau et l'agrégation de la protéine *Tau* sous forme de filaments pathologiques dans les cellules nerveuses. La seconde cause de démence, non dégénérative, est la démence vasculaire, qui peut être causée par différents types de pathologies cérébrovasculaires. Elle représente 15 à 20% des cas de démence diagnostiqués (4). D'autres causes fréquentes de démence incluent la démence frontotemporale et la démence à corps de Lewy (4).

L'étiologie des démences neurodégénératives est encore mal cernée mais il est maintenant admis qu'elle est complexe et multifactorielle (5). L'âge est le premier facteur de risque de démence. La prévalence de la démence doublerait tous les cinq ans à partir de l'âge de 65 ans (6). Le sexe féminin (6,7) et le génotype de l'apolipoprotéine E (APOE) (8,9) en sont aussi d'importants facteurs de risque, notamment de la MA. Les facteurs vasculaires (hypertension, diabète, obésité) ainsi que certains liés au mode de vie (consommation de tabac, excès d'alcool, sédentarité) ou encore la dépression seraient également d'importants facteurs de risque (10,11) ; mais, contrairement aux premiers cités, ces facteurs sont modifiables. Il a été

estimé qu'un tiers des cas de MA serait attribuable à ces facteurs (12) et donc potentiellement évitable. Un certain nombre d'autres facteurs que l'on peut regrouper sous le vocable de « facteurs psychosociaux » (réseau social, stress, personnalité, etc.) joueraient également un rôle dans développement de la démence (10,13). Il semblerait que ce soit l'accumulation de ces facteurs tout au long de la vie qui participerait au développement du syndrome démentiel (10,14).

Au niveau mondial, la population vieillit du fait de l'allongement de l'espérance de vie et de la diminution de la fécondité (15). Cette augmentation de l'âge s'accompagne d'une augmentation de la prévalence des maladies chroniques telles que les maladies cardiovasculaires, le diabète de type 2, le cancer, l'hypertension artérielle mais également les troubles cognitifs et la démence. Ainsi, les prévisions indiquent une augmentation considérable du nombre de personnes âgées atteintes de démence d'ici 2050 (16). Selon les dernières estimations publiées par *Alzheimer's Disease International* (ADI), ce nombre passerait alors de 44 à 135 millions au niveau mondial entre 2013 et 2050 (16).

Jusqu'à ce jour, la majorité des études épidémiologiques sur les troubles cognitifs, la démence ou la MA ont été menées dans les pays occidentaux. Peu d'études épidémiologiques sur la démence ont été conduites dans les pays à faible et moyen revenu et notamment sur le continent africain (17). Pourtant, même si le phénomène n'en est qu'à son début, la population vieillit comme dans le reste du monde, et même plus vite (15). Selon les dernières estimations de l'ADI, l'augmentation du nombre de personnes atteintes de démence entre 2013 et 2050 sera la plus importante dans les pays les moins développés, où elle serait de 246%, passant de 27,8 millions de cas en 2013 à 96,3 millions en 2050 (16). L'augmentation de la prévalence des maladies chroniques, incluant la démence, dans ces pays s'ajoute à la forte prévalence des maladies transmissibles auxquelles ils doivent encore faire face. En outre, les pays africains ne sont pas encore préparés à prendre en charge la chronicité de ces pathologies (18,19). Alors que certaines études menées sur le continent africain avancent des prévalences plus faibles que celles retrouvées dans les pays occidentaux (20–23), d'autres trouvent des chiffres comparables (24–26). Par ailleurs, certains facteurs habituellement connus pour être associés aux troubles cognitifs, démence ou MA comme l'éducation ou le génotype de l'APOE ne sont pas systématiquement associés à la démence dans les pays africains (27,28).

Une meilleure connaissance de l'épidémiologie de la démence, des troubles cognitifs et de la MA dans les pays à faible et moyen revenus, notamment africains, pourrait permettre d'une part de confronter les hypothèses soulevées par les études épidémiologiques conduites dans les pays occidentaux dans des contextes socioculturels différents et d'autre part de préparer la prise en charge de ces pathologies dans ces pays en améliorant la connaissance épidémiologique.

Le travail présenté ici se propose donc d'approfondir la connaissance de l'association entre les troubles cognitifs et d'une part les facteurs psychosociaux et d'autre part les facteurs nutritionnels dans un contexte encore peu étudié, l'Afrique centrale et plus particulièrement dans deux pays : la République Centrafricaine et la République du Congo.

De plus, même si ce n'est pas son objectif premier, au travers de l'étude des troubles cognitifs en Afrique, cette thèse apportera une meilleure connaissance de la population âgée sur le continent africain, qui, jusque-là, n'a pas fait l'objet d'études épidémiologiques suffisantes.

Dans une première partie, nous allons faire le point sur l'état de la littérature. Nous définirons, d'abord, ce que l'on entend par troubles cognitifs puis nous aborderons l'épidémiologie des troubles cognitifs au niveau mondial, puis africain. Nous présenterons, ensuite, une revue de la littérature concernant la relation entre les troubles cognitifs et d'une part, les facteurs psychosociaux, plus précisément les événements de vie stressants et la personnalité dépendante, et d'autre part, les facteurs nutritionnels, en particulier la dénutrition et la consommation alimentaire. Dans une seconde partie, nous présenterons le cadre et les objectifs de notre thèse ainsi que la méthode de recueil et d'analyse des données. Dans une troisième partie, nous présenterons les résultats de nos analyses. Enfin, dans une quatrième et dernière partie, nous discuterons l'ensemble des résultats de notre thèse, nous en tirerons des conclusions et nous évoquerons de nouvelles perspectives de recherche.

Partie 1. État des connaissances

Chapitre 1 – Définition et épidémiologie des troubles cognitifs

1.1 Définition des troubles cognitifs

1.1.1 Démence

1.1.1.1 Diagnostic

Les deux principales définitions de la démence sont celles de *l’American Psychiatric Association* et de l’Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Dans la quatrième version révisée du *Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders* (DSM-IV TR), la démence est caractérisée par « *l’apparition de déficits cognitifs multiples qui comportent une altération de la mémoire et au moins l’une des perturbations cognitives suivantes : aphasie, apraxie, agnosie ou perturbation des fonctions exécutives. Les déficits cognitifs doivent être suffisamment sévères pour entraîner une altération significative du fonctionnement professionnel ou social et doivent représenter un déclin par rapport au niveau du fonctionnement antérieur.* » (29). Cette définition de la démence est très largement utilisée en recherche.

En 2013, la cinquième version du DSM (DSM-5) a été publiée (30). Les modifications par rapport au DSM-IV incluent le changement de nomenclature ; ainsi, on ne parle plus de démence mais de troubles neurocognitifs majeurs (MNCD pour *Major Neurocognitive Disorder*), le diagnostic de MNCD ne requiert plus nécessairement que la mémoire soit un des domaines affectés, et il permet des déficits cognitifs limités à un seul domaine. Le tableau 1 met en parallèle les critères du DSM-IV avec ceux du DSM-5.

Tableau 1. Critères diagnostiques de la démence selon le DSM-IV-TR et du trouble neurocognitif majeur selon le DSM-5

DSM-IV	DSM-5
A. Apparition de déficits cognitifs multiples, comme en témoignent à la fois : 1. une altération de la mémoire (altération de la capacité à apprendre des informations nouvelles ou à se rappeler les informations apprises antérieurement) ; 2. une (ou plusieurs) des perturbations cognitives suivantes : a. aphasie (perturbation du langage) b. apraxie (altération de la capacité à réaliser une activité motrice malgré des fonctions motrices intactes) c. agnosie (impossibilité de reconnaître ou d'identifier des objets malgré des fonctions sensorielles intactes) d. perturbation des fonctions exécutives (faire des projets, organiser, ordonner dans le temps, avoir une pensée abstraite). B. Les déficits cognitifs des critères A1 et A2 sont tous les deux à l'origine d'une altération significative du fonctionnement social ou professionnel et représentent un déclin significatif par rapport au niveau de fonctionnement antérieur. C. L'évolution est caractérisée par un début progressif et un déclin cognitif continu. D. Les déficits cognitifs des critères A1 et A2 ne sont pas dus : 1. à d'autres affections du système nerveux central qui peuvent entraîner des déficits progressifs de la mémoire et du fonctionnement cognitif (par exemple : maladie cérébro-vasculaire, maladie de Parkinson, maladie de Huntington, hématome sous-dural, hydrocéphalie à pression normale, tumeur cérébrale) ; 2. à des affections générales pouvant entraîner une démence; 3. à des affections induites par une substance. E. Les déficits ne surviennent pas de façon exclusive au cours de l'évolution d'un syndrome confusionnel. F. La perturbation n'est pas mieux expliquée par un trouble dépressif majeur ou une schizophrénie.	A. Preuve d'un déclin cognitif significatif par rapport à un niveau antérieur de fonctionnement dans un ou plusieurs domaines cognitifs (attention complexe, fonctions exécutives, apprentissage et mémorisation, langage, activité perceptivo-motrices, ou cognition sociale) reposant sur : 1. Une préoccupation du sujet, d'un informant fiable ou du clinicien qu'il y a eu un déclin significatif du fonctionnement cognitif ; et 2. Une altération importante des performances cognitives, idéalement documentée par un bilan neuropsychologique standardisé ou, à défaut, par une évaluation clinique quantifiée. B. Les déficits cognitifs interfèrent avec l'autonomie dans les actes du quotidien (p.ex., tout au moins une aide nécessaire dans les activités instrumentales complexes de la vie quotidienne comme payer les factures ou gérer la prise de ses médicaments). C. Les déficits cognitifs ne surviennent pas exclusivement dans le contexte d'un état confusionnel (delirium). D. Les altérations cognitives ne sont pas mieux expliquées par un autre trouble mental (p.ex., un trouble dépressif caractérisé, une schizophrénie).

Pour l'OMS, dans la 10^{ème} édition de la Classification Internationale des Maladies (CIM-10), « la démence est un syndrome dû à une maladie cérébrale, habituellement chronique et progressive, caractérisé par une altération de nombreuses fonctions corticales supérieures, telles que la mémoire, l'idéation, l'orientation, la compréhension, le calcul, la capacité d'apprendre, le langage et le jugement. Le syndrome ne s'accompagne pas d'un obscurcissement de la conscience. Les déficiences des fonctions cognitives s'accompagnent habituellement (et sont parfois précédées) d'une détérioration du contrôle émotionnel, du

comportement social ou de la motivation. Ce syndrome survient dans la maladie d'Alzheimer, dans les maladies vasculaires cérébrales, et dans d'autres affections qui, de manière primaire ou secondaire, affectent le cerveau. » (31) Une nouvelle édition de la CIM est prévue en 2015.

1.1.1.2 Étiologie

Une fois le diagnostic de démence posé, il convient d'en rechercher l'étiologie. Plusieurs types de démence sont à distinguer selon qu'elles sont dégénératives ou non. La démence neurodégénérative la plus répandue est la maladie d'Alzheimer (MA) qui représente environ 70% des cas au niveau mondial (3). La démence non dégénérative la plus prévalente est la démence vasculaire, comptant pour 15% à 25% des cas (32). D'autres types de démence existent comme la démence à corps de Lewy, la démence frontotemporale, la maladie d'Huntington et l'aphasie progressive primaire (tableau 2). Il est de plus en plus admis que l'étiologie de la démence n'est pas unique, et plusieurs études ont montré notamment une coexistence des signes neuropathologiques de la MA et des atteintes vasculaires (33,34). Par ailleurs, il existe des formes précoces de démence apparaissant avant l'âge de 65 ans. Ce sont des pathologies rares avec un faible nombre de cas qui seraient principalement d'origine génétique, héritées des parents selon la loi de Mendel (35). Une récente revue de la littérature rapporte des prévalences de démence précoce allant de 38 à 420 pour 100 000 personnes, de la MA allant de 10,6 à 153 pour 100 000 personnes et de la démence frontotemporale entre 1,0 et 15,4 pour 100 000 (36).

Tableau 2. Principales étiologies de démence

Démences dégénératives • Maladie d’Alzheimer • Démence à corps de Lewy • Démence frontotemporale • Maladie de Parkinson • Maladie de Huntington • Aphasie primaire progressive Démences non dégénératives • Démences vasculaires – <i>Démence par infarctus unique ou multiple</i> – <i>Maladie de Binswanger</i> • Démences traumatiques ou apparentées – <i>Traumatisme crânien</i> – <i>Hématome sous-dural</i> – <i>Hydrocéphalie à pression normale</i> – <i>Métastases ou tumeurs cérébrales primitives</i> – <i>Démence des boxeurs (dementia pugilistica)</i> • Démences infectieuses – <i>Démences liées au virus de l’immunodéficience humaine acquise</i> – <i>Maladie de Creutzfeldt-Jakob</i> • Démences toxiques et métaboliques – <i>Déficience en vitamine B12 ou en folates</i> – <i>Démence hypothyroïdienne</i> – <i>Alcoolisme chronique</i> – <i>Médicaments</i>
--

1.1.2 La maladie d’Alzheimer

1.1.2.1 Neuropathologie

La MA est une maladie neurodégénérative caractérisée par deux types de lésions : l’accumulation progressive de plaques amyloïdes extracellulaires et de dépôts neurofibrillaires intracellulaires principalement dans les régions cérébrales impliquées dans l’apprentissage et la mémoire mais aussi dans les comportements émotionnels (37). Le composant principal des plaques amyloïdes est le peptide insoluble amyloïde bêta ($A\beta$). Ce peptide hydrophobe neurotoxique est dérivé du clivage enzymatique de la protéine transmembranaire *amyloid precursor protein* (APP) par l’action de deux enzymes, une β -sécrétase et une γ -sécrétase. Ce peptide existe sous deux formes, une forme contenant 40 acides aminés ($A\beta_{40}$) et une autre contenant 42 acides aminés ($A\beta_{42}$). Cette dernière serait la forme la plus susceptible à l’oligomérisation et à la formation de fibrilles, à l’origine des plaques séniles (figure 1). Cependant, ces plaques séniles ne sont pas spécifiques de la MA puisqu’elles ont été retrouvées dans le cerveau de sujets non-déments (38).

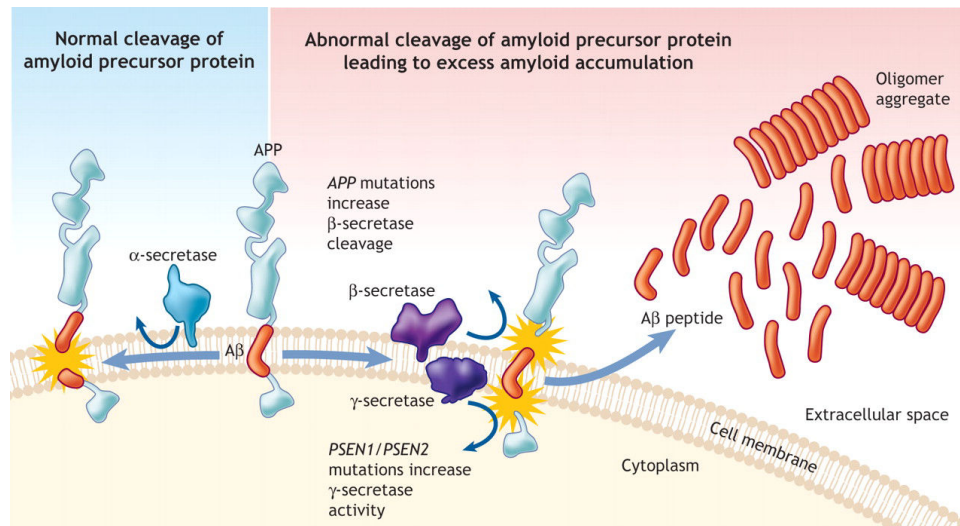


Figure 1. Formation des plaques amyloïdes dans la maladie d'Alzheimer.

Tiré de Patterson et al. (39)

La deuxième principale caractéristique neuropathologique de la MA est la dégénérescence neurofibrillaire, plus spécifiquement la formation de paires hélicoïdales de filaments (PHF), structures intraneuronales formées à partir de l'hyperphosphorylation de la protéine *Tau*. La protéine *Tau* est une protéine cytosolique impliquée dans l'assemblage des microtubules formant le cytosquelette des neurones, structure qui assure l'architecture mais également le fonctionnement du neurone. L'hyperphosphorylation de la protéine *Tau* affecte sa capacité à se lier aux microtubules du cytosquelette qui finissent par se désassembler, conduisant ainsi les protéines *Tau* à s'assembler entre elles pour finalement former des agrégats tels que les PHF (40). Quand ces PHF s'accumulent dans le corps cellulaire des neurones, ils produisent des enchevêtrements neurofibrillaires (38). Le nombre et la localisation de ces enchevêtrements ont été corrélés au degré de sévérité de la démence alors que cela n'a pas été montré pour les plaques séniles (40). Cependant, ils se formeraient après l'apparition des dépôts amyloïdes (40). De plus en plus, la recherche se tourne vers la possibilité d'une interaction entre ces deux type de lésions qui conduirait à la neurotoxicité et à la dégénérescence neuronale (40).

1.1.2.2 Diagnostic

La MA a été définie comme un type de démence depuis la publication du *National Institute of Neurological and Communicative Diseases and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* (NINCDS-ADRDA) en 1984 (41) qui a proposé des critères cliniques de diagnostic de la MA (tableau 3). Ces critères n'étaient applicables que lorsque la MA était

avancée et qu'elle avait atteint le seuil de démence. Même à ce stade, le diagnostic ne pouvait être qu'au mieux probable, la certitude du diagnostic ne pouvant être apportée que suite à l'autopsie *post-mortem* du cerveau. Dorénavant, des biomarqueurs spécifiques de la MA ont été mis en évidence et ils sont disponibles pour la recherche, leur utilisation en clinique tendant à se généraliser. Il s'agit des marqueurs d'imagerie morphologique (Imagerie par résonance magnétique (IRM), volumétrie de l'hippocampe), fonctionnelle (Tomographie par émission de positons (TEP) ou Pittsburgh Compound B) et les marqueurs biologiques soit du liquide céphalorachidien (dosage du peptide $A\beta_{42}$, de la protéine *Tau* et de sa forme phosphorylée P- *Tau*₁₈₁) soit du plasma (dosage du peptide $A\beta_{n-42}$, $A\beta_{n-40}$) (42). Il convenait donc d'inclure ces découvertes dans la définition des critères diagnostiques de la MA. Dubois *et al.* ont ainsi proposé une révision de ces critères en 2007 (43), permettent ainsi de poser un diagnostic de la MA *in vivo*. Ces critères ont été clarifiés en 2010 (44). En 2013, l'*International Work Group Criteria for the Diagnosis of Alzheimer's Disease* (IWG) a proposé une nouvelle version des critères de Dubois 2010 permettant ainsi de connaître l'avancée et la sévérité de la maladie. Ces critères permettent d'identifier quatre diagnostics possibles comme présentés dans le tableau 4 (45).

Tableau 3. Critères diagnostiques de la MA du NINCDS-ADRDA

1. Critères de maladie d'Alzheimer probable :

- syndrome démentiel établi sur des bases cliniques et documenté par le *Mini-Mental State Examination*, la *Blessed Dementia Scale* ou tout autre test équivalent et confirmé par des preuves neuropsychologiques
- déficit d'au moins deux fonctions cognitives
- altération progressive de la mémoire et des autres fonctions cognitives
- absence de trouble de la conscience
- survenue entre 40 et 90 ans, le plus souvent au-delà de 65 ans
- en l'absence de désordre systémique ou d'une autre maladie cérébrale pouvant rendre compte par eux-mêmes, des déficits mnésiques et cognitifs progressifs

2. Ce diagnostic de maladie d'Alzheimer probable est renforcé par :

- la détérioration progressive des fonctions telles que le langage (aphasie), les habilités motrices (apraxie) et perceptives (agnosie)
- la perturbation des activités de la vie quotidienne et la présence de troubles du comportement
- une histoire familiale de troubles similaires surtout si confirmés histologiquement
- les résultats aux examens standard suivants :
 - normalité du liquide céphalo-rachidien EEG normal ou siège de perturbations non spécifiques comme la présence d'ondes lentes présence d'atrophie cérébrale d'aggravation progressive

3. Autres caractéristiques cliniques compatibles avec le diagnostic de maladie d'Alzheimer probable après exclusion d'autres causes :

- période de plateaux au cours de l'évolution
- présence de symptômes tels que dépression, insomnie, incontinence, idées délirantes, illusions, hallucinations, réactions de catastrophe, désordres sexuels et perte de poids. Des anomalies neurologiques sont possibles surtout aux stades évolués de la maladie, notamment des signes moteurs tels qu'une hypertonie, des myoclonies ou des troubles de la marche.
- crises comitiales aux stades tardifs
- scanner cérébral normal pour l'âge

4. Signes rendant le diagnostic de maladie d'Alzheimer incertain ou improbable :

- début brutal
- déficit neurologique focal tel que hémiparésie, hypoesthésie, déficit du champ visuel, incoordination motrice à un stade précoce
- crises convulsives ou troubles de la marche en tout début de maladie

5. Le diagnostic clinique de la maladie d'Alzheimer possible :

- peut être porté sur la base du syndrome démentiel, en l'absence d'autre désordre neurologique, psychiatrique ou systémique susceptible de causer une démence, en présence de variante dans la survenue, la présentation ou le cours de la maladie ;
- peut être porté en présence d'une seconde maladie systémique ou cérébrale susceptible de produire un syndrome démentiel mais qui n'est pas considérée comme la cause de cette démence ;
- et pourrait être utilisé en recherche clinique quand un déficit cognitif sévère progressif est identifié en l'absence d'autre cause identifiable.

6. Les critères pour le diagnostic de maladie d'Alzheimer certaine sont :

- les critères cliniques de la maladie d'Alzheimer probable ;
- et la preuve histologique apportée par la biopsie ou l'autopsie.

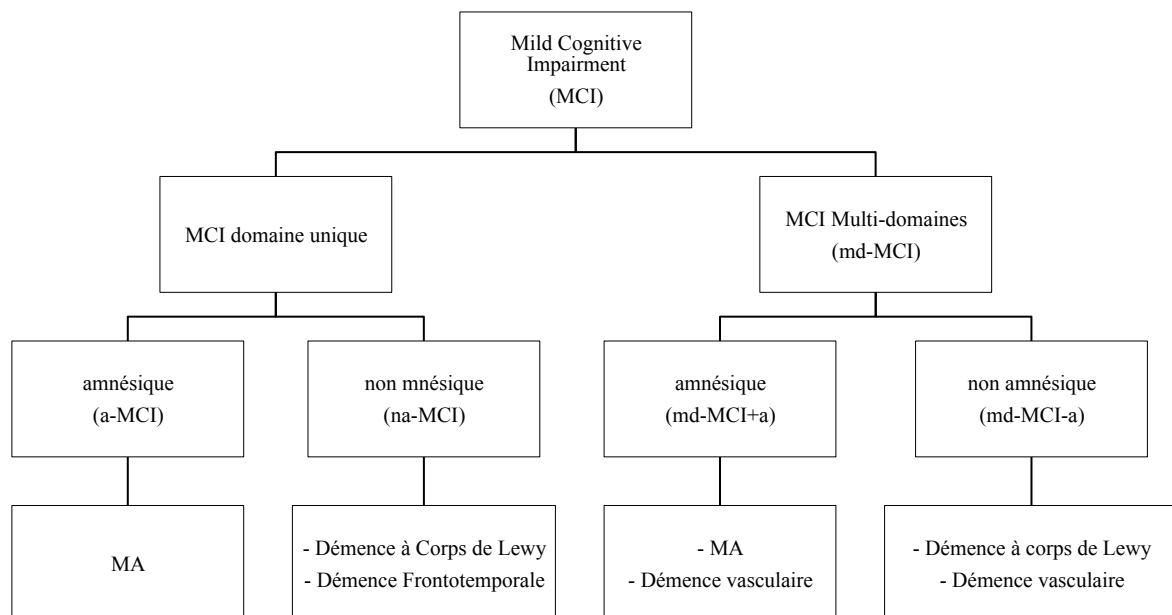
Tableau 4. Diagnostics possibles grâce aux critères de l'IWG*

Troubles	Manifestations cliniques	Biomarqueurs requis
À risque de MA	Aucune	Biomarqueurs cohérents avec la MA
Forme préclinique de la MA	Aucune	Mutation autosomale dominante responsable de la MA
Forme prodromale de la MA	Perte de la mémoire épisodique ou présentation atypique reconnue ; Indépendance dans la réalisation des activités quotidiennes	Biomarqueurs cohérents avec la MA
Démence due à la MA	Perte de la mémoire épisodique ou présentation atypique reconnue ; Perte d'indépendance dans la réalisation des activités quotidiennes	Biomarqueurs cohérents avec la MA

*Adapté de (45)

1.1.3 Le Mild Cognitive Impairment

Les démences dégénératives, notamment la MA, sont des processus progressifs débutant plusieurs décennies avant le début des symptômes cliniques. Il est maintenant reconnu qu'il existe une période transitoire entre un fonctionnement cognitif normal et l'état démentiel (46). On parle de *Mild Cognitive Impairment* (MCI) ou trouble cognitif léger. Selon le nombre et le type des fonctions cognitives atteintes, différents types de MCI ont été définis. La recherche s'est beaucoup focalisée sur le MCI-amnésique (aMCI), qui se caractérise par une atteinte des seules fonctions mnésiques mais il existe d'autres formes de MCI dont le MCI-multidomaine (md-MCI) qui toucherait plusieurs domaines cognitifs tels que le langage, les fonctions exécutives, les capacités visuospatiales, mais pas nécessairement la mémoire (46). On parle de md-MCI+a pour les sujets atteints d'une md-MCI avec déficits mnésiques et de md-MCI-a sans déficit mnésique. De façon moins courante, il existe une autre forme de MCI, le MCI non-amnésique (na-MCI), qui ne touche qu'un seul domaine cognitif (langage, fonction exécutive ou capacités visuospatiales) mais pas les fonctions mnésiques (46). Chacun de ces types de MCI ne conduirait pas au même type de démence. Les MCI amnésiques conduiraient préférentiellement à la démence de type Alzheimer alors que les non-amnésiques à la démence de type non Alzheimer (figure 2).



MA : Maladie d'Alzheimer ; MCI : Mild Cognitive Impairment ;

Figure 2. Différents types de MCI

adaptée de Petersen, 2004 (46)

En 2004, Petersen a proposé des critères cliniques permettant de diagnostiquer le MCI-amnésique, considéré comme la phase prodromale de la MA. Les critères de diagnostic clinique sont proposés dans le tableau 5.

Tableau 5. Critères diagnostiques du MCI-amnésique

Plainte mnésique confirmée par un informant Déficit mnésique objectivé pour l'âge Fonction cognitive générale essentiellement préservée Activités fonctionnelles intactes Non dément
--

En 2011, avec l'avancée de la recherche biologique et la découverte des biomarqueurs, le *National Institute on Aging-Alzheimer's Association* a proposé une révision de ces critères en incluant les biomarqueurs actuellement disponibles (tableau 6) (47).

Tableau 6. Résumé des critères cliniques et cognitifs ainsi que des biomarqueurs disponibles pour le diagnostic du MCI dû à la MA

Critères cliniques et cognitifs	
	Plainte cognitive rapportée par le patient ou déclin cognitif rapporté par un informant ou un clinicien
	Preuve objective d'un déficit dans un ou plusieurs domaines cognitifs, incluant typiquement la mémoire
	Préservation de l'indépendance des capacités fonctionnelles
	Non dément
Étiologie du MCI cohérente avec le processus physiopathologique de la MA	
	Exclusion de causes vasculaires, traumatiques ou médicales du déclin cognitif, quand possible
	Preuve d'un déclin longitudinal des capacités cognitives, quand faisable
	Antécédents cohérents avec les facteurs génétiques de la MA, si pertinent
Biomarqueurs de dépôts d'Aβ	
	Aβ ₄₂ dans le liquide céphalo-rachidien (LCR)
	Tomographie par émission de positons (TEP) de l'amyloïde
Biomarqueurs de perte neuronale	
	Recherche de la protéine <i>Tau</i> ou de sa forme phosphorylée dans le LCR
	Imagerie volumétrique ou détermination visuelle du volume hippocampique ou d'une atrophie temporale médiale
	Degré de l'atrophie cérébrale
	Imagerie par TEP utilisant le ¹⁸ F-FDG
	Imagerie par Tomographie d'émission monophotonique
	Autres biomarqueurs avec une moindre validité : études d'activation par IRM fonctionnelle, connectivité fonctionnelle BOLD au repos, perfusion IRM, spectroscopie MR, imagerie sur diffusion de tenseur, mesures multivariées et basée sur voxel
Changements biochimiques associés	
	Biomarqueurs inflammatoires (cytokines)
	Stress oxydatif (isoprostanes)
	Autres marqueurs des dommages neuronaux et de la neurodégénérescence telle que la mort cellulaire.

1.2 Épidémiologie mondiale des troubles cognitifs

S'intéresser à l'épidémiologie d'une pathologie, c'est s'intéresser à quatre concepts : la prévalence, l'incidence, la mortalité et les facteurs de risque.

1.2.1 Prévalence

La prévalence est la proportion de malades présents dans la population à un instant donné. C'est un indicateur important en santé publique, notamment pour les politiques puisqu'il permet de connaître l'ampleur d'une maladie, ici le syndrome démentiel, et donc d'évaluer la prise en charge médicale nécessaire.

1.2.1.1 Démence

Au niveau mondial, la prévalence brute de la démence a été estimée à 4,7% chez les personnes âgées de 60 ans et plus en 2010 (48). Pour permettre la comparaison entre les différentes régions du monde, les prévalences ont été standardisées sur la structure d'âge de la population d'Europe Occidentale. Elle variait ainsi de 2,1% en Afrique de l'Ouest à 8,5% en Amérique Latine mais la majorité des régions affichait des prévalences estimées entre 5% et 7% (48) (figure 3).

En 2013, 44,4 millions de personnes de 60 ans et plus étaient atteintes de démence selon *Alzheimer's Disease International* (ADI) (16). Les prévalences les plus élevées étaient observées en Amérique Latine et les plus faibles sur le continent africain et en Chine (figure 3). Le nombre de personnes atteintes de démence devrait augmenter au niveau mondial pour atteindre 75,6 millions d'ici 2030 et 135,5 millions d'ici 2050, si l'incidence reste stable pendant cette période. En d'autres termes, l'augmentation du nombre de cas attendus au niveau mondial est de 71% d'ici 2030 et de 209% d'ici 2050. Cette augmentation est en grande partie expliquée par la forte augmentation du nombre de cas dans les pays à faible et moyen revenu (+246%) où le nombre de personnes âgées de 60 ans et plus devrait augmenter de façon importante d'ici 2050, notamment en Afrique (+244%) et en Amérique Latine (figure 3). Selon l'organisation des Nations unies, la population âgée de 60 ans ou plus devrait augmenter de 1,0% annuellement dans les pays les plus développés jusqu'en 2050 alors que dans les régions les moins développées, la population âgée devrait augmenter de 2,9% par an (49). Le nombre de personnes âgées de 60 ans et plus devrait ainsi passer de 554 millions en 2013 à 1,6 milliards en 2050 dans les régions les moins développées. Ce

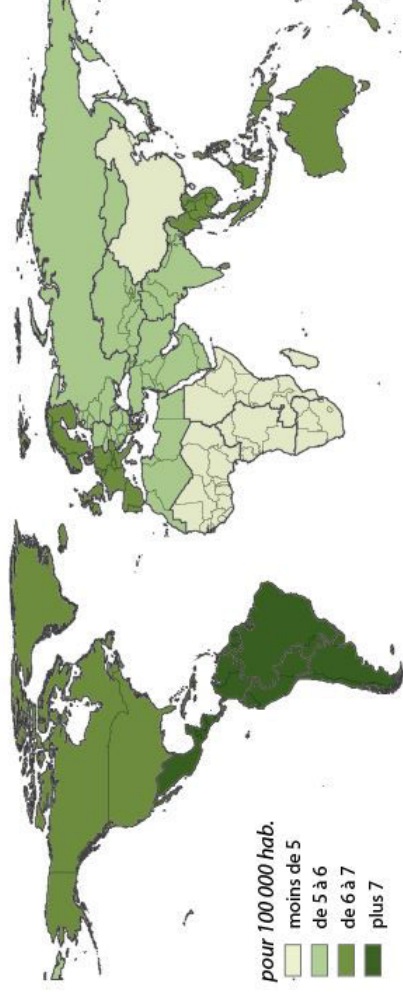
vieillessement de la population est principalement expliqué par la baisse de la fertilité mais également par l'augmentation de l'espérance de vie.

1.2.1.2 MCI

Une récente revue de la littérature mondiale rapporte des prévalences de MCI allant de 3% à 42% avec une médiane à 26,4% (50). En considérant d'autres définitions utilisées pour définir les troubles cognitifs légers (phase prodromale de la MA, MA précoce, déficit mnésique lié à l'âge, et le MCI amnésique), les prévalences allaient de 0,5% à 38,4%. Si la prévalence du MCI semble augmenter avec l'âge dans la majorité des études, d'autres études n'ont pas montré une telle tendance avec le déficit mnésique lié à l'âge et le MCI amnésique.

Régions selon le Global Burden of Diseases	Prévalences chez les 60 ans et plus standardisées sur la structure d'âge de la population de l'Europe Occidentale	Augmentation du nombre de cas de démences chez les 60 ans et plus entre 2013-2050 (%)
Asie		228
Australasie	6,91	176
Asie Centrale	5,75	203
Asie-Pacifique	5,57	133
Asie de l'Est	4,19	221
Asie du Sud	5,78	250
Asie du Sud-est	6,38	340
Océanie	6,46	350
Europe		90
Europe Occidentale	6,92	104
Europe Centrale	5,78	86
Europe de l'Est	5,70	31
Amériques		248
USA	6,46	156
Amérique Latine	8,48	-
Andéenne	-	371
Centrale	-	412
Sud	-	200
Tropicale	-	391
Les Caraïbes	8,12	200
Afrique		344
Afrique du Nord/Moyen-Orient	-	344
Afrique Centrale	5,85	396
Afrique de l'Est	3,25	269
Afrique de l'Ouest	4,00	345
Afrique du Sud	3,51	158
Afrique de l'Ouest	2,07	270
Monde	-	205

Prévalence chez les 60 ans et plus (stand. age de la pop. européenne)



Nombre de cas de démences entre 2013 et 2050 chez les 60 ans et plus

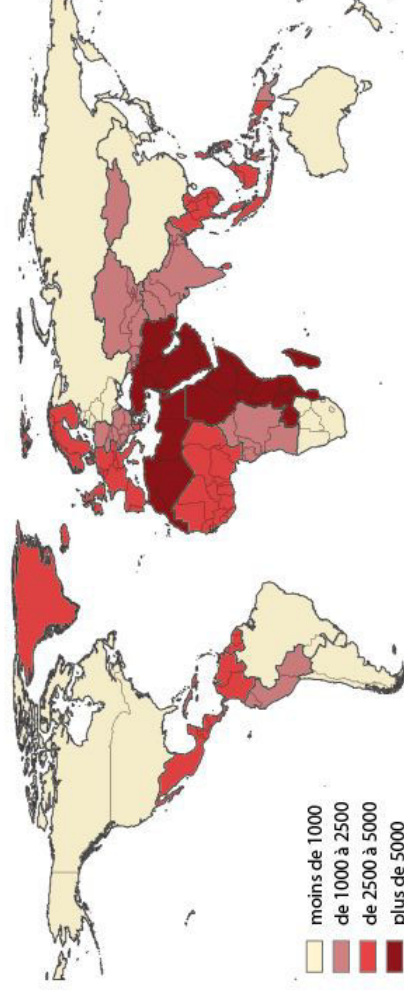


Figure 3. Prévalence de la démence chez les personnes de 60 ans et plus et évolution du nombre de cas de démence entre 2013 et 2050. Adapté de (48) et (16)

1.2.2 Incidence

L'incidence mesure la vitesse d'apparition de la maladie (c'est-à-dire le nombre de nouveaux cas, ici, de démence ou de MCI) dans une population donnée pendant une période de temps définie. Elle s'exprime en personnes-années. Son calcul impose de suivre une population dans le temps. Les études d'incidence permettent aussi d'évaluer le risque d'être atteint de démence ou de MCI ainsi que d'identifier les facteurs qui influencent ce risque.

1.2.2.1 Démence

En Europe, un réseau d'investigateurs européens (Danemark, France, Pays-Bas et Royaume-Uni) travaillant sur la démence ont créé le réseau EURODEM à la fin des années 90. Ils ont standardisé les protocoles d'études permettant ainsi de regrouper les données et de comparer les études. Dans le cadre de ce réseau, le taux d'incidence de la démence a été estimé à 18,4 pour 1 000 personnes-années (PA - 528 cas/28 678 personnes-années) et celui de la MA à 12,3 pour 1 000 PA (51). L'incidence augmentait avec l'âge passant de 2,5 (1,6-4,1) pour 1 000 PA à 65 ans à 85,6 (70,4-104,0) pour 1 000 PA à 90 ans et plus. L'augmentation était du même ordre pour la MA passant de 1,2 (0,6-2,4) pour 1 000 PA à 65 ans à 63,5 (49,7-81,0) pour 1 000 PA à 90 ans et plus.

Le groupe 10/66 de recherche sur la démence a étudié, quant à lui, l'incidence de la démence dans six pays à faible et moyen revenus : Cuba, République Dominicaine, Venezuela, Pérou, Mexique et Chine (52). L'incidence standardisée sur la structure d'âge de la population EURODEM, variait de 20 à 30 nouveaux cas pour 1 000 PA selon les sites. Les taux d'incidence étaient plus élevés chez les femmes et augmentaient exponentiellement avec l'âge dans chacun des sites étudiés.

1.2.2.2 MCI

Une revue de la littérature a montré que les taux d'incidence chez les sujets âgés de 65 ans et plus variaient de 21,5 à 71,3 pour 1 000 PA pour le MCI et de 8,5 à 25,9 pour 1 000 PA pour le MCI amnésique (50). Cette revue n'a pas montré d'augmentation de l'incidence du MCI avec l'âge.

1.2.3 Mortalité

La mortalité représente le nombre de personnes atteintes de la pathologie d'intérêt décédées par rapport au nombre total des personnes atteintes de cette pathologie sur une période de temps donnée.

Une récente revue de la littérature a porté sur le risque de mortalité chez les sujets atteints de démence ou de MA (53). La durée médiane de survie à partir de l'âge de survenue de la démence variait selon les études de 3,3 ans à 11,7 ans mais la majorité des études rapportait une durée médiane de 7 à 10 ans. La durée de survie à partir du diagnostic de démence allait, quant à elle, de 3,2 ans à 6,6 ans. La démence et particulièrement la MA étaient associées à des *hazard ratios* (HR) allant de 1,4 à 5,2 et des risques relatifs de 1,5 à 3,0. Les principaux facteurs de mortalité étaient l'âge et le sexe masculin. La sévérité de la démence, le niveau d'éducation, l'ethnicité et les comorbidités ont été également retrouvés comme facteurs de mortalité mais certaines études n'ont pas montré d'association.

Plus récemment, une étude longitudinale a suivi entre 3 et 5 ans des sujets âgés de 65 ans et plus dans six pays à faible et moyen revenus : Cuba, République Dominicaine, Venezuela, Pérou, Mexique et Chine (52). Les taux de mortalité variaient de 59,5 à 216,1 pour 1 000 PA et le HR groupé était de 2,8 (IC_{95%} : 2,5-3,1).

1.2.4 Facteurs de risque

En épidémiologie, un facteur de risque est une caractéristique individuelle (génétique, sexe, âge, antécédents de maladie, etc.), environnementale (accès aux soins, accès à l'information, etc.), sociale (profession, niveau d'éducation, habitudes de vie, etc.), psychologique (dépression, personnalité, etc.) ou encore physique (agents infectieux, polluants, etc.) qui augmente la probabilité d'être atteint d'une pathologie. Au terme de facteur de risque s'oppose le terme de facteur protecteur qui confère une protection vis-à-vis de la maladie ou plus généralement du problème de santé.

L'étiologie de la démence est multifactorielle. Il est difficile de lister l'ensemble des facteurs de risque de la démence retrouvée dans la littérature. Comme ce n'est pas l'objet premier de cette thèse, nous nous limiterons aux facteurs les plus reconnus. Nous présenterons d'abord les facteurs non-modifiables sur lesquels il n'est pas possible d'agir puis dans un second temps, les facteurs dits « modifiables » sur lesquels il est donc

possible d'intervenir pour réduire le risque de démence ou pour retarder l'apparition des symptômes cognitifs.

1.2.4.1 Les facteurs non-modifiables

L'âge

L'âge est le premier facteur de risque de démence. Plusieurs études longitudinales ont observé un doublement de la prévalence de la démence tous les cinq ans environ (54) mais l'incidence tendrait à diminuer après 90 ans environ (55).

Le sexe féminin

Le sexe féminin comme facteur de risque de démence dont la MA a été retrouvé dans plusieurs études épidémiologiques (56–62), mais d'autres études ont obtenu des résultats contradictoires (63–65). Cependant, la grande majorité de ces études ont été menées chez des sujets âgés de 65 ans et plus. Deux récentes études conduites à partir des données de la *Mayo Clinic Study of Aging* ont montré que la prévalence et l'incidence du MCI étaient plus élevées chez les hommes (66,67) ce qui est incompatible avec l'idée que les femmes soient plus à risque de démence que les hommes. Une autre étude récente a montré que le risque de démence ou de MA ne différait pas entre les hommes et les femmes quand l'observation débutait à partir de l'âge de 45 ans (68). La mortalité précoce (avant 65 ans) liée aux maladies cardiovasculaires sélectionnerait les hommes ayant un risque de démence ou de MA plus faible que ceux décédés prématurément, ce qui expliquerait en partie la surreprésentation des femmes.

La génétique

La MA est l'étiologie de démence la plus prévalente. C'est une pathologie multifactorielle dans laquelle les facteurs génétiques jouent un rôle, l'hérédité génétique dans la MA ayant été estimée à 79% (69). Les études génétiques et épidémiologiques ont effectivement révélé une association entre la présence de l'allèle ϵ_4 de l'apolipoprotéine E (APOE) situé sur le chromosome 19 et la MA (70), le MCI et le déclin cognitif (71), même si d'autres études n'ont pas retrouvé d'association (27,72). Il existe trois allèles de l'APOE (ϵ_2 , ϵ_3 , ϵ_4). Parmi les six génotypes possibles, seuls ceux contenant au moins un allèle ϵ_4 seraient facteurs de risque de la MA. L'APOE est le principal transporteur du cholestérol dans le cerveau impliqué dans la maintenance et la réparation neuronale. Elle se fixe sur plusieurs récepteurs situés à la surface des cellules impliquées dans le transport et la distribution des lipides, le métabolisme du

glucose, la signalisation neuronale et la fonction mitochondriale (73). Dans les conditions normales, l'APOE se fixe sur le peptide A β et joue un rôle dans sa clairance (73). Contrairement à l'allèle ϵ_4 , la prévalence de l'allèle ϵ_2 serait significativement plus faible chez les sujets déments ; il a donc été suggéré qu'il serait protecteur de la MA (73), même si toutes les études ne l'ont pas montré (27). Les études d'association pan-génomiques (ou *Genome-wide association studies*) ont identifié d'autres gènes qui influenceraient également le risque de développer une démence à un âge avancé mais à un degré moindre que le gène de l'APOE: BIN1, CR1, CLU, PICALM, CD33, EPHA1, MS4A4/MS4A6, ABCA7 et CD2AP (74,75).

1.2.4.2 Les facteurs modifiables

Il a été estimé que le diabète, l'hypertension artérielle, l'obésité, la dépression, la sédentarité, le tabagisme et l'absence de stimulation cognitive combinés expliqueraient près de la moitié des cas de MA et de démence (76).

1.2.4.2.1 L'éducation

De nombreuses études longitudinales ont montré qu'un niveau élevé d'éducation est protecteur vis-à-vis de la démence, particulièrement de la MA (77–84). Cependant, certains auteurs n'ont pas retrouvé ce lien (85). Cette association serait expliquée par l'hypothèse de « réserve cérébrale » ou plus spécifiquement avec celle de la « réserve cognitive ». La notion de réserve cérébrale est quantitative, anatomique. Certains sujets ont un cerveau plus gros que d'autres, ce qui associée à un risque de démence plus faible (86). Le concept de réserve cognitive est une notion plus qualitative. Il suggère que le cerveau tente de faire face aux dommages cérébraux en utilisant des ressources cognitives préexistantes ou des approches compensatoires. En fait, selon ce concept, c'est la fonction cérébrale plutôt que la taille du cerveau qui expliquerait que certains individus font mieux face que d'autres aux dommages liés entre autres à la MA (86). Les personnes ayant un niveau élevé d'éducation auraient acquis une plus grande capacité de réserve (cérébrale ou cognitive) que celles ayant un faible niveau d'éducation. Suite à des lésions cérébrales, comme celles causées par la démence, les symptômes cognitifs apparaîtraient précocement chez les sujets ayant une plus faible réserve cérébrale. Une étude très bien conçue va dans ce sens. Le réseau EClipSE a analysé en combinant trois études longitudinales la relation entre l'éducation et le risque de démence (87). Les résultats confirment qu'un niveau d'éducation élevé était associé à un risque moindre de démence au moment du décès, mais l'association ne serait pas médiée par une différence de signes neuropathologiques. Le rôle protecteur d'un niveau élevé d'éducation sur le risque de démence

serait donc lié à la capacité à compenser la charge pathologique plus importante chez les sujets les plus éduqués et à l'inverse, un faible niveau d'éducation augmenterait le risque de démence à cause d'une vulnérabilité plus importante aux lésions neuronales.

1.2.4.2.2 Les facteurs vasculaires

L'hypertension artérielle

L'hypertension artérielle est une pathologie très fréquente chez la personne âgée puisqu'elle toucherait entre 60 et 70% des adultes âgés de 60 ans et plus (88). Plusieurs études épidémiologiques longitudinales ont rapporté une association entre l'hypertension artérielle et les démences vasculaires mais aussi la MA, le MCI et le déclin cognitif même si certaines études ont montré des résultats contradictoires (89,90). Plusieurs mécanismes ont été suggérés pour expliquer ces relations. L'hypertension artérielle augmente les lésions athéromateuses et la nécrose cérébrovasculaire, ce qui conduirait à une diminution de la perfusion sanguine au niveau cérébral, à une ischémie et à des lésions de la substance blanche responsables d'accidents vasculaires cérébraux et de microhémorragies qui peuvent causer des dysfonctionnements cognitifs (91). Les traitements antihypertenseurs offrent une perspective de prévention de la démence puisqu'il est suggéré qu'ils en protégeraient et ceci selon trois mécanismes potentiels : 1- en évitant le développement des maladies cardiovasculaires et les accidents vasculaires cérébraux ; 2 – en agissant sur les interactions moléculaires et physiopathologiques entre le dysfonctionnement neuronal et l'hypoxie cérébrale, les lésions ischémiques, et l'accumulation anormale de l'A β ; 3 - les inhibiteurs calciques auraient un rôle neuroprotecteur indépendamment de ceux des maladies cardiovasculaires et de la MA (92).

Le diabète

En 2013, 382 millions adultes vivaient avec le diabète selon l'*International Diabetes Federation* et ce chiffre devrait augmenter pour atteindre 592 millions d'ici 2035, notamment dans les pays à faible et moyen revenus où 80% des cas sont regroupés (93). Le diabète a été associé au risque de démence vasculaire mais aussi à celui de MA. Selon une récente revue de la littérature, le diabète de type 2 multiplierait par 1,5 à 2,5 le risque de démence (94). Les mécanismes sous-tendant cette relation ne sont pas élucidés. Il semble néanmoins que cette relation pourrait être expliquée par plusieurs facteurs notamment les facteurs cardiovasculaires, la toxicité du glucose, des modifications du métabolisme du glucose et l'inflammation.

L'excès d'adiposité

De nombreuses études longitudinales se sont intéressées à la relation entre l'obésité ou l'adiposité et la démence, la MA et la démence vasculaire (95–103). L'obésité à l'âge adulte augmenterait le risque de démence et de MA (96,98,100,102,103), mais la relation s'est trouvée atténuée une fois les facteurs vasculaires pris en compte dans deux études (96,100). Le surpoids à l'âge adulte a également été associé à la démence et à la MA dans plusieurs études (98,102,103), sauf dans une (100). L'obésité abdominale à l'âge adulte a été associée à une augmentation du risque de démence après 36 ans de suivi, même chez les personnes ayant un IMC dans les valeurs normales (20-25 kg/m²) (101). Des mesures par IRM ont montré que le rapport taille/hanche était inversement associé au volume de l'hippocampe et positivement associé aux hypersignaux de la substance blanche (104).

Concernant la corpulence à la vieillesse, les résultats sont plus mitigés. Certaines études ont montré une relation inverse entre l'IMC et le risque de démence : plus l'IMC est élevé, plus le risque diminue (95,96,99). Cependant, une étude suédoise a montré que les femmes (mais pas les hommes) en surpoids à l'âge de 70 ans avaient un risque plus élevé de développer une MA 10 à 18 ans plus tard que celles ayant une corpulence normale (97).

Une méta-analyse a conclu que la corpulence mesurée par l'IMC à la vie adulte serait associée aux risques de démence, de MA et de démence vasculaire selon une relation en forme de U (105). Un IMC < 18,5 kg/m² pendant la vie adulte doublerait le risque de MA alors que le surpoids augmenterait de 35% le risque de MA, de 33% celui de démence vasculaire et de 26% celui de démence et l'obésité augmenterait le risque de MA de 104% et celui de démence de 64%. Cette méta-analyse n'a en revanche pas retrouvé d'association entre l'IMC mesuré à la vieillesse et le risque de MA ou de démence (105).

Les mécanismes sous-tendant la relation entre adiposité et démence ne sont pas clairement établis. Cependant, plusieurs hypothèses ont été émises et résumées dans plusieurs revues de la littérature (106–108). Une d'entre elles concerne l'insuline et plus particulièrement l'hyperinsulinémie. Ce serait l'hypothèse la plus plausible selon certains auteurs (108). L'obésité a été associée à une résistance à cette hormone, à l'hyperinsulinémie et au diabète (107). Par ailleurs, l'insuline a été impliquée dans la MA (108). L'insuline est une hormone sécrétée par le pancréas qui régule la glycémie et a la capacité de traverser la barrière hémato-encéphalique et donc d'atteindre le cerveau. Elle est dégradée par l'enzyme dégradant l'insuline (IDE pour *Insulin-Degrading Enzyme*), présente notamment dans l'hippocampe.

Cette IDE participe entre autre à la dégradation de la β amyloïde (109). Un défaut de cette enzyme (109) ou une hypersécrétion d'insuline (107) peuvent dépasser les capacités de dégradation de l'IDE engendrant ainsi l'accumulation de la β amyloïde, favorisant ainsi la formation d'agrégats de cette protéine, responsable de la formation de plaques neuritiques observées dans la MA.

D'autres mécanismes induits par une dysrégulation du métabolisme du glucose sont soupçonnés. Les produits finaux de la glycosylation avancée (AGEs pour *Advanced Glycosylation End products*) sont des produits issus de la réaction du glucose avec certaines protéines, dont l'accumulation serait responsable des complications liées au diabète. Or, les AGEs ont été identifiés dans les plaques séniles et les neurofibrilles, principaux signes neuropathologiques de la MA. Par ailleurs, il semble que la glycosylation de la β amyloïde faciliterait l'agrégation de cette protéine *in vitro* et la glycosylation de la protéine *Tau* hyperphosphorylée faciliterait la formation des paires des filaments hélicoïdaux. De plus, les récepteurs aux AGEs seraient des récepteurs cellulaires pour le peptide A β perturbant le fonctionnement des cellules neuronales (110).

De manière indirecte, la relation entre l'adiposité et la démence pourrait aussi s'expliquer par les maladies cérébrovasculaires et les accidents vasculaires cérébraux (107). Ces pathologies sont plus fréquentes chez les personnes en surpoids et obèses et seraient, par ailleurs, facteurs de risque de démence. Elles engendreraient des lésions cérébrales, lésions qui s'ajouteraient à celles éventuellement déjà présentes dues à la neurotoxicité de la β amyloïde précipitant ainsi les manifestations cliniques de la MA. La question restant à élucider est de savoir si l'adiposité affecte le risque de démence ou si ce sont les changements neuropathologiques observés dans la démence et notamment la MA qui affectent l'adiposité.

1.2.4.2.3 Les facteurs liés au mode de vie

La consommation de tabac

Le tabagisme est connu pour favoriser un certain nombre de pathologies et notamment le cancer du poumon et les maladies cardiovasculaires. Plusieurs études épidémiologiques se sont intéressées à la relation entre le tabagisme et le déclin cognitif ou la démence incluant la MA ; cependant, l'association n'est pas claire. Une première méta-analyse publiée en 2002 montrait des résultats divergents selon que les auteurs de cette méta-analyse considéraient les études cas-témoins ou les études longitudinales (111). Des études ultérieures, longitudinales, ont

confirmé l'association entre le tabagisme et la démence, la MA ou le déclin cognitif mais pas avec la démence vasculaire (112–114). Il apparaît que l'augmentation du risque de démence ou de MA concernerait seulement les porteurs de l'allèle ϵ_4 de l'APOE (113) et dépendrait du nombre de cigarettes fumées (114). Les résultats de deux autres méta-analyses conduites en 2007 et 2008 ont confirmé que les fumeurs avaient des risques de démence et de déclin cognitif plus élevés que les non-fumeurs (115,116). En revanche, ils n'ont pas montré de différence entre les ex-fumeurs et les fumeurs actuels. Le mécanisme par lequel agit le tabac sur la fonction cognitive n'est pas encore élucidé. Cependant, certains auteurs suggèrent que les fréquences élevées de maladies cardiovasculaires et de maladies cérébrovasculaires chez les fumeurs augmenteraient le risque de MA plus tard, à la vieillesse.

L'activité physique

Les modèles animaux (117), les études d'interventions chez l'homme (118) et les études épidémiologiques longitudinales (5,13) suggèrent que l'activité physique aurait un effet protecteur sur le déclin cognitif, les déficits cognitifs, la démence de type Alzheimer ou la démence vasculaire. La pratique d'une activité physique d'intensité élevée réduirait le risque de déclin cognitif de 38% par rapport à la sédentarité, mais l'effet protecteur de l'activité physique commencerait à partir du moment où l'on débute une activité même d'intensité faible ou modérée (2). L'activité physique réduirait par ailleurs le risque de démence de 28% et celui de MA de 45% (119). Cependant, la dose optimale d'activité physique pour réduire le risque de démence reste à définir précisément. Par ailleurs, l'activité physique semble prolonger la survie des personnes atteintes de la MA entre 5,5 ans et 8 ans (120).

Plusieurs hypothèses ont été émises pour expliquer comment l'activité physique pouvait être bénéfique pour la cognition. (13,117) D'abord, l'activité physique pourrait améliorer la circulation sanguine dans le cerveau et diminuer ainsi le risque de maladies cérébrovasculaires. Deuxièmement, l'activité physique pourrait stimuler la plasticité cérébrale, la sécrétion de facteurs trophiques, la synthèse de neurotransmetteurs et la neurogenèse, en créant une réserve cérébrale contre les dommages du cerveau. Troisièmement, l'activité physique pourrait diminuer la sécrétion d'hormones du stress, toxiques pour le cerveau, telles que le cortisol. Enfin, plus que l'exercice lui-même, les effets bénéfiques de l'activité physique sur la cognition pourraient résulter, en tout ou partie, d'une stimulation mentale ou sociale liée à un mode de vie actif.

La consommation d'alcool

Une revue plus complète est présentée au chapitre 3 de ce document. En résumé, une consommation faible à modérée d'alcool protégerait contre la démence (121) alors qu'une consommation excessive serait délétère (122).

Le régime alimentaire

Une revue plus complète est également présentée au chapitre 3 de ce document. En bref, un certain nombre de facteurs nutritionnels pourraient être « protecteurs » vis-à-vis de la démence. Il s'agit notamment des nutriments antioxydants (vitamines E, C, β -carotène et flavonoïdes), des acides gras monoinsaturés retrouvés principalement dans les huiles végétales, et les acides gras polyinsaturés n-3 retrouvés principalement dans le poisson (123). En revanche, une consommation élevée d'acides gras saturés et d'acides gras polyinsaturés n-6 (11) serait un facteur de risque de démence. Le régime méditerranéen a par ailleurs été associé à une diminution de ce risque (124,125).

Le réseau social, le soutien social et le statut marital

L'Homme est un être social qui a besoin des interactions avec autrui pour se développer et évoluer. L'environnement social d'un individu est constitué par la famille, par l'école puis, plus tard, par son travail mais aussi ses amis. L'environnement social est culturel, intellectuel, institutionnel, familial, amical. Le terme de réseau social capture cette idée d'interaction entre les individus. La mesure du réseau social peut être mesuré par le nombre, la fréquence et le degré des interactions avec les autres (126). Les études longitudinales suggèrent qu'un réseau social limité et le désengagement social chez le sujet âgé sont associés à une augmentation du risque de démence, en particulier de la MA (13,126–128). Cependant, certaines études suggèrent que le désengagement social serait non pas la cause mais la conséquence de la pathologie démentielle et pourrait être considéré comme un symptôme précoce de la démence (128). Par ailleurs, le statut marital a été associé au risque de démence et de MA, avec un effet délétère du célibat (129) et du veuvage chez les porteurs de l'allèle ϵ_4 de l'APOE (130). Certaines études récentes suggèrent que, plus que l'isolement social, ce serait le sentiment de solitude qui serait facteur de risque de démence (131,132). Ces relations pourraient être expliquées par la théorie de la réserve cognitive. En effet, les sujets ayant un réseau social élargi et/ou impliqués dans des activités sociales auraient une réserve cognitive plus importante que ceux ayant un faible réseau.

1.2.4.2.4 Les facteurs psychologiques

Le principal facteur psychologique auquel s'est intéressé la littérature sur la démence est la dépression. Avoir eu un épisode dépressif au cours de sa vie est assez courant et ce quelque soit le pays (133). Il y a une relation assez étroite entre la dépression et la démence. Différentes études ont montré que jusqu'à 20% des sujets atteints de la MA et jusqu'à 50% de ceux atteints de démence vasculaire présentent un trouble majeur de la dépression (134–136). Bien que ce soient deux entités distinctes, la dépression et la démence partagent des caractéristiques communes (déficit de l'attention et de la mémoire de travail, modification du sommeil, réduction des contacts sociaux), si bien que certains auteurs parlent de « pseudodémence » (137). Malgré des résultats contradictoires, la littérature suggère une association entre la dépression tardive et le risque de démence, mais ces études menées sur des sujets âgés ne permettent pas de savoir si la dépression est un symptôme précoce, une conséquence ou un facteur de risque de démence (137). Depuis quelques années, plusieurs études longitudinales ont montré de façon consistante que la dépression précoce était associée à une augmentation du risque de démence, ce qui renforce l'hypothèse que la dépression serait plutôt un facteur de risque (137), même si cela n'écarter pas l'hypothèse que la dépression puisse en être aussi une conséquence.

Différents mécanismes expliquant l'association entre la dépression et la démence ont été évoqués (137). L'hypothèse de dépression vasculaire est particulièrement forte et stipule que les maladies vasculaires cérébrales prédisposent, précipitent ou perpétuent les syndromes dépressifs gériatriques (137). Un autre mécanisme potentiel ferait intervenir l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien qui serait activé par la dépression et par conséquent augmenterait la production de glucocorticoïdes, responsables d'une atrophie hippocampique (ce mécanisme sera détaillé plus loin dans la partie 2.1.4 de ce document). D'autres hypothèses suggèrent que la dépression provoquerait l'accumulation d'A β , ou encore que la relation entre la dépression et la démence impliquerait des modifications inflammatoires et/ou des facteurs de croissance du type des facteurs neurotrophiques dérivés du cerveau (BDNF).

1.3 Épidémiologie des troubles cognitifs en Afrique

La partie précédente a permis d'avoir un aperçu de l'épidémiologie de la démence au niveau mondial. Selon les dernières estimations publiées par ADI, la plus forte augmentation du nombre de cas de démence est attendue sur le continent africain, avec une augmentation de 344% faisant passer le nombre de cas de 2,78 millions en 2013 à 12,35 millions d'ici 2050, soit un chiffre multiplié par 3 en moins de 40 ans (16). Cependant, malgré un intérêt grandissant pour la démence depuis une vingtaine d'années, la littérature sur les troubles cognitifs sur le continent africain est encore limitée.

1.3.1 Prévalence

Sur le continent africain, les études de prévalence en population sont encore peu nombreuses (tableau 8). Avant les années 2000, les premières études sur la démence utilisaient des outils non standardisés, elles étaient de petite taille et souvent non représentatives de la population (138). La toute première étude menée en population sur le continent africain est une étude sud africaine menée sur 150 personnes « de couleur » âgées de 65 ans ou plus (139). La prévalence de la démence définie selon le score au MMSE et l'avis du clinicien était de 8,6% ; 3,6% avaient une démence sévère. Une étude pilote conduite en Afrique du Sud auprès de 206 sujets âgés de 65 ans et plus a rapporté une prévalence de 17,4% selon l'algorithme diagnostique du *10/66 Dementia Research Group* et de 5,8% selon les critères du DSM-IV (140). Enfin, récemment, une autre étude menée quant à elle sur une population de personnes âgées de 60 ans et plus vivant en zone résidentielle adaptée pour les personnes âgées affichait une prévalence de démence de 7,9% et une prévalence du MCI de 27,1% (141).

En Afrique de l'Ouest, le Nigéria est le site de plusieurs études épidémiologiques d'ampleur. La première étude a été réalisée par Hendrie *et al.* Il s'agit d'une étude comparative conduite chez 2 494 Yorubas âgés de 65 ans ou plus au moment de l'enquête vivant dans la ville d'Ibadan au Nigéria et 2 212 Afro-Américains d'Indianapolis aux États-Unis, dont 106 en institution. Après une phase de dépistage à l'aide du CSI-D, les éventuels cas de démence dépistés ont été confirmés à la suite d'une évaluation clinique comportant plusieurs éléments :

- un interrogatoire structuré avec un informant, le plus souvent un proche à l'aide du *Cambridge Mental Disorders of the Elderly Examination* (CAMDEX),
- et une évaluation des capacités cognitives à l'aide d'une batterie de tests adaptés du *Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease* (CERAD).

Le diagnostic de démence a été réalisé en utilisant les critères du DSM III révisé et de la CIM-10. Le diagnostic des cas probables et possibles de la MA a été posé grâce aux critères proposés par le NINCDS-ADRDA (20).

Les prévalences de la démence et de la MA retrouvées au Nigéria étaient inférieures à celles retrouvées aux États-Unis (tableau 7), suggérant l'effet de facteurs environnementaux.

Tableau 7. Prévalences ajustées sur l'âge de la démence et de la MA à Ibadan (Nigéria) et Indianapolis (États-Unis), 1992

	Ibadan		Indianapolis	
	Prévalence (%)	IC 95% ¹	Prévalence (%)	IC 95%
Démence	2,3	1,2-3,4	4,8	3,7-6,0
MA	1,4	0,6-2,2	3,7	2,6-4,7

¹ IC 95% = Intervalle de confiance à 95%

Une étude menée en population générale dans l'État du Jos South dans le centre du Nigéria a trouvé une prévalence brute de la démence, définies par un score au CSI-D $\leq 28,5$, de 6,4% (IC_{95%} : 3,8-9,9). Cette prévalence est supérieure à celle rapportée par l'étude précédente ce qui peut s'expliquer par l'utilisation d'un schéma d'étude en une seule phase et d'un seul outil de dépistage, le CSI-D (24). Or, le CSI-D, n'étant pas un outil diagnostique, peut avoir des difficultés à faire la distinction entre démence et dépression (142), et donc le CSI-D peut considérer comme déments des sujets dépressifs, ce qui tend à surestimer la prévalence de la démence. De plus, la sensibilité et la spécificité du CSI-D sont de 83% et 87% respectivement (143), ce qui sont des valeurs correctes mais qui gardent néanmoins un risque de mauvaise classification entre déments/non déments.

Un moyen pour améliorer le diagnostic de démence tout en utilisant une seule phase est d'utiliser plusieurs instruments (142). C'est ce qu'ont fait, quelques années plus tard, Yusuf *et al.* (21) : ils ont conduit une étude transversale en 2007 à Zaria, ancienne ville fortifiée du Nigéria au nord du pays où le groupe ethnique des Hausa-Foulanis est prédominant. Le recueil des données s'est déroulé en une seule phase à l'aide du CSI-D, du CERAD, du *Stick Design Test* et du *Blessed Dementia Scale*. La MA était diagnostiquée selon les critères du DSM-IV, la démence vasculaire selon ceux de la CIM-10, les démence à corps de Lewy et frontotemporale selon des critères cliniques. Une prévalence de démence de 2,8% (IC_{95%} : 1,0-4,6) et de la MA de 1,9% (IC_{95%} : 0,4-3,4) ont été retrouvées, valeurs proches de celles rapportées par Hendrie *et al.* (20) tout en ayant opté pour un schéma d'étude en une seule phase.

En Afrique de l'Ouest, toujours, deux études ont été menées au Bénin par l'UMR INSERM 1094. La première publiée par Guerchet *et al.* menée en 2007, se situe en zone rurale, plus précisément dans la commune de Djida (22). Elle a été réalisée en deux phases : une phase de dépistage des troubles cognitifs en population générale à l'aide du CSI-D chez les personnes âgées de 65 ans et plus, suivie d'une phase de confirmation. Au cours de cette deuxième phase, les sujets présentant de faibles performances au CSI-D étaient invités à un entretien clinique avec un neurologue. Le diagnostic de démence était posé selon les critères du DSM-IV. La prévalence brute de démence était de 2,5% (IC_{95%} : 1,1-3,8) avec une prédominance féminine (3,4% *versus* 0,6% chez les hommes) et une prévalence plus importante chez les sujets âgés de 80 ans et plus comparés à ceux âgés de 65 à 79 ans (6,0% *versus* 1,1%). L'autre étude béninoise a été menée en 2008 à Cotonou, la capitale économique du Bénin (23). La prévalence brute de démence était de 3,7% (IC_{95%} : 2,6-4,8) (23). Même si les intervalles de confiance se recoupent, la prévalence observée à Cotonou est supérieure à celle observée à Djida en zone rurale, suggérant l'effet de facteurs environnementaux.

Touré *et al.* ont publié une étude de prévalence menée à Dakar au Sénégal en 2008 auprès des personnes âgées de 55 ans et plus au moment de l'enquête et fréquentant un centre de santé (144). Il s'agissait aussi d'une enquête en deux phases. Les personnes étaient d'abord interrogées notamment avec le test d'Hodkinson et le test du Sénégal. Si les sujets obtenaient un score égal ou inférieur à 5 au test d'Hodkinson, ils étaient référés au chercheur principal pour un examen clinique et une évaluation neuropsychologique. Les critères diagnostiques de démence utilisés étaient ceux du DSM-IV. Une prévalence brute de 6,6% a été rapportée, ce qui est supérieur à celles observées dans les études déjà citées.

Pour l'Afrique du Nord, deux publications proviennent d'Égypte. En 1998, Farrag *et al.* ont publié une étude transversale menée en trois phases (dépistage, diagnostic clinique selon les critères du DSM-III-R et diagnostic biologique) dans la province d'Assiut auprès des personnes âgées de 60 ans et plus (145). La prévalence de démence était de 4,5%, celle de la MA de 2,2%, celle de la démence vasculaire de 0,5% et celle de la démence mixte de 0,6%. En 2012, El Tallawy *et al.* ont publié une étude transversale exhaustive dans le district d'Al Kargha en trois phases également (dépistage, diagnostic clinique selon les critères du DSM-IV-TR, diagnostic biologique) (146). Sur 8 173 personnes âgées de 50 ans et plus, la prévalence de démence était de 2,3% ; chez celles âgées de 60 ans et plus, cette prévalence atteignait 4,5%. La prévalence de la MA était quant à elle de 1,0%, celle de démence vasculaire de 0,6%, celle de la démence mixte de 0,2% et enfin celle des la démence secondaire de 0,3%.

Concernant l'Afrique Centrale, à ce jour on ne compte qu'une seule étude multicentrique conduite par l'UMR INSERM 1094. Il s'agit de l'étude EDAC (Épidémiologie des démences en Afrique Centrale) menée dans deux capitales d'Afrique Centrale : Bangui en République Centrafricaine (RCA) et Brazzaville en République du Congo (Congo) (6). Le diagnostic de démence a été réalisé en deux phases avec une première phase de dépistage conduite en population générale à l'aide du CSI-D et une phase de confirmation par entretien clinique auprès d'un neurologue. Les critères diagnostiques utilisés étaient ceux du DSM-IV. Les prévalences brutes étaient de 8,1% (IC_{95%} : 5,8-10,1) à Bangui et 6,7% (IC_{95%} : 4,7-9,2) à Brazzaville (26). Ces valeurs sont supérieures à celles observées précédemment au Nigéria et au Bénin, et elles sont proches de celles retrouvées dans les pays occidentaux.

À partir des études précédemment citées, George-Carey *et al.* ont estimé qu'en 2010, 2,76 millions d'africains âgés de 50 ans et plus seraient déments (147). Ces estimations rejoignent celles publiées par ADI en 2013 où le nombre de cas de démence chez les personnes âgées de 60 ans et plus atteindrait 2,78 millions (16).

En 2013, Longdon *et al.* publient la première étude de prévalence de démence en Afrique de l'Est (25). Cette étude a été menée en deux phases dans une zone rurale de Tanzanie chez 1 277 personnes âgées de 70 ans et plus. Le CSI-D a été utilisé pour dépister les cas de démence qui ont été, par la suite, confirmés après entretien clinique auprès d'un neurologue selon les critères diagnostiques du DSM-IV. Les auteurs rapportent une prévalence brute de 7,5% (IC_{95%} : 6,0-9,0) et une prévalence standardisée sur l'âge de 6,4% (IC_{95%} : 4,9-7,9), ce qui est de l'ordre des valeurs observées en Afrique Centrale.

Alors que les premières études avançaient des prévalences plus faibles que celles observées dans les pays occidentaux, les études plus récentes rapportent des prévalences comparables. Cependant, ces études ne sont pas toutes comparables d'un point de vue méthodologique (différence d'outils de dépistage, différence de nombre de phases pour le diagnostic, différences de critères diagnostiques) rendant ainsi les comparaisons difficiles, d'autant plus qu'aucune ne fournit des données de prévalence standardisée sur la structure d'âge, exceptée l'étude tanzanienne, ce qui limite la comparabilité des résultats. Par ailleurs, à notre connaissance, seule une étude menée sur le continent africain a estimée la prévalence du MCI. Il s'agit d'une étude sud-africaine menée auprès de personnes âgées de 60 ans et plus résidents de logement adapté (141). La prévalence du MCI a ainsi été estimée à 27,1% parmi cette population.

Tableau 8. Études de prévalence de la démence en Afrique

Auteurs, année	Pays	Zone	Population d'étude	n	Critère d'inclusion	Diagnostic démence	Prévalence (IC _{95%})
Afrique de l'Ouest							
Hendrie <i>et al.</i> , 1995	Nigeria	Urbaine	Population générale	2 494	≥ 65 ans	- 2 phases - dépistage avec CSI-D - diagnostic clinique	- Démence : 2,3% (1,2-3,4) - MA : 1,4% (0,6-2,2)
Ochayi <i>et al.</i> , 2006	Nigeria	Urbaine	Population générale	280	≥ 65 ans	- 1 phase - dépistage avec CSI-D	- Démence : 6,4% (3,8-9,9)
Yusuf AJ <i>et al.</i> , 2011	Nigeria	Urbaine	Population générale	322	≥ 65 ans	- 1 phase - CSI-D, CERAD, <i>Stick Design test</i> et <i>Blessed Dementia Scale</i>	- Démence : 2,8% (1,0-4,6) - MA : 1,9% (0,4-3,4)
Guerchet <i>et al.</i> , 2009	Bénin	Rurale	Population générale	502	≥ 65 ans	- 2 phases - dépistage avec CSI-D et Test des cinq mots	- Démence : 2,5% (1,1-3,8) - MA : 2,2% (0,9-3,5)
Paraiso <i>et al.</i> , 2011	Bénin	Urbaine	Population générale	1 139	≥ 65 ans	- 2 phases - dépistage avec CSI-D et Test des cinq mots	- Démence : 3,7% (2,6-4,8)
Touré <i>et al.</i> , 2008	Sénégal	Urbaine	Population qui consulte un centre de santé	872	≥ 55 ans	- 2 phases - dépistage avec les tests de Hodkinson et du Sénégal	- Démence : 6,6% (5,0-8,2)*
Afrique du Nord							
Farrag <i>et al.</i> , 1998	Égypte	Urbaine et rurale	Population générale	2 000	≥ 60 ans	- 3 phases : - dépistage avec MMSE modifié ; - diagnostic clinique ; - diagnostic biologique	- Démence : 4,5% (3,6-5,4)* - MA : 2,2% (1,6-2,8)* - Démence mixtes : 0,6% (0,3-0,9)* - Démence vasculaire : 0,5% (0,2-0,8)* - Démence secondaires : 0,45% (0,2-0,7)*
El Tallawy <i>et al.</i> , 2012	Égypte	Rurale	Population générale	8 173	≥ 50 ans	- 3 phases - dépistage avec <i>Arabic screening test</i> + MMSE - diagnostic clinique - diagnostic biologique	- Démence : 2,3% (2,0-2,6)* - MA : 1,0% (0,8-1,2)* - Démence vasculaire : 0,6% (0,4-0,8)* - Démence mixtes : 0,2% (0,1-0,3)* - Démence secondaires : 0,3% (0,2-0,4)*

CERAD : Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease; CSI-D : Community Screening Interview for Dementia ; MA : maladie d'Alzheimer ; MMSE : Mini-Mental State Examination

* Les IC_{95%} n'étant pas présentés dans les articles, ils ont donc été calculés à l'aide de la formule suivante $p \pm \varepsilon = 1,96 \sqrt{\frac{p(1-p)}{n}}$

Tableau 8. (suite)

Auteurs, année	Pays	Zone	Population d'étude	n	Critère d'inclusion	Diagnostic de démence	Prévalence (IC _{95%})
Afrique Centrale							
Guerchet <i>et al.</i> , 2010	Rép. Centrafricaine	Urbaine	Population générale	496	≥ 65 ans	- 2 phases - dépistage avec CSI-D et le test des cinq mots - diagnostic clinique - 2 phases - dépistage avec CSI-D et le test des cinq mots - diagnostic clinique	- Démence : 8,1% (5,8-10,8)
Guerchet <i>et al.</i> , 2010	Rép. du Congo	Urbaine	Population générale	520	≥ 65 ans		- Démence : 6,7% (4,7-9,2)
Afrique de l'est							
Longdon <i>et al.</i> , 2013	Tanzanie	Rurale	Population générale	1 277	≥ 70 ans	- 2 phases - dépistage avec CSI-D - diagnostic clinique	- Démence : brute : 7,5 (6,0-9,0) standardisée sur l'âge : 6,4% (4,9-7,9)
Afrique du Sud							
Ben-Arie <i>et al.</i> , 1983	Afrique du Sud	Urbaine	Personnes de couleur	150	≥ 65 ans	- 2 phases - dépistage avec MMSE - diagnostic clinique	Démence : 8,6% (4,1-13,1)*
Van der Poel <i>et al.</i> , 2012	Afrique du Sud			206	≥ 65 ans	- 1 phase - dépistage avec CSI-D	Démence : Diagnostic 10/66: 17,4 % (12,2-22,6)* DSM-IV : 5,8% (2,6-9,0)*
Ramlall <i>et al.</i> , 2013	Afrique du Sud		Résidents de maisons individuelles adaptées pour personnes âgées ; échantillon de convenance	140	≥ 60 ans	- 2 phases - dépistage avec MMSE - diagnostic clinique	- Démence : 7,9% (3,4-12,4)* - MCI : 27,1% (19,7-34,5)*

CSI-D : Community Screening Interview for Dementia ; DSM : Diagnostic and Statistical Manual IC : Intervalle de confiance ; MA : maladie d'Alzheimer ; MCI : Mild Cognitive Impairment ; MMSE : Mini-Mental State Examination ; Rép. : République

* Les IC_{95%} n'étaient pas présentés dans les articles. Ils ont donc été calculés à l'aide de la formule suivante $p \pm \varepsilon = 1,96 \sqrt{\frac{p(1-p)}{n}}$

1.3.2 Incidence

Deux études d'incidence ont été retrouvées pour le continent africain, et toutes deux ont été menées au Nigéria.

L'échantillon utilisé lors de l'étude de prévalence menée au Nigéria et aux États-Unis en 1992, précédemment citée, a été revu après deux (1994) puis cinq ans (1997) (148). Cela a permis de calculer une incidence annuelle standardisée (IAS) sur l'âge pour la démence et la MA dans ces deux populations dont les résultats sont présentés dans le tableau 9. L'IAS était significativement plus faible chez les Yorubas comparée à celle observée chez les Afro-Américains. Les auteurs expliquent cette différence par une plus faible prévalence des facteurs vasculaires dans la communauté Yoruba et/ou par une plus faible association entre le génotype de l'APOE et la MA dans cette communauté.

Tableau 9. Incidence annuelle standardisée sur l'âge de la démence et de la MA à Ibadan (Nigéria) et Indianapolis (États-Unis)

	Ibadan		Indianapolis	
	Incidence annuelle (%)	IC _{95%} ¹	Incidence annuelle (%)	IC _{95%}
Démence	1,3	1,1-1,6	3,2	2,1-4,4
MA	1,1	1,0-1,3	2,5	1,4-3,6

¹ IC_{95%} = Intervalle de confiance à 95%

Une autre étude d'incidence a été conduite dans la même zone d'étude (Ibadan, Nigéria) entre 2003 et 2007. Cette étude s'inscrit dans un projet d'étude du vieillissement (*The Ibadan Study of Ageing*), une étude communautaire du profil et des déterminants d'un vieillissement en bonne santé (149). Après une étude initiale menée entre 2003 et 2004, les sujets âgés de 65 ans et plus ont été revus en 2007. Un total de 1 408 sujets a ainsi pu être suivis sur 39,3 mois en moyenne. Le diagnostic de démence a été posé au cours d'un seul entretien avec le sujet à l'aide du *10-Word Delayed Recall Test* et du *Clinician Home-based Interview to assess Function*. L'incidence de la démence était de 21,9 pour 1 000 personnes années (IC_{95%} : 17,7-27,0). Ces résultats sont supérieurs à ceux présentés plus haut. Les auteurs expliquent que cette différence pourrait être liée à un moindre engagement social de la population étudiée comparée à celle de l'étude menée par Hendrie *et al.* Néanmoins, on pourrait amener une autre hypothèse, à savoir la différence observée pourrait être liée à une différence dans la méthode de diagnostic de la démence. Dans l'étude de Hendrie *et al.*, le diagnostic a été posé en deux étapes avec une première étape de dépistage à l'aide du CSI-D suivie d'une étape de confirmation par un neurologue alors que dans l'étude de Gureje *et al.*, le diagnostic de démence probable a été établi à la suite d'une phase unique et en utilisant des outils différents.

Le diagnostic en une phase peut conduire à un mauvais classement (142) et donc surestimer le nombre de déments et par conséquent l'incidence. Il est également possible que le diagnostic en une seule phase permette un dépistage de la démence à un stade plus précoce que le diagnostic en deux étapes, expliquant l'incidence plus élevée observée. De plus, les sujets de l'étude menée par Hendrie *et al.* devaient répondre aux critères du DSM-III et à ceux de la CIM-10 pour être diagnostiqués déments, ce qui est plus restrictif.

1.3.3 Mortalité

À notre connaissance, une seule étude de mortalité a été publiée sur le continent africain et une fois de plus, il s'agit d'une étude menée au Nigéria dans la ville d'Ibadan auprès des Yorubas âgés de 65 ans et plus (150). Le but de cette étude était de déterminer si la démence était associée à un risque de mortalité plus élevé chez les Yorubas au Nigéria. L'objectif secondaire était de comparer ce risque de mortalité à celui des Afro-Américains d'Indianapolis aux États-Unis.

Les sujets Yorubas et Afro-Américains indemnes de démence avaient des courbes de survie similaires et avaient une meilleure survie que les sujets atteints de démence. Parmi ces derniers, les Afro-Américains semblaient avoir une meilleure survie que les Yorubas : les temps médians de survie étaient respectivement de 60 et 49 mois. La différence n'était cependant pas significative sur le plan statistique. Par ailleurs, le risque relatif de mortalité liée à la démence chez les Yorubas n'était pas significativement différent de celui observé chez les Afro-Américains (tableau 10).

Tableau 10. Risques relatifs de mortalité liée à la démence et à la MA à Ibadan (Nigéria) et à Indianapolis (États-Unis)

	Ibadan	Indianapolis
Démence	2,8	2,1
MA	2,1	1,8

Au regard des résultats, les auteurs ont conclu que l'impact de la démence sur la mortalité n'est probablement pas différent entre les pays à revenu élevé et ceux à faible ou moyen revenu.

En Afrique Centrale, les sujets de l'étude EDAC précédemment citée ont été suivis deux ans après l'étude de prévalence. Les résultats ont été communiqués lors de la 11^{ème} Réunion Francophone sur la MA et les syndromes apparentés (151). Les taux bruts de mortalité sont

présentés dans le tableau 11. Ils étaient significativement plus élevés chez les sujets déments que chez les témoins et ils ne différaient pas significativement selon la ville.

Tableau 11. Taux de mortalité brut à Bangui (RCA) et Brazzaville (Congo)

	Déments (n=75)	<i>p</i>	CIND (n=222)	<i>p</i>	Témoins (n=98)
Bangui	27,5% [14,6-43,9]	<i>p</i> =0.020	12,1% [6,9-19,2]	<i>p</i> =0.789	10,7% [4,0-21,9]
Brazzaville	40,0% [23,9-57,9]	<i>p</i> =0.002	15,3% [8,8-24,0]	<i>p</i> =0.186	7,1% [1,5-19,5]

CIND : *Cognitive Impairment No Dementia*

1.3.4 Facteurs de risque

Le tableau 12 résume les facteurs de risque, protecteurs et associés à la démence retrouvés en Afrique.

1.3.1.1 Les études transversales

Suite à l'étude de prévalence publiée par Hendrie *et al.* en 1995, Hall *et al.* ont analysé les facteurs associés à la MA et à la démence à Indianapolis aux États-Unis et à Ibadan au Nigéria (28). À Indianapolis, l'âge, les antécédents familiaux de démence, un faible niveau d'éducation et vivre en zone rurale étaient significativement associés à un risque plus élevé de MA. À Ibadan, seuls l'âge et le sexe féminin étaient significativement associés à un risque élevé de MA alors que les antécédents familiaux de démence et le niveau d'éducation n'ont pas été retrouvés comme associés.

Ochayi et Thacher ont mené une étude transversale en 2006 dans l'État de Jos South au centre du Nigéria (24). Les facteurs associés à un risque plus élevé de démence étaient le sexe féminin et une faible corpulence mesurée par l'indice de masse corporelle après ajustement sur l'âge. En revanche, l'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) était associée à un risque moins élevé de démence. Ce résultat avait été précédemment retrouvé dans la *Rotterdam Study*, étude longitudinale de grande ampleur menée dans une banlieue de Rotterdam aux Pays-Bas (152). L'utilisation à long terme d'AINS aurait un effet protecteur contre la MA mais en revanche elle n'aurait pas d'effet contre la démence vasculaire.

Au Nigéria, dans le cadre du *Ibadan Indianapolis Dementia Project*, l'association entre le génotype de l'APOE et la MA d'une part et la démence d'autre part a été analysée (27). Dans cette étude, l'allèle ϵ_4 de l'APOE n'était pas significativement associé à la MA ou à la démence, confirmant ainsi les résultats d'une précédente étude menée en 1995 sur un plus

faible nombre de sujets (72). En outre, il n'y avait aucune différence statistique concernant la distribution du nombre d'allèles ϵ_4 entre les personnes atteintes de la MA ou de démence et les sujets indemnes. Après ajustement sur le sexe, l'âge et le niveau d'éducation, il n'y avait aucune différence significative quant au nombre de sujets ayant une ou deux copies de l'allèle ϵ_4 entre les différents groupes. De plus, l'allèle ϵ_2 ne conférait pas de protection contre le risque de démence ou de MA. Ces résultats vont à l'encontre de ce qui est considéré comme presque acquis. Une étude récente menée en zone rurale du Kenya n'a pas montré non plus d'association entre le génotype de l'APOE et la démence (153). Par ailleurs, cette étude n'a pas mis en évidence d'association entre la démence et le niveau d'éducation ou les facteurs vasculaires.

Au Sénégal, Touré *et al.* ont également mené une étude pour identifier les facteurs associés à la démence selon un schéma transversal (154). L'âge et les antécédents familiaux de démence ont été retrouvés comme associés à la démence. C'était le cas également de la fréquence des contacts avec des proches et les antécédents d'accidents vasculaires cérébraux et d'épilepsie.

Au Bénin, en zone rurale, Guerchet *et al.* ont, dans leur étude de prévalence, étudié l'association entre la démence et un certain nombre de facteurs (22). Seul l'âge restait significativement associé à la démence après ajustement sur l'âge, le sexe et la présence de l'allèle ϵ_4 de l'APOE. En revanche, l'analyse des facteurs associés aux troubles cognitifs a révélé qu'outre l'âge, l'existence d'un possible trouble dépressif au moment de l'étude serait associée avec un odds ratio (OR) supérieur à 1 alors que la présence d'au moins un allèle ϵ_2 de l'APOE serait associée avec un OR inférieur à 1, donc serait protecteur ce qui va à l'encontre de ce qui a été rapporté par l'étude de Gureje *et al.* (27). Une étude béninoise cas-témoin menée, à Cotonou, en zone urbaine, sur 42 sujets déments et 136 non-déments a identifié la dénutrition, la dépression et le fait de vivre seul comme facteurs de risque de démence (155).

En Afrique Centrale, dans l'étude multicentrique précédemment citée, l'analyse multivariée a montré que huit facteurs étaient indépendamment et significativement associés au risque de démence : l'âge, le sexe féminin, l'hypertension artérielle, un IMC $<18,5 \text{ kg/m}^2$, des symptômes dépressifs, le niveau d'éducation, la mort d'un parent pendant l'enfance et le déménagement récent (156). Par ailleurs, une analyse spécifique des données a montré que la démence a été associée à l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) évaluée par l'index de pression systolique avec un OR = 2,4 [1,3-4,3] (157).

Concernant les facteurs associés au MCI, seule une étude égyptienne menée chez des sujets institutionnalisés a montré que les sujets MCI étaient plus dénutris que les sujets indemnes de troubles cognitifs (158).

1.3.1.2 Les études longitudinales

L'étude sur le risque de mortalité associée à la démence publiée par Gureje *et al.* confirme que l'âge est associé à un risque plus élevé de développer une démence, c'est le cas notamment des personnes qui ne participent pas à des activités sociales au niveau familial ou communautaire (149). Celles-ci auraient deux fois plus de risque de développer une démence que celles impliquées dans des activités sociales. Une autre étude longitudinale a montré que les personnes atteintes d'hypertension artérielle avaient 52% plus de risque de développer une démence au cours des six années de suivi (159). Aussi, une perte de poids involontaire importante était un facteur de risque de démence (160).

Dans l'étude d'incidence comparant les Afro-Américains d'Indianapolis aux Yorubas d'Ibadan, les facteurs de risque de MA différaient entre les deux populations (161). Chez les Afro-Américains, les facteurs de risque significatifs étaient un âge avancé et le fait de vivre dans une zone rurale avant l'âge de 20 ans alors que la consommation régulière d'alcool a été retrouvée comme facteur protecteur. Chez les Yorubas, les facteurs de risque significatifs étaient l'âge et le sexe féminin. L'auto-déclaration d'antécédents d'hypertension artérielle a été retrouvée comme un facteur protecteur. En revanche, le niveau d'éducation, le statut marital, le fait de vivre seul, les antécédents de traumatismes crâniens, de dépression, de maladies ischémiques, d'accidents vasculaires cérébraux, de fractures et les antécédents familiaux de démence n'étaient pas associés au développement de la MA dans les deux sites d'étude. Une très récente étude longitudinale portant sur 1 871 Afro-Américains et 2 200 Yorubas suivis pendant plus de huit années en moyenne a montré que les sujets porteurs d'au moins un allèle ϵ_4 du gène de l'APOE avaient un risque de développer une MA multiplié par quatre pour les homozygotes et par deux pour les hétérozygotes en comparaison avec ceux ne portant aucun allèle ϵ_4 (162). Chez les Yorubas, seuls les homozygotes pour l'allèle ϵ_4 étaient plus à risque de MA avec un HR=3,0 (IC_{95%} : 1,7-5,2). Par ailleurs, la possession d'au moins un allèle ϵ_4 augmentait le risque de déclin cognitif chez les Afro-Américains et chez les Yorubas. Les résultats chez les Afro-Américains confirment ceux obtenus à partir des analyses transversales présentées plus haut. En revanche, ils vont à l'encontre de ce qui avait

été trouvé pour les Yorubas. Il est à noter que les associations observées chez les Yorubas sont plus faibles que celles observées chez les Afro-Américains.

Tableau 12. Facteurs de risque, protecteurs ou associés à la démence en Afrique

Facteurs de risque ou associés à une probabilité plus élevée de démence	Facteurs protecteurs ou associés à une probabilité plus faible de démence
Âge (22,24,28,154,156,161)	Prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (24)
Sexe féminin (24,28,156,161)	Contact avec les proches (154)
Statut marital (155)	
IMC<18,5 kg/m ² (24,156,155)	
Niveau d'éducation (156)	
Antécédents familiaux de démence (154)	
Antécédents d'accident vasculaire cérébral (154)	
Épilepsie (154)	
Symptômes dépressifs (155,156)	
Hypertension artérielle (156,159)	
Décès d'un parent pendant l'enfance (156)	
Déménagement récent (156)	
Perte de poids (160)	
Pas d'activité sociale (149)	
AOMI (157)	
Présence d'au moins un allèle ϵ_4 du gène de l'APOE (162)	

En conclusion, un certain nombre de facteurs habituellement associés à la démence et à la MA dans les pays occidentaux ne le sont pas nécessairement sur le continent africain. C'est le cas notamment du génotype de l'APOE et du niveau d'éducation. En revanche, d'autres facteurs tels que les facteurs vasculaires (hypertension artérielle, corpulence), le réseau social, la perte précoce d'un parent ou encore la perte de poids ont été retrouvés associés comme ils le sont dans les pays occidentaux. Aucune étude ne s'est encore intéressée aux facteurs associés au MCI sur le continent africain.

Chapitre 2 – Facteurs psychosociaux et troubles cognitifs

Au vu de la littérature existante sur la relation entre facteurs psychosociaux, troubles cognitifs, démence et MA, on constate que les facteurs considérés comme psychosociaux sont nombreux et englobent de nombreux concepts : stress, dépression, événements de vie négatifs, engagement social, soutien social, niveau d'éducation, activités intellectuellement stimulantes, habitudes de vie... À notre connaissance, il n'existe aucune définition commune et établie de ce que l'on entend par facteurs psychosociaux. Néanmoins, une tentative de définition pourrait être que les facteurs psychosociaux regroupent les facteurs ayant trait aux aspects psychologiques d'un individu (dépression, stress, personnalité, etc.) et les facteurs qui touchent à l'individu dans la société au travers de ces interactions sociales (soutien social, habitudes de vie, niveau d'éducation, niveau socioéconomique, etc.).

Dans cette partie, nous nous intéresserons d'une part à la relation existant entre les troubles cognitifs et le stress psychologique, et d'autre part au lien entre les troubles cognitifs et le trouble de la personnalité dépendante.

2.1 Stress et troubles cognitifs

2.1.1 Définition

La relation entre le stress et les maladies a fait l'objet de nombreuses études. Cependant, le terme de stress connaît de nombreuses définitions rendant le concept flou. Certaines définitions vont s'intéresser aux stressseurs (approche environnementale), d'autres à la réponse donnée au stress (approche physiologique) et d'autres encore à l'évaluation, faite par les individus, des situations perçues comme stressantes (approche psychologique). Cohen, Kessler et Underwood Gordon dans leur livre *Measuring Stress* ont noté des points communs entre toutes ces définitions et en ont tiré une définition générale (163). Selon ces auteurs, « *Le stress est un processus dans lequel les demandes environnementales excèdent les capacités adaptatives d'un organisme, résultant à des modifications psychologiques et biologiques qui peuvent rendre les personnes à risque de maladie.* »

2.1.1.1 Approche environnementale

L'approche environnementale se concentre sur l'évaluation des événements environnementaux ou les expériences objectivement associées à d'importantes demandes d'adaptation de la part des individus pour y faire face (163).

La plupart des travaux portant sur le rôle des stressseurs dans la survenue des maladies sont issus de l'intérêt porté aux événements de vie stressants. Adolf Meyer, psychiatre suisse, est le premier à s'être intéressé aux événements de vie stressants comme potentielles causes de maladie dans les années 1930. Meyer a recommandé aux médecins d'inscrire les événements de vie, comme toutes autres informations cliniques, dans les dossiers médicaux des sujets malades. Il croyait que, de cette manière, on pourrait montrer l'importance étiologique des événements de vie dans un certain nombre de maladies physiques. Son idée a conduit à un certain nombre de recherche et, dès la fin des années 1940, un certain nombre de pathologies ont été associées aux événements de vie stressants. Une importante avancée dans ce thème de recherche a été rendue possible par l'apparition d'outils standardisés et notamment le *Schedule of Recent Experiences* développé par Hawkins, Davies and Holmes en 1957. Par la suite, des adaptations de cet outil ont été proposées pour prendre en compte le degré de difficultés requis pour s'ajuster à l'événement, pour élargir le champ des événements étudiés et pour rechercher les différents composants des événements stressants. Depuis récemment, l'intérêt se porte sur les facteurs de vulnérabilité.

Ce champ de la recherche sur le stress a pour objectif de tenter d'identifier les caractéristiques de l'environnement qui promeuvent la survenue d'une maladie (163).

2.1.1.2 Approche psychologique

L'approche psychologique, quant à elle, se focalise sur la perception et l'évaluation du danger potentiel face à une situation. Quand les demandes environnementales sont perçues comme excédant les capacités à y faire face, les individus s'identifient comme étant stressés et vivent une réponse émotionnelle négative. L'évaluation du stress est subjective, dépendante de l'évaluation de l'environnement par l'individu et de l'évaluation des capacités individuelles pour y faire face. Le modèle le plus influant est celui proposé par Lazarus et Folkman (164). Le concept de stress y est analysé dans une perspective transactionnelle. Selon ces auteurs, « *Le stress psychologique est une relation particulière entre la personne et son environnement qui est perçu comme difficile ou dépassant ses propres ressources et mettant*

en danger son bien-être. » Selon ce modèle, le stress dépend de deux processus : de l'évaluation cognitive de la situation et des stratégies d'adaptation. L'évaluation cognitive (*cognitive appraisal*) permet d'évaluer en quoi et dans quelle proportion la transaction (ou relation) entre la personne et son environnement est stressante. Cette évaluation est de deux types : primaire et secondaire. L'évaluation primaire est la réaction émotionnelle instantanée face au stressor. Cette réaction peut être de trois types : elle est soit considérée comme non pertinente, bénigne/positive ou alors stressante. Si les deux premières formes de réaction n'ont pas de conséquences, ce n'est pas le cas de la troisième forme. Dans un second temps, le sujet va évaluer de nouveau la situation (évaluation secondaire). C'est un processus plus intellectuel dans lequel le sujet va tenter de répondre à la question : « Que faire ? ». Il va donc faire appel à des stratégies d'adaptation pour faire face à l'événement stressant. De ces deux évaluations successives va dépendre le degré de stress ainsi que la force et la qualité de la réaction émotionnelle qui s'ensuit. Les stratégies d'adaptation (*coping*) sont des processus par lesquels le sujet gère les demandes liées à la relation personne-environnement perçue comme stressante et les émotions que ces demandes génèrent (164). En d'autres termes, si un individu pense avoir les capacités de faire face à un événement considéré comme stressant, la menace est court-circuitée et aucune réponse au stress ne survient. En revanche, quand l'individu doute de ses capacités, l'individu ressent du stress (163).

2.1.1.3 Approche biologique

L'approche biologique se concentre sur l'activation de systèmes physiologiques qui participent à la réponse à des demandes physiques et psychologiques (163). L'activation prolongée ou répétée de ces systèmes placerait les sujets à risque pour un certain nombre de troubles physiques et psychiatriques. Deux modèles sont connus, le modèle *Fight or Flight*, et le modèle du syndrome général d'adaptation.

2.1.1.3.1 *Fight or Flight*

Un des premiers modèles de stress a été développé par Walter Cannon (165). Il s'agit du modèle « *Fight or Flight* » (littéralement, « bats-toi ou fuis »). Ce modèle suggère que les menaces externes provoquent une réponse de combat ou de fuite impliquant une augmentation des émotions et du niveau d'activité de l'organisme (165). Les changements physiologiques qui surviennent après un stress permettent à l'individu d'échapper au danger ou au contraire de lutter contre l'origine du danger. Selon ce modèle, la réponse au stress est principalement physiologique (163) et elle est sous-tendue par le système sympathico-surrénalien activant la

sécrétion d'adrénaline. La réponse à un stress se caractérise par une augmentation de la pression sanguine, des battements cardiaques, de la transpiration, et de la constriction des vaisseaux sanguins périphériques (163). Si l'activation de ce système est excessive, persistante ou répétée trop souvent, il en résulte une séquence de réponses qui engendrent des maladies chez les sujets prédisposés (163).

2.1.1.3.2 Le Syndrome général d'adaptation

La théorie du Syndrome général d'adaptation (SGA) fut développée par Hans Selye en 1956 (166). Selon Selye, la réponse à un stress quel qu'il soit (pathogène, physique ou psychosocial) est une réaction physiologique non spécifique qui survient suite à une stimulation excessive. Le SGA est un processus de réponse qui se déroule en trois phases. Pendant la première phase, la phase d'alarme, les modifications physiologiques de l'organisme reflètent les réactions initiales nécessaires pour répondre aux demandes posées par l'agent stressant. La deuxième phase, la phase de résistance, implique une adaptation complète au stressant se traduisant par une amélioration importante des symptômes voire même leur disparition. Enfin, la troisième phase, la phase d'épuisement, survient si le stressant est suffisamment sévère et prolongé pour épuiser les défenses physiques de l'organisme. Les symptômes réapparaissent, et si la réponse au stress est toujours aussi intense, les organes vulnérables (déterminés par les facteurs génétiques et environnementaux) connaissent des modifications pathologiques pouvant entraîner les maladies voire la mort. Ce SGA serait associé au système hypothalamo-hypophyso-surrénalien (163), dont le mécanisme sera détaillé à la fin de cette partie.

2.1.2 Évaluation des événements de vie stressants

Il existe deux types d'événements de vie, ceux considérés comme majeurs (décès parental, divorce, naissance, etc.) et mineurs (tracas quotidiens). Guillet et Hermand ont publié en 2006 une revue recensant 74 instruments d'évaluation du stress (167). Nous n'en présenterons ici que quelques uns, notamment ceux utilisés dans la recherche sur les troubles cognitifs.

Le *Social Readjustment Rating Scale* de Holmes et Rahe (1967) avait pour but d'établir des relations entre des phénomènes biologiques, physiologiques et sociologiques (168). Leurs hypothèses étaient que les effets des événements de vie majeurs sont cumulatifs et que l'importance des changements produits par les événements est associée à l'apparition de maladie. Il s'agit d'un auto-questionnaire qui liste 43 événements de vie majeurs

empiriquement dérivés de l'expérience clinique des auteurs (tableau 13). L'intérêt de cette échelle repose sur la pondération de chaque événement (*Life Change Unit (LCU)*), basée sur l'évaluation du degré de difficultés nécessaires pour s'y ajuster. Par exemple, le poids de l'événement « mariage » a été arbitrairement fixé à 50. L'item le moins pondéré est « violations mineures de la loi », avec un poids de 11 et le décès du conjoint est le plus fortement pondéré avec un poids de 100 (tableau 13). Un score global est calculé à partir de la somme des LCU. Il donne une indication sur le potentiel négatif de ces événements.

Tableau 13. *Social Readjustment Rating Scale*

Rank	Life event	Mean value
1	Death of spouse	100
2	Divorce	73
3	Marital separation	65
4	Jail term	63
5	Death of close family member	63
6	Personal injury or illness	53
7	Marriage	50
8	Fired at work	47
9	Marital reconciliation	45
10	Retirement	45
11	Change in health of family member	44
12	Pregnancy	40
13	Sex difficulties	39
14	Gain of new family member	39
15	Business readjustment	39
16	Change in financial state	38
17	Death of close friend	37
18	Change to different line of work	36
19	Change in number of arguments with spouse	35
20	Mortgage over \$10,000	31
21	Foreclosure of mortgage or loan	30
22	Change in responsibilities at work	29
23	Son or daughter leaving home	29
24	Trouble with in-laws	29
25	Outstanding personal achievement	28
26	Wife begin or stop work	26
27	Begin or end school	26
28	Change in living conditions	25
29	Revision of personal habits	24
30	Trouble with boss	23
31	Change in work hours or conditions	20
32	Change in residence	20
33	Change in schools	20
34	Change in recreation	19
35	Change in church activities	19
36	Change in social activities	18
37	Mortgage or loan less than \$10,000	17
38	Change in sleeping habits	16
39	Change in number of family get-togethers	15
40	Change in eating habits	15
41	Vacation	13
42	Christmas	12
43	Minor violations of the law	11

Un certain nombre d'outils sont des adaptations du *Social Readjustment Rating Scale*. C'est le cas du *Scaling Life Events* développé par Paykel, Prusoff et Uhlenhuth en 1971 qui a pour objectif d'évaluer le stress et le dérangement provoqué par des événements de vie désirables ou non et leur incidence sur la maladie (169). Les modifications apportées par rapport aux *Social Readjustment Rating Scale* incluaient non seulement des substitutions et reformulations d'items pour les adapter aux sujets appartenant à des classes sociodémographiques faibles mais aussi l'élimination de certains items, tels que la modification des habitudes de sommeil pouvant refléter des symptômes psychiatriques (169). Dans cette échelle, aucun événement n'est considéré comme référence. Il évalue 61 événements de vie listés dans le tableau 14.

Tableau 14. *Scaling Life Events*

Rank	Event	Mean	SD
1	Death of child	19.33	2.22
2	Death of spouse	18.76	3.21
3	Jail sentence	17.60	3.56
4	Death of close family member (parent, sibling)	17.21	3.69
5	Spouse unfaithful	16.78	4.14
6	Major financial difficulties (very heavy debts, bankruptcy)	16.57	3.83
7	Business failure	16.46	3.71
8	Fired	16.45	4.20
9	Miscarriage or stillbirth	16.34	4.59
10	Divorce	16.18	4.95
11	Marital separation due to argument	15.93	4.55
12	Court appearance for serious legal violation	15.79	4.26
13	Unwanted pregnancy	15.57	5.18
14	Hospitalization of family member (serious illness)	15.30	4.15
15	Unemployed for one month	15.26	4.38
16	Death of close friend	15.18	4.55
17	Demotion	15.05	4.57
18	Major personal physical illness (hospitalization or one month off work)	14.61	4.44
19	Begin extramarital affair	14.09	5.40
20	Loss of personally valuable object	14.07	4.90
21	Law suit	13.78	5.02
22	Academic failure (important exam or course)	13.52	5.07
23	Child married against respondent's wishes	13.24	5.36
24	Break engagement	13.23	5.31
25	Increased arguments with spouse	13.02	4.91
26	Increased arguments with resident family member	12.83	5.15
27	Increased arguments with fiancé or steady date	12.66	4.96
28	Take a large loan (more than one-half of a year's earnings)	12.64	5.43
29	Son drafted	12.32	5.75
30	Arguments with boss or co-worker	12.21	5.06
31	Argument with nonresident family member (in-laws, relatives)	12.11	5.09
32	Move to another country	11.37	6.05
33	Menopause	11.02	5.78
34	Moderate financial difficulties (bothersome but not serious, ie, increased expenses, trouble from bill collectors)	10.96	4.98
35	Separation from significant person (close friend or relative)	10.68	5.18
36	Take important exam	10.44	5.08
37	Marital separation not due to argument	10.33	5.68
38	Change in work hours (much overtime, second job, much less than usual)	9.96	5.49
39	New person in household	9.71	5.45
40	Retirement	9.33	6.02
41	Change in work conditions (new department, new boss, big reorganization)	9.23	5.12
42	Change in line of work	8.84	5.38
43	Cease steady dating (of at least three months)	8.80	5.34
44	Move to another city	8.52	5.59
45	Change in schools	8.15	5.39
46	Cease full-time education (graduate or drop out)	7.65	5.73
47	Child leaves home (eg, college)	7.20	4.96
48	Marital reconciliation (after one partner left home)	6.95	5.91
49	Minor legal violation	6.05	4.78
50	Birth of live child (for mother)	5.91	5.70
51	Wife becomes pregnant	5.67	5.23
52	Marriage	5.61	5.67
53	Promotion	5.39	4.90
54	Minor personal physical illness (one that requires physician's attention)	5.20	4.29
55	Move in same city	5.14	4.49
56	Birth of a child (father) or adoption	5.13	5.45
57	Begin education (full time or half-time)	5.09	4.48
58	Child becomes engaged	4.53	4.57
59	Become engaged	3.70	4.64
60	Wanted pregnancy	3.56	5.39
61	Child married with respondent's approval	2.94	3.75

À partir des deux échelles précédentes, Tennant et Andrews (1976) ont créé *The Life Events Inventory* pour montrer la relation entre les événements de vie cumulés et la maladie. Il s'agit d'un auto-ou hétéro-questionnaire (167). Les auteurs avaient pour objectif de construire deux échelles : une pour les changements de vie et une autre pour le stress. En effet, les auteurs ont émis l'hypothèse que les changements de vie ne faisaient pas forcément l'objet d'un stress et l'évaluation devait être faite par les sujets évalués.

Une autre échelle issue du *Social Readjustment Rating Scale* est le *Life Events and Difficulties Schedule* (LEDS) (170). Le LEDS est un entretien semi-structuré qui rassemble des informations sur un large éventail d'événements stressants considérés comme suffisamment sérieux pour engendrer des conséquences sur le long terme : événements négatifs impliquant des transitions (naissance, promotion), des circonstances entraînant des réactions émotionnelles et des difficultés chroniques. Chaque événement est évalué selon le degré de menace, la durée (plus de 2 semaines ou moins), la personne concernée par l'événement (le sujet lui-même ou une autre personne), et le degré de sévérité des difficultés.

2.1.3 Les événements de vie stressants, cognition et troubles cognitifs

2.1.3.1 Les événements de vie et la cognition chez la personne âgée

Performances cognitives

Plusieurs récentes études transversales ont analysé la relation entre les événements de vie stressants (EVS) et les performances cognitives (171–175).

Rosnick *et al.* ont analysé les données de 428 personnes âgées de 60 à 74 ans appartenant à la *Charlotte County Healthy Aging Study* (173). Cette analyse a montré qu'une mesure agrégée créée à partir des événements de vie négatifs récents ne prédisait pas la performance aux tâches évaluant la mémoire épisodique quand l'âge, le sexe, le niveau d'éducation, le statut marital et le névrosisme étaient pris en compte. En revanche, l'analyse par événement de vie a révélé que les individus qui ont fait l'expérience d'une blessure ou d'une maladie d'un ami avaient de meilleures performances aux tests évaluant la mémoire épisodique, l'attention et la vitesse psychomotrice. En revanche, les individus ayant une perte de revenus l'année précédente et qui ont évalué cet événement comme ayant eu un effet sur leur vie avaient de moins bonnes performances au test de vitesse psychomotrice. Par ailleurs, Peavy *et al.* ont montré que les personnes âgées souffrant de stress important du fait de l'impact d'événements ou de difficultés récentes avaient de moindres performances mnésiques que celles souffrant de

peu de stress (172). Par ailleurs, les sujets porteurs de l'allèle ϵ_4 du gène de l'APOE avaient de moindres performances mnésiques que celles ne possédant pas cet allèle. Enfin, ils ont observé une interaction entre le stress et le génotype de l'APOE, l'effet du stress sur certaines performances mnésiques n'était observé que chez les porteurs de l'allèle ϵ_4 . En revanche, aucune association n'était modérée par les symptômes dépressifs. Une étude s'est intéressée à la peine ressentie après le décès du conjoint au cours des 18 mois précédents (171). Les auteurs ont comparé 25 sujets endeuillés à 25 sujets qui ne l'étaient pas. Une fois pris en compte la dépression, l'anxiété et le stress, les performances cognitives, à l'exception de la tâche impliquant un changement d'attention, ne différaient pas entre les deux groupes, suggérant donc que l'état affectif des sujets endeuillés expliquerait les différences brutes des performances cognitives. Cette étude a aussi montré une tendance à de moindres performances cognitives chez les sujets ayant vécu une très grande peine. Une très récente étude publiée en 2013 par Zuelsdorff *et al.* a montré qu'un nombre élevé d'EVS était associé à de moindres performances aux tâches évaluant la vitesse d'exécution et la flexibilité. En revanche, cette étude n'a pas montré d'association avec la mémoire immédiate, le traitement des informations et la mémoire de travail (174).

D clin cognitif

Une étude transversale (176) et cinq études longitudinales (177–181) ont étudié la relation entre les EVS et le déclin cognitif.

Une étude transversale menée sur 112 femmes volontaires avait pour objectif d'évaluer l'association entre les EVS et le déclin intellectuel évalué par le calcul du rapport de la somme des sous-scores évaluant le Vocabulaire et la Compréhension sur la somme des sous-scores pour les sous-tests Construction et Assemblage d'objets de la *Wechsler Adult Intelligence Scale* (WAIS). Le choix des tests et leur position dans le rapport est basé sur le fait que les sous-tests évaluant le Vocabulaire et la Compréhension sont des indicateurs de l'intelligence cristallisée¹ et que les sous-tests Construction et Assemblage d'objets sont des indicateurs du raisonnement fluide² (176). Les auteurs de cette étude ont montré que le déclin des performances intellectuelles était associé positivement aux EVS liés à la santé d'un membre de la famille, du sujet même et négativement avec les vacances notamment.

¹ fait référence aux capacités à utiliser les compétences, les connaissances et l'expérience.

² capacité à penser logiquement et à résoudre des problèmes dans des situations nouvelles, indépendantes de l'acquisition des connaissances

Grimby *et al.* en 1995 ont analysé la relation entre les EVS et le déclin intellectuel sur une cohorte de 275 sujets âgés de 70 ans à l'inclusion suivis pendant six ans (177). Ils n'ont pas montré de déclin intellectuel selon le nombre d'événements rapportés, excepté pour les sujets endeuillés suite au décès du conjoint ou d'un enfant, mais cela était vrai seulement chez les hommes. Après un suivi de deux ans, Peavy *et al.* ont montré un déclin cognitif chez les sujets MCI (178). En revanche, ils n'ont pas observé de déclin chez les sujets indemnes de trouble cognitif, suggérant un effet différent des EVS sur la cognition en fonction de l'atteinte cognitive préalable. Comijs *et al.* ont montré qu'il n'existait pas d'association significative entre l'effet cumulatif des événements de vie négatifs et le déclin cognitif (180). En revanche, ils ont noté un effet différent sur la cognition quand ces événements de vie étaient considérés individuellement. Certains prédisaient un déclin cognitif important. C'était le cas du décès d'un enfant ou d'un petit enfant. D'autres événements, plus chroniques, étaient associés à un moindre déclin. C'est le cas de la maladie du conjoint ou d'un proche ou d'un conflit. Par ailleurs, l'association observée entre les événements de vie et la cognition était plus forte chez les porteurs de l'allèle ϵ_4 du gène de l'APOE suggérant un rôle de la génétique dans la relation entre stress et cognition. VonDras *et al.* ont montré chez des sujets âgés de 19 à 89 ans que les tracas et les irritations de la vie quotidienne ainsi que les événements de vie éprouvants pour l'individu pouvaient exacerber le déclin mnésique lié à l'âge (182). Une étude longitudinale menée auprès de sujets dépressifs et non dépressifs âgés de 60 ans et plus a montré qu'une augmentation du stress accompagnée d'une diminution du soutien social étaient associées à de moindres performances cognitives, sans lien avec le statut dépressif initial (179). Tschanz *et al.* ont montré que l'association entre les EVS récents et le déclin de la fonction mnésique observée sur une période de sept années était modérée par le nombre d'années de scolarisation (181). Ainsi, un nombre élevé d'EVS récents rapportés prédisait le déclin cognitif chez les sujets ayant eu un cursus scolaire court. Chez les sujets ayant un cursus plus long, l'association était moins nette. Concernant les EVS évalués négativement, l'association observée avec le déclin cognitif était modérée par l'âge : le déclin était plus rapide chez les sujets les plus jeunes ayant rapporté un nombre plus élevé d'EVS négatifs.

2.1.3.2 Événements de vie stressants, MCI, MA et démence

La première étude recensée analysant les événements de vie comme potentiel facteurs de risque de démence était une étude cas-témoin publiée en 1986 (tableau 15). Les auteurs ont montré que deux événements de vie (une grossesse non désirée et la perte d'objets de valeur) étaient plus fréquemment rapportés par les sujets déments que par les témoins (183). La

première étude longitudinale portant sur cette relation a été publiée par Persson et Skoog en 1996 (184). Les événements de vie choisis étaient des événements considérés comme stressants pour la plupart des personnes et sur lesquels elles n'avaient aucun contrôle. Les EVS étaient divisés selon la période de vie considérée (avant l'âge de 16 ans, entre 16 et 64 ans, entre 65 et 70 ans). Dans une cohorte de personnes âgées de 70 ans revues après cinq et neuf ans, ils ont montré que le décès d'un parent avant l'âge de 16 ans, avoir exercé un travail manuel pénible pendant la vie adulte, avoir vécu le décès de son conjoint et une maladie grave chez un enfant entre 65 et 70 ans étaient associés à une augmentation du risque de démence après l'âge de 70 ans. Par ailleurs, ils ont montré une relation dose-effet entre le nombre d'EVS et le risque de démence. Par la suite, d'autres études transversales ou longitudinales ont été publiées sur la relation entre la démence et les EVS, particulièrement le décès d'un parent pendant l'enfance ou l'adolescence ou le décès du conjoint (tableaux 15 et 16). Le décès parental comme facteur de risque de démence a été rapporté par plusieurs études transversales (156,185–188). À partir des données de la *Cache County Study on Memory, Health and Aging*, Norton *et al.* ont confirmé que le décès d'un parent pendant l'enfance était un facteur de risque de démence et de la MA en particulier (186,187). Une récente étude portant sur 281 personnes ayant 11 ans en 1932 a également montré que le décès d'un parent avant l'âge de 11 ans multipliait par six le risque de démence à un âge avancé (188). Une étude longitudinale autre que celle de Persson et Skoog s'est aussi intéressée au décès d'un parent pendant l'enfance en analysant la relation entre la démence et la crise vécue suite au décès du parent (189). Ravona-Springer *et al.* ont suivi pendant près de 35 ans 9 362 hommes israéliens âgés de 40 ans et plus en 1963. Les résultats de cette étude ont montré que le fait d'avoir rapporté une crise suite au décès d'un parent avant l'âge de 18 ans était associé à un risque de démence deux fois plus élevé par rapport aux sujets ayant perdu leur parent après l'âge de 18 ans. Les sujets qui avaient ou non rapporté une crise ne différaient pas quant à leur profil cardiovasculaire, tabagique ou diabétique.

Dans une étude longitudinale portant sur une cohorte de femmes suivies sur 35 années au maximum, Johansson *et al.* ont montré qu'avoir déclaré un stress chronique et/ou fréquent durant la vie adulte augmentait le risque de démence d'environ 60% (190) ainsi que les risques d'atrophie cérébrale et de lésions de la substance blanche à la vieillesse, signes neuropathologiques associés à la démence (191). Peavy *et al.* ont montré qu'un nombre élevé d'EVS survenus au cours des trois dernières années augmentait le risque de démence chez les sujets MCI mais n'augmentait pas le risque de MCI chez les sujets indemnes de trouble

cognitif, suggérant un effet différent des EVS selon le niveau d'atteintes hippocampiques (192).

Tsolaki *et al.* ont analysé la relation entre les EVS et le diagnostic clinique de démence (193). Ils ont interrogé les informants de 1 271 sujets atteints de démence et ceux de 140 personnes sans trouble cognitif, d'une part, sur les EVS survenus l'année précédant l'apparition des symptômes cliniques de démence et d'autre part, sur la durée séparant l'événement du début des symptômes. Un événement stressant était défini comme un événement nouveau et/ou imprévisible, sur lequel la personne a le sentiment de n'avoir aucun contrôle. Ils ont montré que la probabilité pour une personne démente d'avoir vécu au moins un événement stressant au cours de l'année précédant les symptômes de la maladie était le double de celle des témoins. Les événements les plus cités étaient relatifs à des maladies menaçant la vie, le décès du conjoint ou d'un proche suivis des problèmes financiers ou professionnels.

Un certain nombre d'études n'ont pas montré d'association entre les EVS et la démence. En 1995, Orrell *et al.* ont publié une étude cas-témoin dans laquelle ils ont comparé 70 sujets déments institutionnalisés à 50 sujets déments non-institutionnalisés et 50 sujets indemnes de trouble cognitif (194). Ils n'ont montré aucune différence de pourcentage de sujets ayant déclaré au moins un EVS selon le groupe. Une autre étude cas-témoin, japonaise, portant sur 195 déments et 141 indemnes n'a également révélé aucune différence entre les groupes (195). Dans une cohorte comptant 2 462 sujets suivis pendant environ 10 ans, Sundström *et al.* n'ont trouvé aucune association entre le risque de démence ou de MA et les EVS sous forme agrégée ou en les considérant individuellement (196). Vidarsdottir *et al.* se sont intéressés à l'association entre le décès du conjoint et les risque de MCI et de démence sur une période de 25 ans (175). Ils n'ont montré aucune association ni avec le risque de MCI ni avec celui de démence.

L'absence d'association peut être liée à la façon d'analyser les EVS. Une nouvelle analyse des données de l'étude de Tsolaki *et al.* mentionnée plus haut a été menée et publiée par Fountoulakis *et al.* en appliquant à chacun des événements rapportés un score *Life Changes Unit* (LCU) (cf. paragraphe 2.1.2) (197). En prenant en compte la totalité des EVS rapportés par les sujets, la moyenne des scores LCU ne différait pas entre les sujets déments et les sujets indemnes. En ne conservant que les EVS totalement indépendants du sujet (décès du conjoint, des parents, des enfants ou autres personnes proches, maladie d'un membre de sa famille, changement dans son environnement familial et accident de la route), la moyenne LCU était

deux fois plus faible chez les sujets déments que chez les sujets indemnes. Cette nouvelle analyse des données ne montre donc plus d'association entre la démence et les EVS.

Toutes les études précédemment citées ont été menées dans les pays industrialisés. Une étude cas-témoin Pakistanaise a montré que la démence était associée au décès d'un proche, à une grave maladie ou une intervention chirurgicale, à des problèmes familiaux et à des difficultés financières ou professionnelles (198). Sur le continent africain, deux études transversales ont analysé les EVS comme potentiels facteurs associés à la démence (23,156). Dans ces deux études, le questionnaire utilisé par Persson et Skoog a été utilisé. Au Bénin, aucun des 18 EVS n'était associé à la démence (23). En revanche, l'étude EDAC menée en Afrique Centrale a montré que le décès d'un parent avant l'âge de 16 ans et un déménagement récent étaient indépendamment associés à la démence (156).

Tableau 15. Études cas-témoins et transversales entre la démence ou la MA et les EVS ou le décès parental

1 ^{er} auteur, année, pays, étude	Schéma étude, échantillon, n, âge à l'inclusion	Var. dép.	Var. indép.	Instrument d'évaluation du stress	Résultats
Amaducci, 1986, Italie	Cas-témoïn multicentrique ; Clinique; n=116 patients MA, n=116 témoins patients et n=97 témoins non-patients; 40-80 ans	Démence	EVS	Pas mentionné; informant	2 EVS associés à la démence: - une grossesse indésirée (OR=6,5 ; p=0,01) comparé aux témoins non-patients (pas de différence avec témoins patients) - la perte d'un objet de valeur (OR=2,9 ; p=0,02) comparé aux témoins patients (pas de différence avec les témoins non-patients).
Orell, 1995, Angleterre	Cas-témoïn Clinique; n= 70 déments institutionnalisés (Mâge=79,7 ans), 50 témoins déments non-institutionnalisés (Mâge=78,0 ans), 50 indemnes (Mâge=80,5 ans)	Démence	EVS	<i>Life Events and Difficulties Schedule</i> ; évaluation par les informants sur les 6 mois précédant l'institutionnalisation ou la retraite; mesure agrégée	Pas de différence entre les déments institutionnalisés, les déments vivant à domicile et les témoins indemnes. Mais, les EVS indépendants du sujet et considérés comme sévères survenant 4-6 mois avant l'admission ou avant la retraite étaient associés aux symptômes dépressifs chez les cas et les déments vivant à domicile.
Motomura, 1998, Japon	Cas-témoïn rétrospective Clinique; n=195 dont 73 Dvasc, 81 MA et 141 indemnes	Démence	EVS	<i>Life events inventory</i> de Paykell; calcul d'un score	Les EVS ont été plus fréquemment rapportés par les sujets Dvasc que par les sujets MA ou sains.
Clément, 2003, France	Transversale Clinique; n=54 MA (Mâge=78,3 (5,6) ans) et n=54 témoins (conjoints) (Mâge=76,3 (6,9) ans)	Démence	EVS	EVVIE; évaluation par l'investigateur avec le couple	Le score d'EVS était supérieur chez les MA que chez les témoins Différents EVS vécus pendant l'enfance et pendant la vie commune étaient plus fréquemment rapportés par les MA que les témoins et le retentissement affectif était plus important chez les MA que chez les témoins.
Charles, 2006 France, étude PIXEL	Transversale rétrospective Clinique; n=362 déments; Mâge=79,6 (7,7) pour les femmes et Mâge=76,3 (7,5) ans pour les hommes	Démence	EVS	Question: "Est-ce qu'un ou plusieurs événements de la vie du malade ont pu jouer un rôle, à votre avis, dans le développement de sa maladie?"	Analyse seulement descriptive 52% pensent à un événement déclencheur au processus dégénératif, majoritairement des EVS engendrant un stress prolongé.

Dép. : dépendante ; Dvasc : Démence vasculaire ; EVS : Événements de vie stressants ; indép. : Indépendante ; MA : Maladie d'Alzheimer ; Mâge : Moyenne d'âge ; OR : Odds ratio ; Var. : Variable.

Tableau 15. (Suite)

1 ^{er} auteur, année, pays, étude	Schéma étude, échantillon, n, âge à l'inclusion	Var. dép.	Var. indép.	Instrument d'évaluation du stress	Résultats
Norton, 2009, USA, <i>Cache County Study on memory Health and Aging</i>	Transversale Population générale âgée de 65 ans à l'inclusion; n=1793;	Démence	Décès parental	-	Le risque de démence chez les sujets ayant perdu leur père avant l'âge de 5 ans était 3 fois supérieur à celui chez ceux qui ont perdu leur père après 18 ans (OR=3,0 ; IC _{95%} : 1,1-8,4). Pas d'association avec le décès maternel.
Tsolaki, 2010, Grèce	Transversale rétrospective Clinique; n=1271 déments et n=140 indemnes ; Âge médian=74 ans (69-78)	Démence	EVS	Question aux informants pour savoir si les sujets avaient subi au moins un EVS l'année précédant la survenue des symptômes.	La probabilité d'avoir été exposé à un EVS l'année précédant les symptômes était 2 fois plus élevé chez les sujets déments que chez les sujets indemnes (OR=2,9 ; IC _{95%} :2,0-4,1)
Fountoulakis, 2011, Grèce (nouvelle analyse des données de l'étude de Tsolaki, 2010)	Transversale rétrospective Clinique; n=1271 déments et n=140 indemnes ; Âge médian=74 ans (69-78)	Démence	EVS	Question aux informants pour savoir si les sujets avaient subi au moins un événement stressant l'année précédant la survenue des symptômes.	Après application d'un scoring utilisant <i>Life Change Units</i> , la moyenne LCU ne différait pas selon le groupe. En ne conservant que les EVS totalement indépendants du sujet (décès du conjoint, des parents, des enfants ou autres personnes proches, maladie d'un membre de sa famille, changement dans son environnement familial et accident de la route), la moyenne LCU était deux fois inférieure chez les déments que chez les indemnes. Donc pas d'association entre la démence et les EVS. MAIS pas de comparaison statistique.
Poillot, 2011, France, étude ABORD	Cas-témoin multicentrique Clinique; n = 59 MA (Mâge=84,7 (6,5) ans) et n=31 témoins (Mâge=75,0(9,4) ans)	MA	EVS	Questionnaire de 10 items spécifiquement élaboré; évaluation vie entière	- 96% des personnes avaient vécu au moins un EVS au cours de leur vie - Les MA ont déclaré plus d'EVS que les témoins. - Les MA sont plus nombreux à déclarer un placement avant l'âge de 10 ans; avoir eu des antécédents psychiatriques familiaux alors que les témoins sont plus nombreux à déclarer prior. MAIS seulement analyse bivariable.

Dép. : dépendante ; EVS : Événements de vie stressants ; IC : Intervalle de confiance ; indép. : Indépendante ; LCU : *Life Change Units* ; MA : Maladie d'Alzheimer ; Mâge : Moyenne d'âge ; OR : Odds ratio ; Var. : Variable.

Tableau 15. (Suite)

1 ^{er} auteur, année, pays, étude	Schéma étude, échantillon, n, âge à l'inclusion	Var. dép.	Var. indép.	Instrument d'évaluation du stress	Résultats
Norton, 2011, USA, <i>Cache County Study on memory Health and Aging</i>	Transversale rétrospective ; Population générale; n=4138; Âge inclusion=65 ans	MA	Décès parental	-	- Association entre le décès du père avant l'âge de 5 ans et le risque de MA : OR= 1,2; p=0,009 - Association entre le décès maternel entre 11 et 18 ans et le risque de MA : OR=1,3; p=0,001. - Pas d'association avec le risque de démence non-MA ==> asso spécifique à la MA - Les sujets ayant perdu leur mère entre 11 et 17 ans et dont le père ne s'est pas remarié avaient un risque de MA plus élevé (OR=2,4; p=0,003) - Les sujets ayant perdu leur père avant l'âge de 5 ans et dont la mère ne s'est pas remariée ont aussi un risque de MA plus élevé (OR=2,4 ; p=0,019)
Whalley, 2013, Écosse	Transversale ; Survivants de la <i>Scottish Mental Survey of 1932</i> ; n=281; environ 77 ans	Démence	Décès parental <11 ans	-	Le décès d'un parent avant l'âge de 11 ans prédisait la démence (OR=6,1; IC_{95%}: 2,3-16,5).
Chaudhry, 2014, Pakistan	Cas-témoin ; Clinique; n= 61 déments (Mâge=71,32 (9,9)) 115 témoins (Mâge=66,37 (7,6))	Démence	EVS	Questionnaire utilisé par Tsolaki et al.; EVS individuels	Démence associée : - au décès d'un frère ou d'une sœur ou d'un ami (OR=3,9 IC_{95%}: 1,3-12,8); - à la grave maladie ou intervention chirurgicale (OR:35,2 IC_{95%}: 8,5-246,2), - aux problèmes dans la famille (OR=3,5 IC_{95%}: 1,5-8,1) - aux difficultés financières ou professionnelles (OR=3,6 IC_{95%}: 1,5-9,0).

Dép. : dépendante ; EVS : Événements de vie stressants ; IC : Intervalle de confiance ; indép. : Indépendante ; MA : Maladie d'Alzheimer ; Mâge : Moyenne d'âge ; OR : Odds ratio ; Var. : Variable.

Tableau 16. Études longitudinales analysant l'association entre les EVS ou le décès parental et le risque de démence, de MA ou de MCI

1er auteur, année, pays, étude	Suivi, échantillon, n, âge à l'inclusion	Var. dép.	Var. indép.	Instrument d'évaluation du stress	Résultats
Person, 1996, Suède	Suivi 10 ans ; Population générale ; n=369 ; 70 ans à l'inclusion;	Démence	EVS	Questionnaire spécifique; analyse sous forme agrégée et individuelle	Augmentation du risque de démence : - Le décès d'un parent avant l'âge de 16 ans (RR=6,3; IC _{95%} : 1,8-21,1), - une maladie physique chez le conjoint entre 65-70 ans (RR=6,5; IC _{95%} : 1,9-22,8), - un travail manuel éprouvant (RR=26,0; IC _{95%} : 1,9-358,1) - une maladie physique chez l'enfant (RR=7,0; IC _{95%} : 1,8-27,9) était associé à un risque élevé de démence. - l'accumulation des EVS. - Avoir vécu au moins un EVS pendant l'enfance était associé au risque de démence (RR=5,1; IC _{95%} : 1,3-20,6). - Avoir vécu 3 EVS ou plus (RR=6,0; IC _{95%} : 1,7-21,7).
Johansson, 2010, Suède, <i>Prospective Population Study of Women in Gothenburg</i>	Suivi max de 35 ans Femmes de Gothenburg en 1968-69; n=1415; Mâge à l'inclusion=47 (6) ans	Démence	EVS pendant la vie adulte	Question: "Have you experienced any period of stress (one month or longer) in relation to circumstances in everyday life, such as work, health or family situation?" Stress referred to feelings of irritability, tension, nervousness, fear, anxiety or sleep disturbances."; évaluation faite à 3 reprises séparées de 5 ans	Par rapport aux femmes n'ayant rapporté aucun stress, le risque de démence était plus important chez celles ayant rapporté un stress fréquent ou constant en 1968, 1974 et 1980. Un stress fréquent ou constant rapporté en 1968 et 1974 était associé à un risque de MA plus élevé mais pas avec Dvasc. Un stress fréquent ou constant rapporté en 1980 était associé à une augmentation du risque de démence avec maladie vasculaire cérébrale. L'incidence de la démence augmentait avec le nombre de fois que les sujets ont rapporté un stress.

Dép. : dépendante ; Dvasc : Démence vasculaire ; EVS : Événements de vie stressants ; IC : Intervalle de confiance ; indép. : Indépendante ; MA : Maladie d'Alzheimer ; Mâge : Moyenne d'âge; OR : Odds ratio ; RR : Risk ratio ; Var. : Variable.

Tableau 16. (Suite)

1er auteur, année, pays, étude	Suivi, échantillon, n, âge à l'inclusion	Var. dép.	Var. indép.	Instrument d'évaluation du stress	Résultats
Peavy, 2011, USA	Suivi de 2,5 ans (moy.) Volontaires; n=62 dont 33 MCI; Mâge=78,7 (5,5) ans	CN--> MCI MCI--> Démence	EVS	LEDS; évaluation par le sujet sur les 12 derniers mois à l'inclusion et les six mois précédents le suivi; mesure agrégée	Les EVS vécus sur les 3 dernières années étaient associés à une augmentation du risque de démence chez les sujets MCI mais ils n'étaient pas associés à l'augmentation du risque de MCI chez les sujets indemnes.
Ravona-Springer, 2012, Israël, <i>Israeli Ischemic Heart Disease project</i>	Suivi 30 ans ; Hommes employés de la fonction publique et municipaux âgés de 40 ans ou plus en 1963 ; n=1652	Démence	Crise suivant le décès parental	Définition selon le sujet	Le risque de démence était plus élevé chez les sujets ayant rapporté une crise suite au décès d'un parent avant l'âge de 12 ans comparés à ceux ayant perdu un de leur parent après l'âge de 18 ans.
Sundström, 2013, Suède, <i>Betula Prospective cohort study</i>	Suivi 10,8 ans (moy.) Communauté; n=2462; Mâge=68,7 (9,5) à l'inclusion	Démence MA	EVS	<i>Life Event Inventory</i> (Perris, 1984); évaluation sur les six dernières années; mesure agrégée et EVS individuels	Aucune association avec le risque de démence.
Vidarsdottir, 2014, Islande, <i>Age, Gene/Environment Susceptibility-Reykjavik Study</i>	Suivi max de 25 ans ; n=4370 (3007 encore mariés et 1363 veufs); Mâge mariés=75,6 (5,2) ans; Mâge veuf=79,4 (5,6) ans	Démence MCI	Décès du conjoint	-	Le décès du conjoint n'était associé ni au risque de MCI ni à celui de démence.

CN : Cognition normale ; Dép. : dépendante ; EVS : Événements de vie stressants ; IC : Intervalle de confiance ; indép. : Indépendante ; MA : Maladie d'Alzheimer ; Mâge : Moyenne d'âge ; max. : maximum ; MCI : *Mild Cognitive Impairment* ; OR : Odds ratio ; RR : Risk ratio ; Var. : Variable.

2.1.4 Mécanisme potentiel : l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS)

Les événements de vie stressants sont de potentiels facteurs de risque de démence dont la MA. Mais quels mécanismes sous-tendraient cette association ? Aujourd'hui, les mécanismes par lesquels le stress accélérerait le vieillissement et précipiterait les individus vers les troubles neurodégénératifs ne sont pas encore connus. Néanmoins, l'attention est portée sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS), appelé également axe du stress ou axe corticotrope, et sur les circuits locaux de la *corticotropin-releasing hormon* (CRH) qui tous deux moduleraient le vieillissement pathologique induit par le stress mais d'autres mécanismes ne sont pas à exclure (199). Cependant, à l'heure actuelle, l'explication la plus souvent suggérée est celle d'une dérégulation de l'axe HHS. C'est pourquoi le processus est détaillé ci-après.

2.1.4.1 Le stress en condition normale

Le stress active la sécrétion de glucocorticoïdes (cortisol chez l'homme et corticostérone chez le rat) par l'activation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS). En réponse au stress, les neurones parvocellulaires situés dans le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus synthétisent et sécrètent la CRH et l'arginine vasopressine, qui agissent de façon synergique pour activer l'axe HHS. La sécrétion de CRH dans le système portal pituitaire induit la sécrétion, par l'hypophyse, de l'hormone adénocorticotrope (ACTH), qui à son tour, provoque la sécrétion de cortisol par la glande corticosurrénale (199), localisée juste au dessus des reins. Du fait de leur liposolubilité, les glucocorticoïdes (GC) ont la capacité de passer dans le sang et de se lier aux récepteurs GC présents dans plusieurs régions cérébrales. Ces récepteurs sont de deux types : les récepteurs minéralocorticoïdes (MR ou type 1) et les récepteurs glucocorticoïdes (RG ou type 2). Les MR ont une plus grande affinité pour les GC que les RG. Les MR sont principalement retrouvés dans le système limbique alors que les RG sont présents dans les structures corticales et sub-corticales et notamment dans le cortex préfrontal (200). Par rétroaction négative, le cortisol active les récepteurs glucocorticoïdes situés dans la région CA3 de l'hippocampe qui inhibent l'axe HHS (figure 4) (201) et par conséquent, la sécrétion de GC. L'axe HHS est régulé par trois structures principales : l'hippocampe, l'amygdale et le cortex préfrontal médian. L'amygdale impliquée dans la détection de la peur est la seule structure qui active l'axe HHS. Le cortex préfrontal et l'hippocampe sont, quant à eux, impliqués dans l'inhibition de l'axe HHS (200).

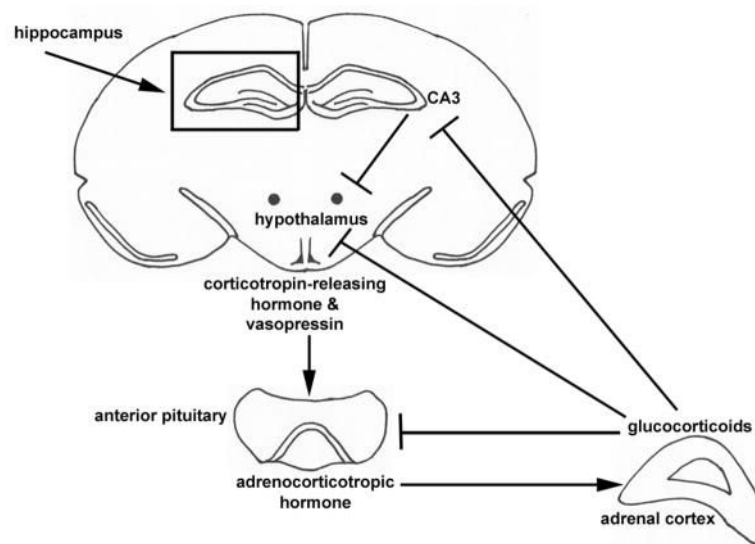


Figure 4. Schéma de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien.

Tiré de Rothman M. et Mattson MP (201).

2.1.4.2 Régulation de l'axe HHS durant le vieillissement (202)

L'étude de l'axe HHS et des GC a été principalement réalisée chez les rats. Chez ces derniers, le vieillissement s'accompagne, d'une part, d'une hypersécrétion de GC liée à une incapacité à terminer le processus de stress au niveau de l'hippocampe et d'autre part, d'une diminution des récepteurs aux GC, notamment des MR au niveau des neurones de l'hippocampe et plus particulièrement dans la région CA3. La région CA3 contient une importante concentration de récepteurs à GC, MR et RG. Cette diminution semble liée à la mort des neurones de l'hippocampe. L'hypersécrétion de GC causerait une altération de l'hippocampe rendant la régulation de l'axe HHS moins efficace, altérant par conséquent la réponse au stress. Cette théorie est connue sous le nom d'hypothèse de la cascade glucocorticoïde.

2.1.4.3 Axe HHS et maladie d'Alzheimer

Le stress serait-il la cause ou la conséquence de la MA ? La question n'est pas encore élucidée certainement parce que le stress peut jouer les deux rôles. La MA est d'origine multifactorielle et le stress n'est bien entendu pas le seul facteur impliqué dans son développement.

Une récente publication propose une revue de la littérature, issue principalement de la recherche animale, faisant le lien entre le stress chronique et la MA avec un focus particulier sur l'hippocampe, siège de la mémoire, altéré lors de la MA (201) (figure 5).

Il s'avère que le stress chronique et la MA partagent un certain nombre d'effets sur le cerveau et leurs effets respectifs pourraient être cumulatifs. Le stress chronique augmenterait le déclin des fonctions cognitives et ce, même chez les sujets atteints de la MA. Par ailleurs, le stress chronique favoriserait l'amyloïdogenèse en agissant directement sur la transformation de l'APP ce qui engendrerait une accumulation de la protéine A β , une des caractéristiques principales de la MA. Le stress semble exacerber les caractéristiques cognitives et biochimiques de la MA. Les études expérimentales tendent à montrer que le cerveau des sujets atteints de la MA est particulièrement vulnérable aux effets d'un stress chronique qui passe par la dérégulation de l'axe HHS. Cependant, les voies par lesquelles le stress promeut la pathogenèse de la MA sont inconnues.

Des niveaux élevés de GC, associés à un stress chronique et à l'activation de l'axe du stress, ont été associés à l'altération de la mémoire ; or, les niveaux de cortisol endogènes sont élevés chez les sujets MA. Ceci a conduit à émettre l'hypothèse que la MA engendrerait une dérégulation de l'axe HHS entraînant ainsi une augmentation de la sécrétion de cortisol, qui a été associée aux troubles mnésiques. Comme évoqué plus haut, l'hippocampe régule directement l'axe du stress. L'hypothèse est donc que dans la MA, une augmentation des plaques A β dans l'hippocampe engendrerait la désinhibition de l'axe HHS conduisant à l'augmentation des niveaux basaux de glucocorticoïdes, qui, à leur tour, peuvent promouvoir la production accélérée d'A β et une diminution de sa dégradation dans la MA. Les effets du stress chronique s'ajouteraient donc aux effets de la MA et précipiteraient alors les sujets vers la démence.

Les GC exercent leur effet au travers de deux types de récepteurs : les MR et les RG. Quand le taux de GC augmente, comme dans le cas d'un stress chronique, les récepteurs RG sont activés. Il est donc suggéré que l'effet négatif des GC passerait préférentiellement par les RG que par les MR. L'activation relative des récepteurs pourrait expliquer comment les GC régulent la potentialisation à long terme (PLT), impliquée dans les fonctions de mémoire et d'apprentissage. Dans la MA, il est possible que l'augmentation des niveaux de GC circulants soit liée à la perte des neurones exprimant les RG. L'augmentation de l'expression des RG dans l'hippocampe après un stress chez des modèles animaux transgéniques de la MA pourrait indiquer une réponse aberrante de mort ou de dégénération des neurones de la région CA1 et pourrait expliquer la modification des réactions au stress dans la MA.

Un autre mécanisme pourrait impliquer la plasticité hippocampique. La MA et le stress chronique altèrent la plasticité au niveau de l'hippocampe en diminuant et remodelant les dendrites et en altérant la neurogenèse et la PLT et par conséquent l'apprentissage et la mémoire.

Un réagencement des dendrites sous forme d'épines dendritiques réduites ou rétractées survient dans la région CA3 de l'hippocampe après un stress chronique. La réduction des dendrites semble être liée à une diminution du nombre de synapses dans l'hippocampe. Un phénomène similaire est également observé dans la MA. Plusieurs études ont montré que les dépôts d'A β conduisaient à l'altération des épines dendritiques et à une diminution du nombre de synapses dans la MA. Cependant, il est possible que l'A β n'agisse pas directement sur la morphologie des dendrites mais par le biais de l'augmentation des GC observée dans la MA.

L'inhibition de la neurogenèse engendre des troubles de la mémoire spatiale et contextuelle, suggérant un rôle direct de la neurogenèse dans le maintien des fonctions mnésiques normales. Or, le stress chronique engendre une diminution de la neurogenèse dans l'hippocampe et la vulnérabilité au stress serait plus importante chez les sujets âgés. Par ailleurs, il est envisagé que le stress favorise l'apoptose des neurones nouvellement créés dans l'hippocampe. Puisque une diminution du volume de l'hippocampe a été observée suite à un stress négatif, mais aussi suite à une dépression et à la MA, il semble que ces pathologies s'accompagnent à la fois d'une diminution de la neurogenèse et d'une augmentation de la mort neuronale. La MA s'accompagne d'une perte neuronale dans la région CA1 de l'hippocampe, mais son influence sur la neurogenèse est encore débattue. Cependant, il est probable que le stress exacerbe les effets de la MA sur la neurogenèse.

La potentialisation à long terme (PLT), renforcement durable des synapses entre deux neurones activés simultanément, est considérée comme un probable candidat en tant que mécanisme neuronal sous-tendant la mémoire et l'apprentissage. Plusieurs études ont montré que la PLT de l'hippocampe était diminuée en cas de stress. Cet effet du stress passe probablement par la libération de GC. La relation entre les taux de corticostéroïdes et la PLT suit une courbe en U inversée. De très faibles taux de corticostéroïdes réduisent la PLT ; des taux intermédiaires sont requis pour une PLT normale et des niveaux très élevés altèrent la PLT. Il est à noter que la relation entre le stress chronique et la fonction cognitive suit la même courbe : un manque de stimulation a des effets négatifs sur la fonction cognitive ; de petites stimulations telles que l'exercice physique ont des effets positifs sur la mémoire ; a

contrario des stimulations très stressantes ont des effets négatifs sur la fonction cognitive. Une altération de la PLT a également été observée dans les modèles animaux de la MA qui commencerait précocement, avant même l'accumulation des plaques amyloïdes. L'altération de la PLT liée à l'A β dans la MA pourrait être exacerbée par le stress.

Les effets décrits précédemment pourraient être le résultat de dysfonctionnements des mécanismes de stress oxydatif, de stress métabolique ou des facteurs neurotrophiques.

Le stress chronique et la MA sont tous les deux associés au stress oxydatif. Dans la MA, l'accumulation d'A β et de neurofibrilles est associée à une augmentation du stress oxydatif. L'agrégation d'A β au niveau des synapses induit la formation de dérivés réactifs de l'oxygène engendrant une peroxydation des lipides membranaires ainsi que l'oxydation des protéines membranaires. Le stress a les mêmes conséquences. Cependant, chez les sujets atteints de la MA, l'effet du stress multiplierait par trois les effets du stress oxydatif. Il est possible que l'augmentation précoce d'A β dans la MA ainsi que l'élévation des taux de GC soient responsables du stress oxydatif dans le cerveau. L'addition d'un stress chronique augmente les taux de GC et exacerbe les dommages oxydatifs sur les neurones.

Chez les sujets MCI et MA, le métabolisme énergétique cellulaire est diminué dans les régions impliquées dans la cognition et notamment dans l'hippocampe et ses structures associées. Si la perte neuronale participe largement à la diminution de l'activité métabolique cellulaire, des études suggèrent que la capacité des neurones à générer efficacement de l'énergie est altérée dans les neurones bien avant la mort cellulaire et le début des symptômes cognitifs. Ce serait notamment le cas de la fonction mitochondriale. Le stress négatif peut mettre en danger les neurones en altérant le métabolisme énergétique dans les neurones même, mais aussi dans les cellules périphériques. Le taux de GC atteint pendant un stress chronique peut inhiber le transport du glucose dans les neurones, un processus qui peut contribuer au déficit énergétique, ce qui de fait augmente la vulnérabilité des neurones aux effets de l'âge et de la MA.

Les études montrent que le système nerveux normal répond à des niveaux modérés de stress en améliorant sa capacité à supporter des stress plus sévères, notamment grâce aux facteurs neurotrophiques. L'expression des facteurs neurotrophiques est supprimée dans des conditions de stress négatif chronique. Dans des modèles murins de la MA, le facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF pour *Brain-Derived Neurotrophic Factor*) est diminué dans l'hippocampe, suggérant une diminution de la production et du transport des

neurotrophines dans la MA. La diminution du BDNF dans la MA peut avoir de nombreux effets puisque cette neurotrophine est impliquée dans plusieurs processus gouvernant le réseau neuronal. De plus, le BDNF protège les neurones contre les dommages causés par les stress oxydatif, métabolique ou excito-toxique. Le stress négatif et le vieillissement diminuent l'expression des facteurs neurotrophiques. Des études suggèrent que vivre un stress négatif pendant l'enfance pourrait mettre en danger le cerveau pendant le vieillissement. Il est possible que les changements de l'expression basale de BDNF survenant dans l'hippocampe lors du vieillissement normal et de la MA rendent les cellules cérébrales vulnérables aux effets négatifs du stress chronique sur les voies de signalisation des neuro-protecteurs. Spécifiquement, le BDNF sert de médiateur dans la formation de la mémoire via la PLT. Les animaux sujets à un stress négatif chronique ont des niveaux de BDNF réduits dans les neurones de l'hippocampe, suggérant un effet négatif du stress chronique sur la capacité des neurones à se protéger contre les maladies et les blessures.

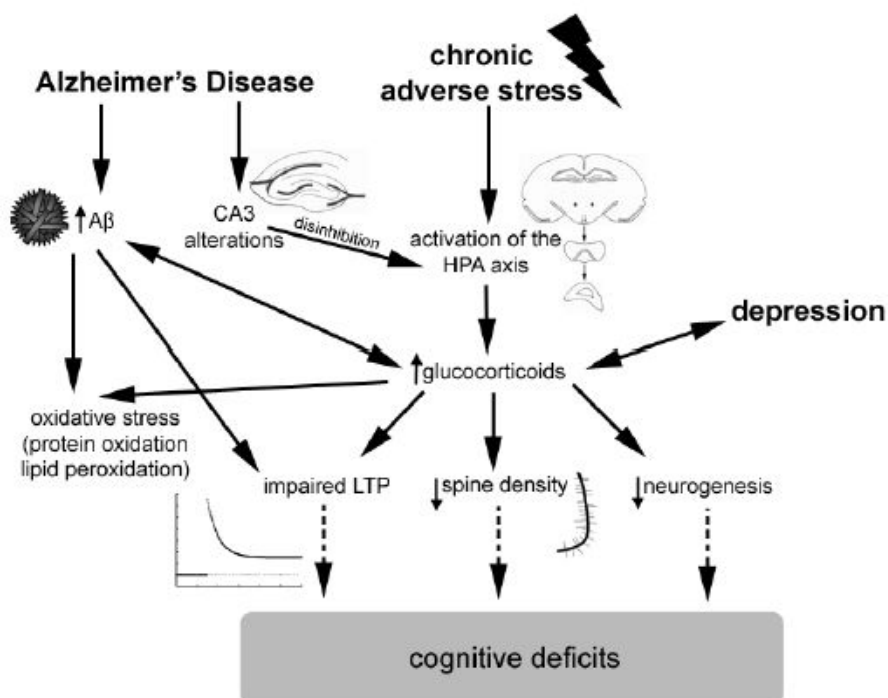


Figure 5. Voies par lesquelles la MA et le stress chronique pourraient conduire aux déficits cognitifs

Tiré de Rothman et Mattson (201)

2.1.5 Conclusion

Même si toutes les études ne vont pas le sens d'une association entre les EVS et la démence, un faisceau d'arguments notamment biologiques permet néanmoins de penser qu'une relation est probable. À ce jour, la plupart des études ont été conduites dans les pays industrialisés. Peu se sont intéressées à cette question sur le continent africain. Notre travail de thèse va contribuer à pallier ce manque d'information.

2.2 Personnalité et troubles cognitifs

Nous avons vu précédemment que le stress mesuré au travers des événements de vie stressants était associé à de moindres performances cognitives, au déclin cognitif et à la démence dont la MA. Néanmoins, toutes les personnes ayant vécu un événement considéré comme stressant ne développent pas de troubles cognitifs à un âge avancé. Certaines personnes subissent plus que d'autres les effets négatifs du stress (164), notamment celles qui ont des stratégies d'adaptation (*coping*) mal adaptées ou qui présentent certains traits de personnalité, tels que le névrosisme. Dans une première partie, nous allons d'abord définir ce qu'est la personnalité, puis donner des éléments pour l'évaluer, et enfin montrer la relation qui existe entre la personnalité et les troubles cognitifs. Dans une deuxième partie, nous allons nous intéresser au trouble de la personnalité dépendante comme potentiel facteur associé aux troubles cognitifs.

2.2.1 Historique et définition de la personnalité

2.2.1.1 Historique

L'origine du mot « personnalité » provient du mot latin « *persona* » apparu dans l'Antiquité pour désigner le masque de théâtre porté par les acteurs afin d'exprimer différentes émotions et attitudes (203). L'évolution du terme « *persona* » a perdu sa connotation théâtrale pour désigner la manière dont une personne se comporte dans la vie de tous les jours (203).

Gordon W. Allport (1937), psychologue américain, définissait la personnalité comme étant « *l'organisation dynamique dans l'individu des systèmes psychophysiques qui déterminent ses adaptations uniques à son environnement* », le physique renvoyant aux bases biologiques de la personnalité. Ce n'est pas le seul psychologue à avoir tenté de définir la personnalité. Des milliers d'autres définitions existent rendant complexe la définition de ses contours et limites. Michel Hansenne dans son ouvrage « *Psychologie de la personnalité* » (203) retient les caractéristiques suivantes :

La personnalité n'est pas une juxtaposition de pièces, c'est une organisation.
La personnalité ne se trouve pas simplement là. Elle est active ; c'est un processus dynamique à l'intérieur de l'individu.
La personnalité est un concept psychologique dont les bases sont physiologiques.
La personnalité est une force interne qui détermine comment les individus vont se comporter.
La personnalité est constituée de patterns de réponses récurrents et consistants.
La personnalité ne se reflète pas dans une seule direction mais bien dans plusieurs, comme les comportements, les pensées et les sentiments.

Si pendant longtemps, la personnalité était considérée comme relativement stable au cours de la vie et notamment après l'âge de 30 ans (203), exception faite des événements particulièrement stressants durant l'enfance (divorce ou décès parentaux), ou la vie adulte (longue maladie), cela a été remis en question (204–206). Si les traits de la personnalité semblent stables au niveau de la population, les changements peuvent être notables au niveau individuel (207).

2.2.1.2 Définition

2.2.1.2.1 Approche dimensionnelle

Dans l'approche dimensionnelle, la personnalité est vue comme un ensemble de traits (sous-dimensions) et de types (dimensions) de personnalité. C'est G.W. Allport qui, le premier, a utilisé la terminologie de traits. Un trait de personnalité est une « *caractéristique durable, une disposition à se conduire d'une manière particulière dans des situations diverses* ». Les traits sont considérés sur un continuum allant d'un extrême à l'autre, les individus se situant entre ces deux extrêmes. Pour reprendre l'exemple donné par Michel Hansenne, tiré du modèle proposé par Claude Robert Cloninger, psychiatre américain, abordé plus loin, voici une figure représentant cette idée de continuum (figure 6):

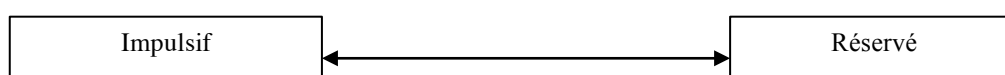


Figure 6. Représentation du continuum du trait Impulsivité-Réflexion de la dimension "Recherche de nouveauté" du modèle de Cloninger

Tiré de Hansenne, p19 (203)

Un type de personnalité ou encore une dimension de la personnalité est un ensemble de traits. Par exemple, la dimension « Extraversion » (cf. plus bas) inclut les traits suivants : sociabilité, dominance, assertivité, activité et nervosité.

Les psychologues travaillant sur la question de la personnalité ne s'accordent pas sur le nombre de dimensions que recouvre la personnalité. Il convient de préciser que les dimensions de la personnalité sont des dimensions statistiques dans le sens que leurs définitions reposent sur des méthodes statistiques et notamment l'analyse factorielle. Cependant, depuis une vingtaine d'années, un grand nombre d'auteurs s'accordent sur l'existence de cinq grands facteurs (ou dimensions ou types) (208) même si cela est critiqué par d'autres (203).

Modèle des cinq facteurs ou Big Five

Le modèle des cinq facteurs ou Big Five est un modèle taxonomique, c'est à dire qu'il permet de décrire les sujets selon cinq dimensions : le névrosisme, l'extraversion, l'ouverture aux expériences, l'agréabilité et la conscienciosité. Il ne cherche donc pas à expliquer les différents types de personnalité (203). Le modèle de personnalité des cinq facteurs est communément mesuré par l'inventaire de personnalité NEO (NEO PI) élaboré par Costa et McCrae en 1985. À l'origine, le NEO PI comptait 145 items mesurant les facettes du névrosisme, de l'extraversion, de l'ouverture aux expériences et uniquement des échelles globales pour mesurer les facteurs d'agréabilité et de conscienciosité. La version révisée (NEO PI-R) comporte, quant à elle, les facettes pour les dimensions agréabilité et conscienciosité. La version NEO PI-R comprend 240 items, une forme d'autoévaluation et une forme d'hétéroévaluation existent. Le NEO PI-R est une mesure des traits de la personnalité normale (208).

Le névrosisme (*neuroticism*) est caractérisé par une tendance à ressentir de la détresse et de l'anxiété, avec des difficultés à gérer le stress et à contrôler ses impulsions et une propension à nourrir des idées irrationnelles.

L'extraversion (*extraversion*) est caractérisée par la sociabilité mais pas uniquement. Les sujets extravertis, généralement gais, énergiques et optimistes, sont sûrs d'eux, actifs, loquaces, ils aiment faire la fête et sont d'un naturel joyeux. À l'autre extrémité, les sujets introvertis sont réservés, indépendants, constants et réguliers.

L'ouverture à l'expérience (*openness*) se caractérise par la curiosité, par une richesse d'expériences. Les sujets ouverts ont tendance à concevoir des idées nouvelles, à adopter des valeurs non conventionnelles. Les personnes présentant des notes basses à cette dimension ont

tendance à être conservateurs et conventionnels dans leur opinion et leur comportement, préférant les situations familières.

L'agréabilité (*agreeableness*) se caractérise par une tendance à être altruiste, sympathique, à proposer son aide dans l'idée que les personnes aidées proposeront leur aide en retour. À l'opposé, la personne non agréable est égocentrique, doute des attentions d'autrui et entre plus facilement en compétition qu'elle ne coopère.

La conscienciosité (*conscientiousness*) se réfère à la capacité à planifier à l'avance, à différer la satisfaction et à travailler avec ténacité pour atteindre ses objectifs. Les sujets consciencieux sont scrupuleux, ponctuels et fiables. Ceux qui ont des notes faibles à cette dimension sont plus nonchalants dans la poursuite de leurs objectifs, et sont plus hédonistes (208).

Le tableau 17 ci-dessous présente les différentes facettes composant chacune des dimensions du modèle des cinq facteurs (208).

Tableau 17. Domaines et facettes du NEO PI-R

Domaines	Facettes
Névrosisme	Anxiété Colère-Hostilité Dépression Timidité Sociale Impulsivité Vulnérabilité
Extraversion	Chaleur Grégarité Assertivité Activité Recherche de sensation Émotions positives
Ouverture aux expériences	Ouverture aux Rêveries Ouverture à l'Esthétique Ouverture aux Sentiments Ouverture aux Actions Ouverture aux Idées Ouverture aux Valeurs
Agréabilité	Confiance Droiture Altruisme Compliance Modestie Sensibilité
Conscienciosité	Compétence Ordre Sens du devoir Recherche de réussite Autodiscipline Délibération

Modèle biosocial de la personnalité de Cloninger (1993)

D'autres modèles de la personnalité existent. Nous aborderons ici le modèle proposé par Claude Robert Cloninger puisque des études récentes ont montré des relations entre certaines dimensions de ce modèle et les troubles cognitifs. Une revue de la littérature a proposé une synthèse du modèle biosocial de Cloninger (209). Il s'agit d'un modèle psychobiologique des différences individuelles. Contrairement aux modèles taxonomiques, dont le modèle des cinq facteurs fait partie, le modèle proposé par Cloninger s'efforce de relier les dimensions de la personnalité à des mécanismes biologiques. Ce modèle biosocial s'est basé sur des données cliniques, neurobiologiques et génétiques. Initialement composé de trois dimensions : la recherche de la nouveauté, l'évitement du danger et la dépendance à la récompense, le modèle s'est vu enrichi d'une quatrième dimension, la persistance. L'auteur appelle ces quatre dimensions des tempéraments. Trois autres dimensions nommées « caractères » ont été également ajoutées au modèle initial. Elles sont déterminées par les apprentissages social et cognitif et ne sont pas héréditaires, contrairement aux précédentes, mais les modulent : il s'agit de l'autodétermination, de la coopération et de la transcendance.

La recherche de la nouveauté (*novelty seeking*) est caractérisée par la tendance à répondre par l'excitation ou l'exaltation à des stimuli nouveaux. Le sujet y répond en cherchant activement une récompense possible et en essayant d'éviter la monotonie ou les punitions. Cette dimension est reliée au système dopaminergique du mésencéphale : un score élevé à cette dimension est associé à un faible taux de dopamine. Les individus caractérisés par un faible taux de dopamine seraient prédisposés à produire des comportements exploratoires qui engendreraient une sécrétion de dopamine, renforçant à son tour ces comportements.

L'évitement du danger (*harm avoidance*) est la tendance à répondre plus ou moins intensément à des stimuli aversifs, avec une réponse d'inhibition pour éviter les punitions, la nouveauté et la frustration. Cette dimension serait, quant à elle, liée au système sérotoninergique : un score élevé traduirait une sécrétion importante de sérotonine au niveau de la fente synaptique et en conséquence, une diminution de la disponibilité des récepteurs postsynaptiques, « débordés » face à la sécrétion accrue de sérotonine. Cette dimension est en interaction réciproque avec les deux autres.

La dépendance à la récompense (*reward dependency*) correspond à la tendance à répondre sans cesse de manière intense à des stimuli de récompense comme l'approbation sociale et

interpersonnelle, et à éviter une punition. Le neuromédiateur impliqué serait la noradrénaline, via les voies ascendantes partant du *locus coeruleus* vers le système limbique.

La persistance (*persistence*), initialement sous-dimension de la dépendance à la récompense, est une dimension à part entière dans le nouveau modèle, décrivant la tendance à poursuivre un comportement sans prendre en compte les conséquences associées.

L'autodétermination (*self-directedness*) est l'aptitude d'un sujet à contrôler, réguler, adapter son comportement pour faire face à une situation en accord avec ses valeurs et ses orientations personnelles.

La coopération (*cooperativeness*) prend en considération l'acceptation des autres.

La transcendance (*self-transcendence*) correspond à la dimension spirituelle de la personnalité.

Les trois caractères sont fonction de la maturation du sujet et évoluent avec l'âge, contrairement aux quatre tempéraments qui seraient héréditaires et donc stables au cours du temps.

Pour mesurer les trois dimensions originelles, Cloninger a d'abord développé le *Tridimensional Personality Questionnaire* (TPQ), auto-questionnaire de 100 items auxquels les sujets devaient répondre par vrai ou faux. L'évolution du modèle a conduit à l'élaboration du *Temperament and Character Inventory* (TCI). Il s'agit d'un auto-questionnaire comptant 226 items, incluant ceux du TPQ. Les dimensions et sous-dimensions sont présentées dans le tableau 18.

Tableau 18. Dimensions et sous-dimensions du TCI

Dimensions	Sous-Dimensions
Recherche de la nouveauté (40 items)	Excitabilité exploratoire <i>versus</i> rigidité Impulsivité <i>versus</i> réflexion Extravagance <i>versus</i> réserve Désordre <i>versus</i> discipline
Évitement du danger (35 items)	Inquiétude anticipatoire <i>versus</i> optimisme Peur de l'incertitude <i>versus</i> confiance Timidité devant les étrangers <i>versus</i> grégairisme Fatigabilité et asthénie <i>versus</i> énergie
Dépendance à la récompense (24 items)	Sentimentalité <i>versus</i> insensibilité Attachement <i>versus</i> détachement Dépendance <i>versus</i> indépendance
Persistance (8 items)	Aucune
Autodétermination (46 items)	Sens des responsabilités <i>versus</i> Faute aux autres Buts dans la vie <i>versus</i> absence de but Ressources personnelles Acceptation de soi-même Habitudes cohérentes
Coopération (42 items)	Tolérance sociale <i>versus</i> intolérance Empathie <i>versus</i> désintérêt social Solidarité Indulgence <i>versus</i> revanche Probité <i>versus</i> égoïsme
Transcendance (33 items)	Négligence <i>versus</i> conscience de soi Identification transpersonnelle <i>versus</i> différenciation Acceptation spirituelle <i>versus</i> matérialisme

NB : grégairisme = tendance à vivre en groupe
Probité = Qualité de quelqu'un qui observe parfaitement les règles morales, qui respecte scrupuleusement ses devoirs, les règlements, ...

Relation entre ces deux modèles théoriques

S'il existe différents modèles de personnalité, des associations entre ces modèles existent, notamment entre les deux modèles présentés ci-dessus. Trois études ont étudié la corrélation qui existait entre le modèle de Cloninger et le modèle des cinq facteurs (210–212).

La première étude a été menée par De Fruyt *et al.* en 2002 sur 130 patients âgés en moyenne de $37 \pm 11,9$ ans venus consulter dans un service de psychiatrie d'un hôpital universitaire (210). La deuxième étude a été réalisée sur 344 étudiants en psychologie âgés en moyenne de $21 \pm 4,4$ ans (211). La troisième a été menée sur 51 sujets âgés en moyenne de 70 ± 6 ans recrutés en population générale (212). Le résumé des résultats de ces trois études est présenté dans le tableau 19. Dans les trois études, l'évitement du danger était corrélé positivement avec le névrosisme et négativement avec l'extraversion. La recherche de la nouveauté était négativement associée à la conscienciosité. La persistance était corrélée positivement à la conscienciosité ; l'autodétermination négativement au névrosisme ; la coopération positivement à l'agréabilité et la transcendance positivement à l'ouverture aux expériences.

Dans deux études sur trois, la dépendance à la récompense était positivement corrélée à l'ouverture aux expériences, et à l'agréabilité ; l'autodétermination était positivement corrélée à la conscienciosité.

Tableau 19. Résumé des résultats de corrélation entre les dimensions du NEO PI et celles du TCI

		Domaines du NEO PI														
		Névrosisme			Extraversion			Ouverture			Conscienciosité			Agréabilité		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Domaines du TCI	<i>Recherche de nouveauté</i>				+			+			-	-	-			
	<i>Évitement du danger</i>	+	+	+	-	-	-									
	<i>Dépendance à la récompense</i>							+	+		+		+		+	+
	<i>Persistance</i>			-			+				+	+	+			
	<i>Autodétermination</i>	-	-	-	+			+				+	+			
	<i>Coopération</i>						+			+				+	+	+
	<i>Transcendance</i>				+			+	+	+						+

1 De Fruyt *et al.* 2000 (210); 2 Mac Donald *et al.* 2002 (211); 3 Bricaud, 2010 (212); + : corrélation positive ; - : corrélation négative

2.2.1.2.2 Approche catégorielle

Contrairement à l'approche dimensionnelle tentant de définir la personnalité normale, l'approche catégorielle définit la personnalité pathologique. Cette approche utilise des seuils pour définir un trouble de la personnalité. Deux systèmes internationaux sont utilisés, le *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM) et la Classification Internationale des Maladies (CIM).

La troisième et quatrième version du DSM utilise un système multiaxial pour une évaluation sur cinq axes, chacun représentant un domaine particulier (29):

Axe I : Troubles cliniques

Axe II : Troubles de la personnalité

Axe III : Affections médicales générales

Axe IV : Problèmes psychosociaux et environnementaux

Axe V : Évaluation globale du fonctionnement

Dans la quatrième version du DSM, un trouble de la personnalité est défini comme « *un mode durable des conduites et de l'expérience vécue qui dévie notablement de ce qui est attendu dans la culture de l'individu, qui est envahissant et rigide, qui apparaît à l'adolescence ou au début de l'âge adulte, qui est stable dans le temps et qui est source d'une souffrance ou d'une altération du fonctionnement.* » (29). Le DSM-IV identifie 10 troubles de la personnalité :

- la personnalité paranoïaque caractérisée par une méfiance soupçonneuse envers les autres dont les intentions sont interprétées comme malveillantes ;
- la personnalité schizoïde caractérisée par un détachement des relations sociales et une restriction de la variété des expressions émotionnelles ;
- la personnalité schizotypique caractérisée par une gêne aiguë dans les relations proches, par des distorsions cognitives et perceptuelles et des conduites excentriques ;
- la personnalité antisociale caractérisée par un mépris et une transgression des droits d'autrui ;
- la personnalité borderline caractérisée par une impulsivité marquée et une instabilité des relations interpersonnelles, de l'image de soi et des affects ;
- la personnalité histrionique caractérisée par des réponses émotionnelles excessives et une quête d'attention ;
- la personnalité narcissique caractérisée par des fantaisies ou des comportements grandioses, un besoin d'être admiré et un manque d'empathie ;
- la personnalité évitante caractérisée par une inhibition sociale, par des sentiments de ne pas être à la hauteur et une hypersensibilité au jugement négatif d'autrui ;
- la personnalité dépendante caractérisée par un comportement soumis et « collant » lié à un besoin excessif d'être pris en charge ;
- la personnalité obsessionnelle-compulsive caractérisée par une préoccupation concernant l'ordre, la perfection et le contrôle ;
- le trouble de la personnalité non spécifié.

Les troubles de la personnalité sont regroupés en trois groupes (ou *clusters*) fondés sur des similarités descriptives :

- Le groupe A inclut les personnalités paranoïaque, schizoïde et schizotypique. Les individus présentant ces personnalités paraissent souvent bizarres ou excentriques.
- Le groupe B inclut les personnalités antisociale, borderline, histrioniques et narcissique. Ces sujets apparaissent souvent sous un jour théâtral, ils sont émotifs et capricieux.
- Le groupe C inclut les personnalités évitante, dépendante et obsessionnelle-compulsive. Les individus appartenant à ce groupe semblent souvent anxieux et craintifs.

La 10^{ème} révision de la CIM définit les troubles de la personnalité comme « *des modalités du comportement profondément enracinées et durables consistant en des réactions inflexibles à des situations personnelles et sociales de nature très variée. Ils représentent des déviations extrêmes ou significatives des perceptions, des pensées, des sensations et particulièrement des relations avec autrui par rapport à celles d'un individu moyen d'une culture donnée* » (31).

Elle distingue huit types de trouble de la personnalité : paranoïaque, schizoïde, dyssoziale, émotionnellement labile, histrionique, ancastique, anxieuse et dépendante.

2.2.2 Personnalité et troubles cognitifs

2.2.2.1 Le changement de la personnalité, indicateur précoce des troubles cognitifs ?

Le diagnostic précoce d'une démence dégénérative accorde aux patients et aux familles davantage de temps pour planifier la prise en charge nécessaire au cours du déclin progressif qui accompagne le syndrome démentiel ; il permet également de mettre en place des actions de prévention afin de ralentir le processus (213). Une des voies suggérées est d'analyser les symptômes non cognitifs tels que les changements de la personnalité pouvant, comme nous le verrons, survenir précocement dans le processus démentiel et même avant l'apparition des symptômes cognitifs.

Une récente revue de la littérature a identifié neuf études publiées jusqu'en novembre 2009 analysant le changement de la personnalité au cours du processus démentiel à l'aide d'une des versions du NEO PI (214). La plupart d'entre elles utilisaient la MA comme variable d'intérêt. Seul le névrosisme augmentait entre 1 et 2 écart-types (ET) entre l'évaluation de la personnalité prémorbide (précédant les symptômes) faite par les informants et l'évaluation réalisée pendant le syndrome démentiel (personnalité actuelle). Les scores des autres dimensions diminuaient entre 2 et 3 ET pour la conscienciosité, entre 1 et 2 ET pour l'extraversion et de moins d'1 ET pour l'ouverture aux expériences et l'agréabilité. Les auteurs de cette revue concluent que le changement de la personnalité dans la MA suit un schéma constant avec une augmentation du névrosisme et une diminution des autres dimensions, notamment de la conscienciosité au cours du syndrome démentiel. Les auteurs suggèrent que le déclin marqué de la conscienciosité peut-être considéré comme une caractéristique précoce de la démence de type Alzheimer.

Utilisant ce même modèle, de récentes études se sont intéressées au changement de la personnalité dans le MCI. Deux études cas-témoin suisses ont montré une diminution de la conscienciosité et de l'extraversion et une augmentation du névrosisme chez les sujets MCI alors que chez les témoins, les mêmes traits de la personnalité étaient stables (215,216). Les changements étaient principalement liés aux sous-échelles de l'anxiété, de la dépression, de la timidité sociale et de la vulnérabilité pour le névrosisme; de la chaleur, de l'activité, de la recherche de sensations, et des émotions positives pour l'extraversion; de la compétence, de l'ordre, et de l'autodiscipline pour la conscienciosité (215). Ces associations restaient significatives après prise en compte de la dépression. Selon les auteurs de ces études, la conscienciosité et l'ouverture aux expériences permettraient de discriminer les sujets MCI des sujets sains (215).

Trois autres études ont évalué le changement de la personnalité à l'aide du *Brooks and McKinlay Personality Inventory* (217–219). Cet inventaire décrit la personnalité à l'aide de 18 paires d'adjectifs décrivant les extrêmes de 18 attitudes et comportements (bavard/silencieux ; d'humeur égale/coléreux ; dépendant aux autres/fait les choses lui-même ; affectueux/froid ; adore la compagnie/n'aime pas la compagnie ; irritable/facile à vivre ; malheureux/heureux ; nerveux/calme ; énergique/sans énergie; a les pieds sur terre/est hors d'atteinte ; irréfléchi/prudent ; apathique/enthousiaste ; mature/puéril ; sensible/insensible ; cruel/gentil ; généreux/avare ; irraisonnable/raisonnable ; stable/changeant. Pour chaque paire d'adjectifs, l'informant doit évaluer la personnalité sur une échelle comptant cinq degrés de réponse allant de -2 (extrême négative du trait) à + 2 (extrême positive du trait), 0 désignant une position neutre. Les trois études ont montré que le score de la majorité des items (217,219) voire de tous les traits (218) diminuait entre la période prémorbide et la période morbide. Les proches des malades décrivaient majoritairement les patients comme davantage hors de portée, plus dépendants aux autres, plus puérils, plus déraisonnables, plus apathiques et plus malheureux pendant la maladie qu'avant (217–219).

D'autres études ont utilisé le *Blessed Dementia Scale* pour l'évaluation de la personnalité (213,220), dont une longitudinale (213). Le *Blessed Dementia Scale* contient une section « *Changes in personality, interests, drive* » qui compte 11 items : rigidité augmentée, égocentricité augmentée, diminution de la réponse émotionnelle, durcissement de l'affect, contrôle émotionnel altéré, perte d'intérêt pour les autres, délit sexuel, renoncement aux loisirs, apathie grandissante et hyperactivité sans but. Chaque item est noté comme présent ou absent. Les sujets déments deviennent surtout plus rigides, plus apathiques et ils ont tendance

à se replier sur eux-mêmes puisqu'ils renoncent à leur loisirs et leur égocentricité augmente (213,220). L'étude longitudinale a distingué trois groupes de sujets : ceux ayant une démence clinique, principalement MA, ceux n'ayant pas de symptôme clinique de démence mais présentant à leur décès des signes neuropathologiques de démence et ceux ne présentant aucun signe neuropathologique ou clinique de démence. Les deux premiers groupes manifestaient des changements de la personnalité alors que le troisième n'en montrait que très peu. Ces résultats suggèrent donc que le changement de la personnalité intervient avant même l'apparition des symptômes cliniques de démence. Ceci a un intérêt tout particulier car l'évaluation du changement de personnalité pourrait être un moyen de dépistage précoce de la démence.

De très récentes études ont montré que le changement de certains traits de la personnalité permettait de différencier les types de démence (221–223). Sollberger *et al.* ont comparé 188 sujets déments dont 67 avaient une démence frontotemporale à variante comportementale (DFTvc), 40 une démence sémantique et 81 une MA (221). Les personnalités prémorbide et morbide ont été évaluées par les informants à l'aide de l'*Interpersonal Adjective Scale* basé sur le modèle circomplexe de personnalité. Les patients ayant une DFTvc ou une démence sémantique se différenciaient des patients MA par la diminution progressive des scores d'extraversion, de chaleur et d'ingéniosité et l'augmentation de la rigidité interpersonnelle. À tous les stades de la maladie, c'était le manque de chaleur qui différenciait le mieux les sujets atteints de la MA de ceux atteints des autres types de démence. Ces changements apparaissaient dès les stades très précoces de la maladie et ils étaient par ailleurs associés à la sévérité de la maladie.

Lykou *et al.* ont analysé chez 42 sujets, dont 8 avaient une DFTvc, 17 une MA et 17 des aMCI, le changement de la personnalité évaluée à l'aide du *Trait Personality Questionnaire* qui mesure les cinq dimensions du modèle à cinq facteurs (222). Le score d'ouverture aux expériences ne changeait pas significativement dans chacun des groupes de patients. Le score de conscienciosité diminuait dans chaque groupe mais après l'apparition des symptômes cognitifs, il était plus faible chez les sujets aMCI que chez les sujets atteints de la MA, qui avaient eux-mêmes des scores plus faibles que les sujets atteints d'une DFTvc. Le score d'extraversion diminuait également significativement dans chaque groupe mais les scores étaient jugés cliniquement bas pour les groupes MA et DFTvc. Le score d'agréabilité diminuait significativement uniquement dans le groupe MA. Le score du névrosisme augmentait dans les groupes aMCI et MA mais en revanche, il diminuait dans le groupe

DFTvc. Cette étude montre donc un changement de la personnalité dès le stade MCI, phase prodromale de la MA. Selon cette étude, l'évolution des scores d'agréabilité et du névrosisme permettrait de différencier la MA de la DFTvc.

Une très récente étude argentine publiée par Torrente *et al.* s'est intéressée au changement de la personnalité évaluée à l'aide du NEO PI chez 19 sujets atteints de la MA, 16 sujets atteints de DFTvc, et 15 sujets ayant une aphasie primaire progressive (223). Dans le groupe MA, le score du névrosisme augmentait, alors que les scores de la conscienciosité et de l'extraversion diminuaient. Dans le groupe DFTvc, les scores d'extraversion, d'ouverture aux expériences et de conscienciosité diminuaient. Dans le groupe aphasie, le névrosisme augmentait alors que l'extraversion, l'ouverture aux expériences et la conscienciosité diminuaient. Selon les auteurs, l'évolution des scores d'ouverture aux expériences et du névrosisme permettrait de discriminer les différents types de démence. Par ailleurs, les auteurs ont étudié le changement de chaque facette. Dans le groupe MA, toutes les facettes du névrosisme augmentaient, exceptée la timidité sociale. Pour l'extraversion, l'assertivité, l'activité et les émotions positives diminuaient significativement. Toutes les facettes de la conscienciosité diminuaient. Dans le groupe DFTvc, pour l'extraversion, l'assertivité, l'activité et la recherche de nouveauté diminuaient significativement. Pour l'ouverture aux expériences, seule l'idée diminuait. Toutes les facettes de la conscienciosité diminuaient aussi, excepté l'ordre et la délibération. Pour le groupe aphasique, toutes les facettes du névrosisme augmentaient. Toutes celles de l'extraversion diminuaient sauf la chaleur et la recherche de sensations. Pour l'ouverture aux expériences, juste l'action et les valeurs diminuaient. Pour la conscienciosité, toutes les facettes diminuaient sauf l'ordre et la recherche de réussite.

L'ensemble de ces données convergent vers la même conclusion : la démence quelle que soient son étiologie s'accompagne d'un changement de la personnalité, changement qui survient avant même l'apparition des signes cliniques. Le changement semble suivre un schéma constant mais spécifique aux différents types de démence. Le changement de personnalité peut donc être envisagé comme un symptôme très précoce de la démence. Par conséquent, le dépister pourrait permettre de préparer la prise en charge de cette pathologie.

2.2.2.2 La personnalité prémorbide, facteur de risque des troubles cognitifs ?

Depuis une vingtaine d'années, l'intérêt se porte sur l'étude de certains traits de la personnalité prémorbide pouvant prédisposer aux troubles cognitifs à un âge avancé. Certains auteurs suggèrent que certains traits de la personnalité rendraient certaines personnes davantage vulnérables aux changements cérébraux à l'origine de la démence (224). Plusieurs études transversales et longitudinales suggèrent que certaines dimensions de la personnalité prémorbide seraient des facteurs de risque des troubles cognitifs alors que d'autres auraient un effet protecteur (tableau 20).

2.2.2.2.1 Le modèle des cinq facteurs

La plupart des études s'intéressant à la relation entre la personnalité et la cognition d'une part et les troubles cognitifs d'autre part ont utilisé le modèle des cinq facteurs. Nous allons donc présenter les résultats de notre revue de la littérature pour chacune des dimensions de ce modèle.

Le névrosisme

Le névrosisme est la dimension du modèle à cinq facteurs la plus étudiée. Un score élevé de névrosisme a été associé à de moindres performances mnésiques (225) et ce, d'autant plus chez les sujets souffrant de dépression mineure (225). Le niveau de névrosisme évalué par un proche était plus élevé chez les sujets atteints de démence de type Alzheimer, même à un stade très précoce, que chez les sujets indemnes de trouble cognitif (226). Il est même suggéré qu'un névrosisme élevé permettrait de discriminer les sujets sains des sujets à un stade précoce de démence (226). Une autre étude transversale a montré qu'un score élevé de névrosisme avançait l'âge de survenue de démence d'environ deux ans chez les femmes (mais pas chez les hommes) (227). Deux études cas-témoins n'ont pas retrouvé d'association entre le névrosisme et la MA (228,229), ce qui va à l'encontre des résultats d'autres études (230,231). Une autre étude cas-témoin menée à partir des données du *Swedish Twin Registry* a montré que les sujets ayant des troubles cognitifs présentaient des scores de névrosisme plus élevés (232). En revanche, quand les auteurs ont analysé les paires discordantes de jumeaux, le névrosisme n'était pas associé aux troubles cognitifs. Deux études plus récentes ont comparé les niveaux de névrosisme prémorbide de sujets MCI à ceux de témoins indemnes de trouble cognitif et n'ont pas montré de différence entre les groupes (215,216).

La première étude prospective menée sur la relation entre la personnalité prémorbide et le risque de démence a été publiée par Persson *et al.* en 1991 (224). Ils ont suivi pendant neuf ans une cohorte de sujets âgés initialement de 70 ans. L'évaluation du névrosisme a été réalisée à l'inclusion à l'aide du *Munich Personality Inventory*. Les auteurs n'ont pas montré d'association entre le névrosisme et le risque de démence.

Une équipe américaine du *Rush Alzheimer's Disease Center* (RADC) s'est particulièrement intéressée à la relation entre le névrosisme et la MA, le déclin cognitif et le MCI au travers d'études longitudinales menées sur différentes cohortes (233–240,240,241). Ces études suggèrent qu'un niveau élevé de névrosisme serait un facteur de risque de déclin cognitif, de MCI et de démence, plus particulièrement de MA (233,234,236–238,240). Par ailleurs, d'une part, le risque de MA augmentait avec les niveaux d'anxiété et de vulnérabilité au stress ; d'autre part, le déclin cognitif était plus rapide chez les sujets ayant des niveaux élevés pour les sous-échelles évaluant l'anxiété, la vulnérabilité au stress, la dépression, l'impulsivité et l'hostilité/colère (239). Une étude a montré une interaction significative entre le névrosisme et la race (233). L'association entre le névrosisme et le risque de MA était significative chez les « blancs » mais elle ne l'était pas chez les Afro-Américains. D'autres équipes ont confirmé l'association entre un névrosisme élevé et le risque de MCI (242) et de déclin cognitif (243). En revanche, une autre étude issue de la *Ginkgo Evaluation of Memory Study* n'a pas montré d'association avec le risque de MA une fois que la dépression était intégrée au modèle (244), et une autre issue du *Kungsholmen Project* n'a pas montré de relation avec le risque de démence (245).

Par ailleurs, une étude a montré que le névrosisme modérait l'association entre le génotype de l'APOE et la cognition évaluée par l'*Alzheimer's Disease Assessment Scale – cognitive subscale* (ADAS-COG) d'une part et le risque de MA d'autre part, en augmentant la force d'association chez les porteurs de l'allèle ϵ_4 du gène de l'APOE (246). Une autre a montré que le style de vie modérait l'association entre le névrosisme et le risque de démence (245). Un niveau faible de névrosisme était associé à un risque réduit de démence seulement chez les sujets ayant un mode de vie inactif ou étant socialement isolés.

Une méta-analyse publiée en 2011 par Low *et al.* a rapporté un $HR_{\text{groupé}}=1,13$ (IC_{95%} : 1,08-1,18), allant donc dans le sens d'une augmentation du risque de MA chez les sujets ayant des niveaux pré-morbides élevés de névrosisme (247).

Les mécanismes sous-tendant la relation entre le névrosisme et les troubles cognitifs ne sont

pas connus. Cependant, le névrosisme et ses facettes n'étaient associés ni aux caractéristiques neuropathologiques de la MA (234,237,239) ni à celles des principaux types de démence (238) (dépôts amyloïdes, protéine *Tau* fibrillaire, corps de Lewy et infarctus cérébraux).

L'extraversion

Une étude transversale menée par Duchek *et al.* a montré que le score d'extraversion était plus faible chez les sujets atteints de démence de type Alzheimer, et ce, dès le stade précoce, que chez les sujets indemnes de trouble cognitif (226). L'analyse des jumeaux discordants du *Swedish Twin Registry* a montré qu'un niveau modéré d'extraversion pendant la vie adulte était associé à un risque réduit de troubles cognitifs mesurés à un âge avancé par le *TELE cognitive screening interview instrument* et le *Blessed Dementia Rating Scale* (232). L'analyse cas-témoin des données du *Swedish Twin Registry* (232) ainsi que trois autres études cas-témoins (228–230) n'ont pas montré d'association entre le risque de MA et l'extraversion. Une récente étude cas-témoin contredit ces résultats puisqu'elle a montré des niveaux d'extraversion plus faibles chez les sujets MA que chez les témoins (231). Deux études cas-témoins se sont intéressées au MCI et elles n'ont montré aucune différence significative entre les sujets MCI et les témoins (215,216). Les cinq études longitudinales qui se sont intéressées à l'extraversion n'ont montré aucune association avec le risque de déclin cognitif, de MCI, de démence ou de MA (224,241,242,244,245). Par contre, une autre étude longitudinale issue de la *Ginkgo Evaluation of Memory Study* a montré que l'extraversion modérait l'association entre le génotype de l'APOE et la cognition évaluée par l'ADAS-COG d'une part et le risque de MA d'autre part en renforçant les associations chez les sujets porteurs de l'allèle ϵ_4 du gène de l'APOE (246). La méta-analyse publiée par Low *et al.* a regroupé les données de la *Ginkgo Evaluation of Memory Study* (244) et celles de la *Religious Order Study*. Elle confirme l'absence d'association entre l'extraversion et le risque de MA avec un $HR_{\text{groupé}}=0,96$ ($IC_{95\%} : 0,88-1,05$) (247).

Combinaison du névrosisme et de l'extraversion

Si l'extraversion seule ne semble pas être associée au risque de démence, certaines études suggèrent que la combinaison d'un niveau élevé d'extraversion et d'un niveau faible de névrosisme diminuerait le risque de démence mais cette relation existerait seulement chez les sujets ayant un mode de vie sédentaire ou étant socialement isolés (245). Les résultats de la *Swedish Twin Registry* ont montré, dans leur analyse cas-témoin, que, la combinaison d'un niveau élevé de névrosisme et d'extraversion ainsi que la combinaison d'un névrosisme élevé

et d'une extraversion faible conféraient un risque plus élevé de troubles cognitifs 25 années plus tard comparées à la combinaison d'un niveau faible de névrosisme et d'un niveau élevé d'extraversion (232). Leur analyse des paires de jumeaux discordants a montré que seule la combinaison d'un niveau élevé de névrosisme et d'un niveau faible d'extraversion augmentait le risque de troubles cognitifs.

L'ouverture aux expériences

Dans une étude transversale menée sur la population du *Washington University Alzheimer's Disease Research Center*, le score d'ouverture aux expériences évalué par les informants diminuait entre les sujets présentant une démence de type Alzheimer très légère comparé aux sujets indemnes (226). Deux études cas-témoins n'ont pas montré de différence significative entre les sujets MA et les sujets atteints de la maladie de Parkinson (228) ou les sujets indemnes (229). En revanche, une troisième étude cas-témoin a montré que le score d'ouverture aux expériences était plus faible chez les sujets MA (231). Deux autres études cas-témoins ont montré que le niveau d'ouverture aux expériences était significativement plus faible chez les sujets MCI que chez les témoins (215,216).

Quatre études longitudinales se sont intéressées à la dimension « ouverture aux expériences » (241–244,246). Seule l'une d'entre elles rapporte une association significative avec le risque de MA, et ce même ajustée sur les performances cognitives, les symptômes dépressifs, les maladies chroniques, et les quatre autres dimensions du NEO PI (244). Les autres études n'ont pas montré de relation avec le déclin cognitif, le MCI (39) ou la MA (16).

En revanche, dans la méta-analyse de Low *et al.*, un score élevé d'ouverture aux expériences était associé à un risque réduit de démence avec un $HR_{\text{groupé}}=0,88$ ($IC_{95\%}:0,81-0,97$) (247).

L'agréabilité

Une étude transversale a montré que le score d'agréabilité était significativement inférieur chez les sujets indemnes de trouble cognitif comparés aux sujets souffrant d'une démence de type Alzheimer très légère (226). Trois études cas-témoins (228,229,231) et deux études longitudinales (241,244) ayant analysé la relation avec le risque de MA n'ont pas montré de relation. Par ailleurs, l'agréabilité n'était pas associée non plus au risque de MCI dans une étude longitudinale (242) mais les sujets MCI présentaient des scores plus faibles d'agréabilité que les témoins dans deux études cas-témoins (215,216). Elle a été associée, par ailleurs, à un meilleur rappel différé dans l'étude de Hock *et al.* (243). Quand les données

longitudinales ont été regroupées dans la méta-analyse de Low *et al.*, l'agréabilité n'était pas associée à la démence ($HR_{\text{groupé}}=0,92$ ($IC_{95\%} : 0,84-1,01$)) (247).

La conscienciosité

Une étude transversale a montré que le score de conscienciosité diminuait avec la sévérité de la démence et le diagnostic de démence. Les auteurs suggèrent qu'une diminution du score permettrait de discriminer les sujets sains de ceux ayant une démence de type Alzheimer dès les premiers stades de la maladie (226). Une autre étude transversale rétrospective a montré qu'un score élevé de conscienciosité avançait l'âge de survenue des symptômes de la démence chez les femmes (227). Plusieurs études cas-témoin ont trouvé un score de conscienciosité plus faible chez les malades d'Alzheimer que chez les témoins (229,231) alors qu'une autre étude cas-témoin n'a pas montré de différence entre les malades d'Alzheimer et les sujets atteints de la maladie de Parkinson (228). La conscienciosité a été associée à un risque réduit de MA dans deux études longitudinales (241,244) même si, dans l'une d'entre elles, l'association n'était plus significative une fois les quatre autres dimensions du NEO-FFI incluses dans le modèle (244). Deux études cas-témoins ont montré que les niveaux de conscienciosité étaient plus faibles chez les sujets MCI que chez les témoins (215,216). Low *et al.* ont trouvé un $HR_{\text{groupé}}=0,86$ ($IC_{95\%} : 0,78-0,94$), suggérant un effet protecteur d'un niveau élevé de conscienciosité sur le risque de MA (247).

Tableau 20. Études longitudinales associant la personnalité pré-morbide aux troubles cognitifs

1 ^{er} auteur, année, pays	Étude	Durée	Échantillon, n, Age à l'inclusion	Événements	Échelle	Dimension	Résultats
Persson, 1991, Suède	-	9 ans	Cohorte en population générale ; n=374 ; 70 ans	Démence sévère	Munich Personality Inventory; auto-évaluation à l'inclusion	Névroisme Extraversion	Différence NS entre déments et non déments
Wilson, 2003, USA	Religious Order Study	4,9 ans (moy.)	Clergé catholique n=797 Mâge= 75,2±7,0	MA Déclin cognitif	NEO-FFI; auto-évaluation à l'inclusion	Névroisme	Ajusté sur âge, sexe et éducation, le névroisme était associé au risque de MA (HR=1,06; IC _{95%} : 1,02-1,09) même quand la dépression était incluse dans le modèle Le névroisme élevé était associé à un déclin plus rapide de la fonction cognitive globale et notamment de la mémoire épisodique.
Wilson, 2005, USA	Chicago Health and Aging Project	5,3 ans (moy.)	Volontaire d'une communauté biraciale n=4392 Mâge=73,9±6,5 ans	Déclin cognitif (mesure composite de 4 tests)	NEO-FFI; auto-évaluation à l'inclusion	Névroisme	Ajusté sur l'âge, le sexe, la race et l'éducation, - Une personne avec un névroisme élevé (>90 ^{ème} percentile) décline 30% plus vite quand une personnes avec un névroisme bas (<10 ^{ème} percentile). - L'association ne diffère pas selon la race, le sexe, l'âge ou l'éducation.
Wilson, 2005, USA	Chicago Health and Aging Project	3-6 ans	Volontaires d'une communauté biraciale n=1064 Mâge=73,8±9,6 ans	MA	NEO-FFI; auto-évaluation à l'inclusion	Névroisme	Ajusté sur l'âge, le sexe, la race, le niveau d'éducation, l'allèle ε ₄ du gène de l'APOE, et la durée du suivi, le névroisme était associé au risque de MA (OR= 1,06; IC _{95%} : 1,01-1,11) Une personne ayant un score élevé de névroisme a 2,4 plus de risque de développer une MA.
Wilson, 2006, USA	Rush Memory and Aging Project	2,7±1,8 ans	Volontaires de la communauté n=648 Mâge=80,6±6,9 ans	MA Déclin cognitif	NEO-FFI; auto-évaluation à l'inclusion	Névroisme	Interaction significative entre le névroisme et la race, le risque étant plus élevé chez les blancs que chez les Afro-Américains. Ajusté sur l'âge, le sexe, le niveau d'éducation, le risque de développer une MA était 2,7 fois plus élevé chez ceux ayant un névroisme élevé (HR= 1,06; IC _{95%} : 1,02-1,10). Le névroisme était associé à un déclin plus rapide de la fonction cognitive globale, des mémoires épisodique, sémantique et de travail.
Wilson, 2007, USA	Religious Order Study + Rush Memory and Aging Project	12 ans (max)	Clergé catholique Volontaires de la communauté n =1256 Mâge=76,8±7,7 ans	MCI Déclin cognitif	NEO-FFI; auto-évaluation à l'inclusion	Névroisme	Ajusté sur l'âge, le sexe, le niveau d'éducation, le névroisme est associé à un risque plus élevé de MCI (RR= 1,02; IC _{95%} : 1,01-1,04) Pas d'interaction avec la dépression et l'allèle ε ₄ du gène de l'APOE Un score élevé de névroisme était associé à un déclin cognitif plus rapide, notamment de la mémoire épisodique.

APOE : Apolipoprotéine E ; ET : Écart-types ; HR : Hazard ratio ; IC : Intervalle de confiance ; MA : Maladie d'Alzheimer ; Mâge : âge moyen ; max. : maximum ; moy. : moyenne ; OR : Odds ratio

Tableau 20. (Suite)

1 ^{er} auteur, année, pays	Étude	Durée	Échantillon, n, Age à l'inclusion	Événements	Échelle	Dimension	Résultats
Wilson, 2007	Religious Order Study	4,2±3,1 ans	Clergé catholique n=920 pour étude MA n=688 pour étude MCI MA: Mâge= 73,5±6,5 Non MA: Mâge= 80,0±6,5	MA MCI Déclin cognitif	NEO-FFI; auto-évaluation à l'inclusion	Névrosisme Extraversion Ouverture Agréabilité Conscienciosité	Ajusté sur l'âge, le sexe et le niveau d'éducation, le risque de MA était associé au névrosisme (HR=1,03; IC_{95%}: 1,00-1,06) et à la conscienciosité (HR= 0,95; IC_{95%}: 0,92-0,97) Ajusté sur l'âge, le sexe et l'éducation, la conscienciosité était associée au risque de MCI (HR=0,98; IC_{95%}: 0,96-1,00) mais plus un fois les autres traits de personnalité, les symptômes dépressifs et l'allèle ε₄ du gène de l'APOE pris en compte. Un niveau élevé de conscienciosité était associé à un déclin moins rapide de la fonction cognitive globale, des mémoires épisodique, sémantique, de travail et de la vitesse perceptuelle. Ajusté sur l'âge au décès, le sexe et le niveau d'éducation - Détresse psychologique: OR=1,53; IC_{95%}: 1,17-1,99 - Névrosisme: OR=1,06; IC_{95%}: 1,02-1,12 - Trait anxieux: OR=1,13; IC_{95%}: 1,04-1,22 - Symptômes dépressifs: OR=1,29; IC_{95%}: 1,05-1,57 Ajusté sur l'âge au décès, le sexe et le niveau d'éducation: - Association inverse entre le fonctionnement cognitif global et : - la détresse psychologique - le névrosisme - le trait anxieux - les symptômes dépressifs L'association était la plus forte pour la mémoire de travail, la vitesse perceptuelle et les capacités visuospatiales pour la détresse psychologique, le névrosisme, le trait anxieux et les symptômes dépressifs. Le trait anxieux était en plus associé à de moindres performances au test de mémoire sémantique, et les symptômes dépressifs étaient associés à de moindres performances à chacun des tests.
Wilson, 2007, USA	Religious Order Study	9,1 mois (moy.)	Clergé catholique n=219 Mâge=85,4±6,6 au décès	Mémoire épisodique, mémoire sémantique, Fluence verbale, mémoire de travail, vitesse perceptuelle, capacités visuospatiales	NEO-FFI; auto-évaluation à l'inclusion Version modifiée du Anxiety Trait scale of the State-Trait Anxiety Inventory Center of Epidemiologic studies Depression scale	Détresse psychologique (combinaison du névrosisme, du trait anxieux et des symptômes dépressifs)	Ajusté sur l'âge au décès, le sexe et le niveau d'éducation: - Association inverse entre le fonctionnement cognitif global et : - la détresse psychologique - le névrosisme - le trait anxieux - les symptômes dépressifs L'association était la plus forte pour la mémoire de travail, la vitesse perceptuelle et les capacités visuospatiales pour la détresse psychologique, le névrosisme, le trait anxieux et les symptômes dépressifs. Le trait anxieux était en plus associé à de moindres performances au test de mémoire sémantique, et les symptômes dépressifs étaient associés à de moindres performances à chacun des tests.

APOE : Apolipoprotéine E ; HR : Hazard ratio ; IC : Intervalle de confiance ; MA : Maladie d'Alzheimer ; Mâge : âge moyen ; max. : maximum ; MCI : Mild Cognitive Impairment ; moy. : moyenne ; OR : Odds ratio

Tableau 20. (Suite)

1 ^{er} auteur, année, pays	Étude	Durée	Échantillon, n, Age à l'inclusion	Événements	Échelle	Dimension	Résultats
Wang, 2009, Suède	The Kungsholmen Project	6 ans	Cohorte en population générale n=506 Mâge=83,3 ans	Démence	EPI; auto-évaluation à l'inclusion Scores dichotomisés à la médiane en élevé et faible	Névrosisme Extraversion	Ajusté sur l'âge, le sexe, l'allèle ε₄ du gène de l'APOE, les maladies vasculaires, les symptômes dépressifs, et le fonctionnement cognitif, le névrosisme et l'extraversion n'étaient pas associés à la démence. La combinaison d'un névrosisme faible et d'une extraversion élevée diminuait le risque de démence par rapport à la combinaison d'un névrosisme et d'une extraversion élevé (HR=0,51; IC_{95%}: 0,28-0,94). - Sujets avec un mode de vie inactif ou socialement isolée: - Un névrosisme faible était associé à un risque réduit de démence (HR= 0,93; IC_{95%}: 0,87-0,99) - La combinaison névrosisme bas/ extraversion haut était associée à un moindre risque de démence (HR=0,33; IC_{95%}: 0,12-0,90) comparé à la combinaison névrosisme élevé/ extraversion élevé - sujets actifs: pas d'association. Ajusté sur l'âge, le sexe, la race, le niveau d'éducation, seuls le névrosisme (HR= 1,39; IC_{95%}: 1,16-1,67), l'ouverture (HR= 0,78; IC_{95%}: 0,64-0,95) et la conscienciosité (HR= 0,76; IC_{95%}: 0,63-0,93) étaient associés au risque de MA. Quand les 5 dimensions sont incluses dans un même modèle, seuls le névrosisme et l'ouverture restaient significativement associés. Le névrosisme restait associé après ajustement sur les performances cognitives et les maladies chroniques mais ne l'était plus une fois ajusté sur la dépression.
Duberstein, 2011, USA	Ginkgo Evaluation of memory study	6,1 ans	Volontaires de la communauté n=767 Mâge=78,6±3,1 ans	MA (probable ou possible)	NEO-FFI; auto-évaluation à l'inclusion	Névrosisme Extraversion Ouverture Agréabilité Conscienciosité	Ajusté pour le sexe et l'éducation, seul le névrosisme était associé au risque de MCI (OR= 2,24; IC_{95%}: 1,12-4,45).
Kuzma, 2011, Allemagne	Interdisciplinary Longitudinal Study on Adult Development and Ageing	12 ans (max)	Volontaires de la communauté n=222 Mâge=74,3±1,2 ans à la fin de l'étude	MCI	EO-FFI; auto-évaluation à l'inclusion	Névrosisme Extraversion Ouverture Agréabilité Conscienciosité Facettes du névrosisme: Anxiété Colère/Hostilité Dépression Timidité sociale Impulsivité Vulnérabilité au stress	Ajusté sur l'âge, le sexe et le niveau d'éducation, seules l'anxiété (HR= 1,05; IC_{95%}: 1,01-1,09) et la vulnérabilité au stress (HR= 1,06; IC_{95%}: 1,01-1,12) étaient associées au risque de MA. Des scores élevés d'anxiété et de vulnérabilité étaient associés à un déclin de la fonction cognitive plus rapide. . Excepté pour la timidité sociale, toutes les autres facettes étaient associées à un déclin plus rapide des mémoires épisodique et de travail et de la vitesse perceptuelle.
Wilson, 2011, USA	Rush Memory and Aging Project	3,4 ans (moy.)	Volontaires de la communauté n=785 Mâge=80,7±7,4 ans	MA Déclin cognitif	NEO-FFI; auto-évaluation à l'inclusion		

APOE : Apolipoprotéine E ; HR : Hazard ratio ; IC : Intervalle de confiance ; MA : Maladie d'Alzheimer ; Mâge : âge moyen ; max. : maximum ; MCI : Mild Cognitive Impairment ; moy. : moyenne ; OR : Odds ratio

Tableau 20. (Suite)

1 ^{er} auteur, année, pays	Étude	Durée	Échantillon, n, Age à l'inclusion	Événements	Échelle	Dimension	Résultats
Dar-Nimrod, 2012, USA	Ginkgo Evaluation of Memory study	6,1 ans (médiane)	Volontaires de la communauté n=602 72-91 ans		NEO-FFI; auto-évaluation à l'inclusion	Névrosisme Extraversion Ouverture Agréabilité Conscienciosité	Chez les sujets avec névrosisme élevé (1 ET au dessus de la moyenne) - Les sujets porteurs de l'allèle ϵ_4 du gène de l'APOE : HR= 8,68 - Les sujets non porteurs: HR=0,90 Chez les sujets avec névrosisme faible (1 ET en dessous de la moyenne) - Les sujets porteurs de l'allèle ϵ_4 du gène de l'APOE: HR=1,80 - Les sujets non porteurs: HR=1,10 Chez les sujets avec extraversion élevé (1 ET au dessus de la moyenne) - Les sujets porteurs de l'allèle ϵ_4 du gène de l'APOE: HR= 7,88 - Les sujets non porteurs: HR=0,94 Chez les sujets avec extraversion faible (1 ET en dessous de la moyenne) - Les sujets porteurs de l'allèle ϵ_4 du gène de l'APOE: HR=1,98 - Les sujets non porteurs: HR=1,07 Chez les sujets avec névrosisme élevé (1 ET au dessus de la moyenne) - Les sujets porteurs de l'allèle ϵ_4 du gène de l'APOE avaient un score à l'ADAS-COG inférieur de 1,44 points par rapport au non-porteurs de l'allèle Chez les sujets avec névrosisme faible (1 ET en dessous de la moyenne) - Pas de différence de score entre les porteurs de l'allèle ϵ_4 du gène de l'APOE et les autres
				Fonction cognitive (ADAS-COG)			Chez les sujets avec extraversion élevé (1 ET au dessus de la moyenne) - Les sujets porteurs de l'allèle ϵ_4 du gène de l'APOE avaient un score à l'ADAS-COG inférieur de 1,20 points par rapport au non-porteurs de l'allèle Chez les sujets avec extraversion faible (1 ET en dessous de la moyenne) - Pas de différence de score entre les porteurs de l'allèle ϵ_4 du gène de l'APOE et les autres
Hock, 2013, USA	Baltimore cohort of Epidemiological catchment area	10,9 ± 0,6 ans	Cohorte en population générale n=561 Mâge=45,2 ±10,8 ans (30-85 ans)	Déclin cognitif	NEO PI-R; auto-évaluation à l'inclusion	Névrosisme Extraversion Ouverture Agréabilité Conscienciosité	Chez les sujets avec névrosisme élevé (1 ET au dessus de la moyenne) - Les sujets porteurs de l'allèle ϵ_4 du gène de l'APOE avaient un score à l'ADAS-COG inférieur de 1,20 points par rapport au non-porteurs de l'allèle Chez les sujets avec extraversion faible (1 ET en dessous de la moyenne) - Pas de différence de score entre les porteurs de l'allèle ϵ_4 du gène de l'APOE et les autres Le névrosisme était associé à un déclin de la fonction cognitive globale. L'extraversion et l'ouverture n'étaient pas associées à un déclin cognitif. L'agréabilité était associée à un meilleur rappel différé. La conscienciosité était associée à une amélioration de la fonction cognitive et notamment de la mémoire immédiate.

ADAS-COG : *Alzheimer's Disease Assessment Scale – cognitive subscale*; APOE : Apolipoprotéine E ; ET : Ecart-types ; HR : Hazard ratio ; MA : Maladie d'Alzheimer ; Mâge : âge moyen

2.2.2.2.2 Le modèle de Cloninger

Une seule étude, prospective, s'est intéressée à la relation entre les troubles cognitifs et la personnalité évaluée par le modèle de Cloninger. L'équipe du RADC s'est intéressée, cette fois-ci, à la relation entre la dimension « évitement du danger » du modèle de Cloninger et le risque de développer une MA en analysant les données issues du *Rush Memory and Aging Project* (248). Des niveaux élevés d'évitement du danger étaient associés à un risque plus élevé de MA, de MCI et de déclin cognitif, notamment de la mémoire épisodique, de la mémoire de travail et de la vitesse perceptive. L'analyse de chaque sous-dimension a montré que des niveaux élevés d'inquiétude anticipatoire, de peur de l'incertitude et de fatigabilité étaient significativement associés aux risques de MA et de MCI. La sous-dimension « timidité » était associée significativement au risque de MCI alors que l'association avec le risque de MA était proche de la significativité. Ces associations ne semblaient pas être expliquées par la présence de plaques amyloïdes ou d'enchevêtrements fibrillaires. Sur la même cohorte, Wilson *et al.* ont testé l'hypothèse que l'évitement du danger était associé aux infarctus cérébraux, responsables de troubles cognitifs (249). Un score élevé d'évitement du danger ainsi que de chacune de ses sous-dimensions étaient significativement associés à une probabilité élevée d'infarctus cérébraux chroniques ajustée sur l'âge, le sexe, le niveau d'éducation, les facteurs vasculaires, les performances cognitives et le névrosisme.

En résumé, certains traits de la personnalité prémorbide sont associés au risque de troubles cognitifs. Le névrosisme et l'évitement du danger seraient des facteurs de risque alors que des niveaux élevés de conscienciosité confèreraient une protection contre les troubles cognitifs.

2.2.3 Les troubles de la personnalité : l'exemple de la personnalité dépendante

Jusqu'à aujourd'hui, à notre connaissance, l'étude de la relation entre les troubles cognitifs et la personnalité s'est focalisée sur la définition dimensionnelle de la personnalité. Peu d'études ont utilisé une approche catégorielle, pourtant très répandue au vu de l'utilisation très large de la classification du DSM dans le monde. Par ailleurs, les troubles de la personnalité et les troubles cognitifs partagent un certain nombre de facteurs de risque en commun comme le faible soutien social (126,250) et une consommation compulsive d'alcool (122,250). Par ailleurs, la dépression est reconnue comme étant une comorbidité du trouble de la personnalité dépendante (251). Or, la dépression est un facteur de risque psychosocial reconnu de la démence (252).

Dans cette partie, nous allons nous intéresser tout particulièrement au trouble de la personnalité dépendante en tant que potentiel facteur associé aux troubles cognitifs. Après avoir défini ce que l'on entend par la personnalité dépendante selon les approches catégorielle et dimensionnelle, nous allons voir comment l'évaluer. Ensuite, nous aborderons son épidémiologie et enfin, nous présenterons les arguments en faveur d'une possible association avec les troubles cognitifs.

2.2.2.1 Définition

En tant qu'êtres sociaux, la dépendance affective est normale. Cependant, quand cette dépendance affective est exagérée et affecte les comportements, elle devient pathologique et on parle de trouble de la personnalité dépendante. Selon les auteurs, la dépendance affective peut être vue soit comme une dimension et dans ce cas, toutes les personnes sont plus ou moins dépendantes, soit elle est vue sous l'angle catégoriel (malade/non malade) et alors, la dépendance pathologique est définie à partir d'un certain seuil (253).

2.2.2.1.1 Approche catégorielle

Le trouble de la personnalité dépendante apparaît comme une entité à part entière à partir de la troisième version du DSM. Dans la version révisée du DSM-IV (29), la personnalité dépendante appartient au cluster C regroupant les personnalités anxieuses, craintives, vulnérables souvent inhibées. Elle est caractérisée par « *un besoin envahissant et excessif d'être pris en charge qui conduit à un comportement soumis et « collant » et à une peur de la séparation. Ce mode général apparaît au début de l'âge adulte et est présent dans des contextes divers. Ces comportements dépendants et soumis visent à obtenir l'assistance d'autrui et naissent d'une perception de soi-même comme*

incapable de fonctionner adéquatement sans aide.» Le diagnostic de personnalité dépendante est porté quand la dépendance interpersonnelle ou affective est mal adaptée ou rigide. Les sujets dépendants pathologiques ont peur de l'abandon, se sentent inefficaces et impuissants, sont incapables d'initier des projets par eux-mêmes ou de prendre des décisions sans le recours excessif des autres (253). Selon le DSM-IV, une personne est considérée comme ayant un trouble de la personnalité dépendante si elle présente au moins cinq des huit critères diagnostiques présentés dans le tableau 21. Lors de la préparation de la 5^{ème} version du DSM sorti en mai 2013, il a été proposé de retirer le trouble de la personnalité dépendante mais il a finalement été conservé (254).

Selon le deuxième système critériologique, la 10^{ème} version de la CIM, la personnalité dépendante pathologique est un « *trouble de la personnalité caractérisé par une tendance systématique à laisser passivement autrui prendre les décisions, importantes ou mineures, le concernant, par une crainte d'être abandonné, des sentiments d'impuissance et d'incompétence, une soumission passive à la volonté d'autrui (par exemple de personnes plus âgées) et une difficulté à faire face aux exigences de la vie quotidienne. Un manque d'énergie peut se manifester dans le domaine intellectuel ou émotionnel; il existe souvent une tendance à rejeter la responsabilité sur autrui.* » Cette notion est à rapprocher des personnalités de conduite d'échec, anesthésique, inadéquate et passive. Les six critères diagnostiques sont présentés dans le tableau 21.

Tableau 21. Critères diagnostiques de la personnalité dépendante du DSM-IV et de la CIM-10

DSM-IV	CIM-10
1 - Le sujet a du mal à prendre des décisions dans la vie courante sans être conseillé(e) ou rassuré(e) de manière excessive par autrui.	1 - Le fait d'autoriser ou d'encourager les autres à prendre la plupart des décisions importantes de la vie à sa place.
2 - A besoin que d'autres assument les responsabilités dans la plupart des domaines importants de sa vie.	2 - Une subordination de ses propres besoins à ceux de personnes dont on dépend et une soumission excessive à leur volonté.
3 - A du mal à exprimer un désaccord avec autrui de peur de perdre son soutien ou son approbation.	3 - Une réticence à faire des demandes, même justifiées, aux personnes dont on dépend.
4 - A du mal à initier des projets ou à faire des choses seul(e).	4 - Un sentiment de malaise ou d'impuissance quand le sujet est seul en raison d'une peur excessive de ne pouvoir se prendre en charge seul.
5 - Cherche à outrance à obtenir le soutien et l'appui d'autrui, au point de se porter volontaire pour faire des choses désagréables.	5 - Une préoccupation par la peur d'être abandonné par la personne avec qui le sujet a une relation proche et d'être livré à soi-même.
6 - Se sent mal à l'aise ou impuissant(e) quand il (elle) est seul(e), par crainte exagérée d'être incapable de se débrouiller.	6 - Une capacité réduite à prendre des décisions dans la vie quotidienne sans être rassuré ou conseillé de manière excessive par autrui.
7 - Lorsqu'une relation proche se termine, cherche de manière urgente une autre relation qui puisse assurer les soins et le soutien dont il (elle) a besoin.	
8 - Est préoccupé(e) de manière irréaliste par la crainte d'être laissé(e) à se débrouiller seul(e).	

2.2.2.1.2 Approche dimensionnelle

Selon cette approche, la dépendance affective est considérée comme une dimension que l'on pourrait représenter par un continuum sur lequel chaque individu se situe différemment selon l'intensité de sa dépendance affective, la majorité des individus se situant au milieu de ce continuum.

Plusieurs auteurs ont identifié deux ou trois facteurs sous-jacents du trouble de la personnalité dépendante. Ils diffèrent généralement d'une étude à l'autre. Livesley *et al.* ont identifié deux facteurs : la dépendance (qui sera appelée plus tard la soumission) et l'attachement (attachement dangereux) (255). Gude *et al.* identifient l'incompétence perçue (difficulté à initier des projets et difficulté à prendre des décisions dans la vie quotidienne) et l'attachement dysfonctionnel (se sent désarmé quand se retrouve seul et a peur de rester seul) (256). Pour Morgan et Clark, les facteurs sont la dépendance à la soumission (manque de confiance en soi ou d'affirmation de soi en présence d'autres personnes) et la dépendance émotionnelle (besoin émotionnel dans les relations interpersonnelles) (257). Pincus et Gurtman ont, quant à eux, retrouvé trois facteurs en utilisant le

modèle *interpersonal circumplex* : la dépendance à l'amour, la dépendance à la soumission et la dépendance exploitable (258).

Une méta-analyse réalisée par Bornstein et Cecero en 2000 a montré que même si les corrélations entre les scores de dépendance et les scores des différentes dimensions du modèle à cinq facteurs étaient considérées comme faibles à modérées, les scores élevés de dépendance étaient associés à des niveaux élevés de névrosisme et d'agréabilité alors qu'ils étaient associés à de faibles niveaux d'extraversion, d'ouverture aux expériences et de conscienciosité (259). Cela a été confirmé par deux autres méta-analyses. Le trouble de la personnalité dépendante a été associé d'une part à des niveaux élevés d'anxiété, de dépression, de vulnérabilité et de self-conscienciosité, facettes du névrosisme, d'autre part à des faibles niveaux de compétence et d'autodiscipline, facettes de la conscienciosité (260,261) et enfin à de faibles scores d'assertivité (260). Aucune de ces deux méta-analyses n'a confirmé la relation entre le trouble de la personnalité dépendante et la dimension agréabilité montrée par Bornstein et Cecero (259). Cela serait expliqué par l'incapacité du NEO PI-R à détecter correctement les scores extrêmes de cette dimension en focalisant sur les comportements adaptés (262). L'inversion des items constituant l'échelle évaluant l'agréabilité a été fortement corrélée aux traits et au trouble de la personnalité dépendante (263).

Dans une étude menée par Mulder *et al.* auprès de 256 patients psychiatriques (dont 126 étaient atteints de dépression sévère et 130 de boulimie nerveuse), la personnalité dépendante, mesurée par le *Structured Clinical Interview for DSM-III-R Axis II Disorders* (SCID-II) était positivement corrélée à la dimension « évitement du danger » et négativement à la dimension « auto-détermination » du modèle de Cloninger (264). En revanche, la personnalité dépendante n'a pas été corrélée à la dépendance à la récompense. Ces résultats ont été confirmés par les résultats de Bricaud *et al.* (265).

2.2.2.2 Mesure de la dépendance affective

Selon que l'on adopte une approche dimensionnelle ou catégorielle, les outils pour mesurer la dépendance affective sont différents. Dans la perspective dimensionnelle, les outils sont des questionnaires alors que dans la perspective catégorielle, les check-lists ou inventaires reprennent les éléments nécessaires au diagnostic du trouble de la personnalité dépendante du DSM-IV ou de la CIM-10. Les observations comportementales ou l'interrogatoire de l'entourage sont aussi des moyens de mesurer le degré de dépendance (253).

2.2.2.2.1 Les questionnaires

Il est possible de distinguer les mesures objectives (des questions sont posées directement au sujet pour évaluer sa dépendance à l'Autre) des mesures projectives (utilisation de matériel non structuré tel que les tâches d'encre pour inciter les sujets à faire des commentaires) (253). Comme exemple de mesures objectives par questionnaire, nous pouvons citer le *Minnesota Multiphasic Personality Inventory (MMPI) - Dependency Scale*, l'échelle d'oralité de Lazare et Klerman, l'échelle d'expériences dépressives, ou encore l'inventaire de dépendance interpersonnelle d'Hirshfeld. Plus récemment, une mesure des traits de la personnalité dépendante suivant le modèle à cinq facteurs a été créée, le *Five-Factor Dependency Inventory (FFDI)* (266). Le FFDI compte 12 échelles mesurant chacune une facette : séparation/sécurité, pessimisme, honte, impuissance, besoin intime, non assertivité, ingénuité, altruisme, asservissement, modestie, inaptitude et négligence.

Les mesures projectives permettent de limiter le risque de faux négatifs, un sujet se sachant dépendant aura plus de difficultés à cacher sa personnalité au travers de ce type de mesures (253). Deux tests sont principalement utilisés. Il s'agit de l'échelle de dépendance orale du Rorschach (Masling, 1967) qui n'existe qu'en langue anglaise. Ce test s'appuie sur le test de Rorschach qui consiste en une série de planches de tâches symétriques proposées à la libre interprétation du sujet évalué (figure 7). L'échelle de dépendance utilise une grille de lecture lexicale et les réponses sont évaluées selon leur contenu de dépendance orale et catégorisées en oralité et dépendance. Kagan et Mussen (1956) ont créé une échelle de dépendance à partir du *Thematic Apperception Test (TAT)* de Murray (figure 8).



Figure 7. Exemple de planche du test de Rorschach

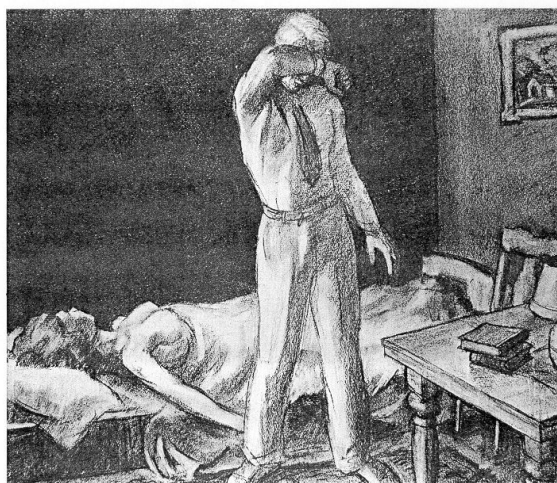


Figure 8. Exemple de planche du TAT

2.2.2.2.2 Les listes de critères

Les listes de critères permettent de catégoriser les sujets en dépendants pathologiques ou non. À ce jour, il n'existe qu'un seul questionnaire mesurant spécifiquement la personnalité dépendante. Il s'agit du *Dependent Personality Questionnaire* élaboré par Tyrer *et al.* publié en 2004 (253). Ce questionnaire compte huit items présentés dans le tableau 22.

Tableau 22. Le questionnaire de la personnalité dépendante* de Tyler *et al.*, 2004

Je suis une personne indépendante.
Je préfère me débrouiller seul(e) avec les problèmes.
J'ai tendance à céder aux autres personnes.
Je n'aime pas ce que je suis.
Je suis douée pour prendre des décisions.
Je suis une personne de confiance.
Je compte beaucoup sur ma famille et mes amis.
Quand les choses vont mal dans ma vie cela me prend du temps pour revenir à la normale

*Traduit en français par G. Loas (267)

Cependant, la majorité des listes de critères destinées à diagnostiquer l'ensemble des troubles de la personnalité selon le DSM ou la CIM permettent également de diagnostiquer le trouble de la personnalité dépendante. Nous pouvons citer le *Structured Clinical Interview for DSM-III-R Personality Disorders* (SCID-II) (268), et le *Structured Interview for DSM-IV Personality* (SIDP-IV) (269). L'*International Personality Disorders Examination* (IPDE) permet le diagnostic selon le DSM-IV et la CIM-10. Le *Millon Clinical Multiaxial Inventory-III* est un auto-questionnaire contenant 175 items auxquels le sujet doit répondre par « vrai » ou « faux » (270). Il compte une échelle pour le trouble de la personnalité dépendante comprenant 16 items. Le *Wisconsin Personality Disorders Inventory* est également un inventaire des troubles de la personnalité tels que définis par le DSM-IV-TR. Dans sa totalité, il compte 214 items et l'échelle mesurant le trouble de la personnalité dépendante compte 19 items (271). Il existe aussi le *Personality Diagnostic Questionnaire* (PDQ-4) permettant le diagnostic des troubles de la personnalité selon le DSM-IV-TR (253).

2.2.2.3 Prévalence, facteurs et comorbidités associés

La prévalence des troubles de la personnalité a été beaucoup rapportée sur des populations hospitalières, généralement psychiatriques (272–278) et très rarement en population générale (279). Une revue de la littérature rapporte une prévalence des troubles de la personnalité en population générale de 9,0% à 15,7% (279). La prévalence du trouble de la personnalité dépendante dans cette même revue allait de 0,1% à 1,5%. Contrairement à l'idée initiale que les troubles de la personnalité s'installaient à la fin de l'adolescence ou au début de l'âge adulte puis restaient stables, plusieurs études ont montré que leur prévalence diminuait avec l'âge (250,280–284). C'est notamment le cas du trouble de la personnalité dépendante (281) même si cela n'a pas été retrouvé dans toutes les études (282). Cependant, plusieurs études suggèrent que la catégorisation des troubles de la personnalité selon le DSM-IV ne serait pas valide pour les personnes âgées (285). Balsis *et al.* ont montré que 29% des critères du DSM-IV contiennent un biais de mesure conduisant à une surestimation ou à une sous-estimation des troubles chez la personne âgée, la personnalité dépendante étant probablement sous-estimée (286).

Les femmes auraient plus fréquemment une personnalité dépendante (273,278) mais cela n'est pas confirmé par toutes les études (282). En comparaison à un groupe de patients n'ayant pas de trouble de la personnalité dépendante, les sujets ayant un trouble de la personnalité dépendante avaient un plus faible niveau socioéconomique et un plus faible fonctionnement dans la sphère familiale (287).

Le trouble de la personnalité dépendante a été associé à un certain nombre de troubles des axes 1 et 2 du DSM-III et du DSM-III-R. Le trouble de la personnalité dépendante a été associé à la dépression, à l'anxiété, aux troubles du comportement alimentaire (boulimie ou anorexie) mais aussi au trouble de la somatisation³. Le trouble de la personnalité dépendante a été par ailleurs associé à l'abus de substances mais il semblerait que ce serait l'abus de substances qui augmenterait les traits de la personnalité dépendante (254). Le trouble de la personnalité dépendante a été également corrélé aux autres troubles de la personnalité, notamment, schizoïde, évitante, schizotypique, borderline, histrionique, passive-agressive, et de conduite à l'échec (288).

³ Selon le DSM-IV, le trouble de la somatisation est un trouble poly-symptomatique, survenant avant l'âge de 30 ans, persistant plusieurs années, et caractérisé par l'association de douleurs, de symptômes gastro-intestinaux, sexuels et pseudo-neurologiques (29).

2.2.2.4 Personnalité dépendante et troubles cognitifs, une association ?

À notre connaissance, deux études cas-témoin ont montré une association entre le trouble de la personnalité dépendante et la démence. La première étude, française, a comparé 54 sujets déments à leurs conjoints indemnes de trouble cognitif (185). Les auteurs ont montré que les personnalités dépendante, évitante et obsessionnelle-compulsive, c'est-à-dire les troubles de la personnalité du cluster C du DSM-IV, étaient plus fréquentes chez les sujets déments que chez leurs conjoints. Selon les auteurs, ces traits de personnalité offriraient une faible adaptabilité face aux événements stressants, plus fréquemment rapportés par les sujets déments. La deuxième étude plus récente, anglaise, a comparé 217 sujets diagnostiqués avec une MA probable à 76 de leur frères ou sœurs indemnes de trouble cognitif (229). Les cas présentaient plus de troubles de la personnalité des clusters A (paranoïde, schizoïde et schizotypique) et C (narcissique, anxieuse et dépendante) que les témoins. Concernant la personnalité dépendante, les cas avaient un score moyen de $0,59 \pm 1,39$ contre $0,17 \pm 0,73$ chez les témoins ($p=0,002$). Deux traits de la personnalité dépendante étaient significativement plus rapportés par les cas que les témoins : « permettre aux autres de prendre la plupart des décisions importantes » (14% chez les cas contre 8% chez les témoins) et « place les besoins et les souhaits de ceux dont il/elle dépend au-dessus de ses propres besoins et souhaits » (16% chez les cas contre 8% chez les témoins).

Des éléments moins directs suggèrent une association possible entre la personnalité dépendante et les troubles cognitifs. En effet, comme nous l'avons vu précédemment, la personnalité dépendante a été positivement corrélée au névrosisme d'une part (259) et à la dimension « évitement du danger » du modèle de Cloninger d'autre part (264,265) ; or, ces deux dimensions ont été associées à un risque plus élevé de troubles cognitifs.

2.2.4 Quels mécanismes sous-tendraient la relation entre la personnalité dépendante et les troubles cognitifs ?

Comme vu plus haut, la personnalité dépendante est associée à la dimension « évitement du danger » du modèle de Cloninger qui serait en lien avec le système sérotoninergique (209). Or il semble qu'il existe une association entre ce système et la MA.

2.2.2.5.1 Le système sérotoninergique

La sérotonine (5-hydroxytryptamine, 5-HT) est une monoamine jouant à la fois le rôle d'hormone au niveau périphérique et de neurotransmetteur au niveau du système nerveux central (SNC). Elle est issue de la dégradation du tryptophane. Au niveau du SNC, les corps cellulaires des neurones

sérotoninergiques se trouvent majoritairement dans les noyaux du raphé dans le tronc cérébral mais aussi dans la formation réticulée. Les projections sérotoninergiques ascendantes se projettent dans la quasi-totalité du cerveau, à savoir l'hippocampe, le septum, l'hypothalamus, le cortex cingulaire, le cortex occipital et l'amygdale. Les projections descendantes vont vers le tronc cérébral et la moelle épinière (figure 9) (289).

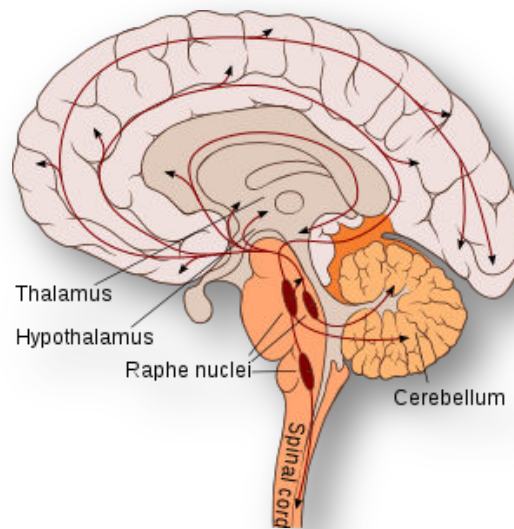


Figure 9. Le système sérotoninergique cérébral

(Source: http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Serotonergic_neurons.svg)

La sérotonine est impliquée dans un grand nombre de fonctions physiologiques telles que la régulation de la température corporelle (290), la prise alimentaire (291), le cycle circadien (292), la perception de la douleur (293), la fonction motrice (294) et la formation des émotions (295). Par ailleurs, les projections sérotoninergiques hippocampiques sont essentielles à la neurogenèse chez l'adulte (296). Avec ses projections au niveau du septum et du cortex, la 5-HT joue un rôle important dans la fonction cognitive dont l'apprentissage, les mémoires à long et court terme et la flexibilité cognitive (295). Elle affecte la mémoire directement ou indirectement via la régulation de la neurotransmission cholinergique, glutamatergique, GABAergique et dopaminergique (289). L'amélioration de la fonction cognitive induite par la 5-HT passe par la promotion de la sécrétion d'acétylcholine et de glutamate soit en inhibant les récepteurs postsynaptiques 5-HT_{1A}, 5-HTR₃, et 5-HTR₆ soit en activant les récepteurs 5-HTR_{2A} et 5-HT₄ (289).

On dénombre sept classes de récepteurs sérotoninergiques dont six sont couplés à une protéine G (5-HTR_{1,2,4-7}) et une forme un canal anionique (5-HTR₃).

Le tryptophane est transformé en 5-hydroxytryptophane (5-HTP) par la tryptophane hydroxylase. Le 5-HTP est ensuite transformé en sérotonine par l'action de la 5-hydroxytryptophane décarboxylase. La sérotonine est par la suite stockée dans des granules. Lors de l'arrivée d'un potentiel d'action, la sérotonine est sécrétée dans la fente synaptique où :

- soit elle est dégradée par la monoamine oxydase (MAO),
- soit elle se lie aux récepteurs sérotoninergiques présents à la surface de la synapse postsynaptique,
- soit elle se lie aux récepteurs sérotoninergiques présynaptiques,
- soit, enfin, elle est « capturée » par le transporteur de la sérotonine (SERT), protéine transmembranaire présente au niveau de la synapse présynaptique ou des plaquettes (figure 10).

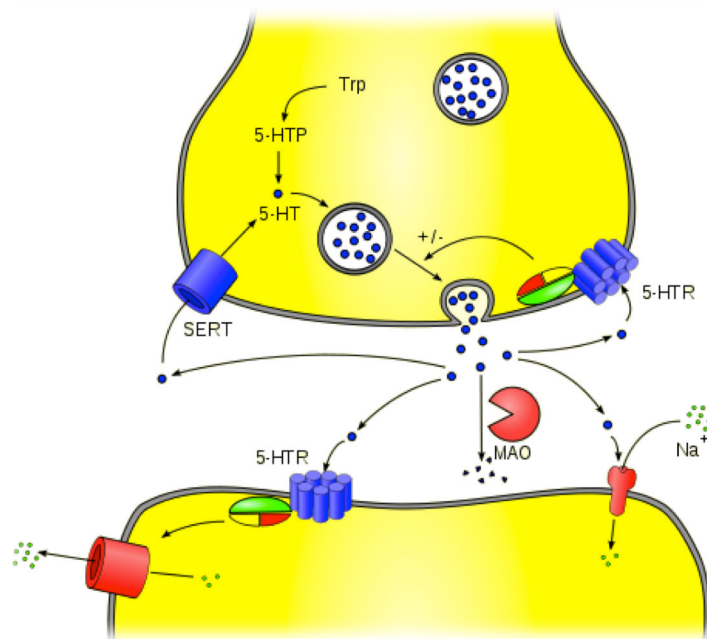


Figure 10. Métabolisme de la sérotonine

(Source: Wikipédia. http://commons.wikimedia.org/wiki/File:5-HT_Neuron.svg)

Des altérations du système sérotoninergique ont été impliquées dans plusieurs troubles comme l'anxiété (297), la dépression (298), la schizophrénie (299), l'autisme (300) et dans des pathologies neurodégénératives dont la maladie d'Alzheimer (289).

2.2.2.5.2 Le système sérotoninergique au cours du vieillissement (89)

Au cours du vieillissement, le système sérotoninergique subit des altérations conduisant à une diminution des concentrations de sérotonine aux niveaux cérébral et périphérique. Si le nombre de neurones ne semble pas se modifier avec l'âge, la majorité des études menées chez les rats âgés ont montré que la neurotransmission sérotoninergique était diminuée. Cependant, certaines études ne montrent aucun changement et d'autres montrent même une augmentation de la neurotransmission. Par ailleurs, les projections sérotoninergiques montrent des signes de dégénérescence chez les rats, notamment chez les rats très âgés. Avec l'âge, la densité des fibres neuronales diminuerait. Cette diminution serait générale incluant le néocortex, le *nucleus caudate*, le *putamen*, la moelle épinière et l'hippocampe. Cependant, le mécanisme expliquant cette diminution n'est pas clair mais elle pourrait être liée à la diminution de la signalisation des facteurs neurotrophiques dérivés du cerveau (BDNF). Par ailleurs, l'expression de la protéine SERT serait réduite empêchant donc la recapture de la sérotonine dans certaines régions cérébrales, suggérant que l'altération du système est différente selon les régions cérébrales. Concernant les récepteurs, l'expression des récepteurs 5-HT_{1A} et 5-HT_{2A} serait réduite dans certaines zones spécifiques du cerveau notamment dans les noyaux du raphé, les cortex temporal et frontal et l'hippocampe.

2.2.2.5.3 Le système sérotoninergique dans la maladie d'Alzheimer (289)

Les patients atteints de la MA connaissent une diminution de la neurotransmission de sérotonine aux niveaux central et périphérique. Les malades d'Alzheimer ont des taux réduits de sérotonine dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) et dans les plaquettes. Les études utilisant la TEP et l'IRM s'accordent sur le fait qu'il y ait une diminution du nombre des récepteurs sérotoninergiques dans le SNC. L'examen *post-mortem* des cerveaux atteints de la MA a révélé une diminution des concentrations extracellulaires de sérotonine et de son métabolite, l'acide 5-hydroxyindoleacétique (5-HIA), ainsi qu'une diminution de l'expression des récepteurs sérotoninergiques dans les différentes régions du cerveau, dont le néocortex et l'hippocampe. La neurotransmission sérotoninergique déficiente observée dans la MA est compatible avec la perte des neurones sérotoninergiques au niveau des noyaux du raphé et la perte des projections sérotoninergiques corticales qui y sont associées.

L'altération de la neurotransmission sérotoninergique dans la MA a été associée à un déclin cognitif plus rapide, aux symptômes comportementaux accompagnant la pathologie démentielle et à la

sévérité de la démence. L'altération de la neurotransmission sérotoninergique peut donc être responsable des anormalités cognitives et non cognitives associées à la MA.

Les traitements utilisant des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) augmentent la concentration de sérotonine dans le LCR et améliorent la fonction cognitive et plus particulièrement la mémoire, chez les patients atteints de démence de type Alzheimer. Les médicaments agissant sur les récepteurs sérotoninergiques spécifiques, en particulier 5-HT_{1A} et 5-HT_{2A}, ont également été proposés comme agents thérapeutiques pour améliorer la fonction cognitive dans la MA. En effet, il a été montré que la signalisation sérotoninergique était associée à une moindre accumulation de plaques amyloïdes chez les sujets cognitivement sains (301).

2.2.2.5.4 Autres mécanismes

Comme évoqué plus haut, les sujets présentant une personnalité dépendante sont caractérisés par des niveaux élevés de névrosisme (259). Ils sont donc davantage enclins à la détresse psychologique et à un stress chronique. Or, la détresse psychologique et le stress chronique ont été associés aux troubles cognitifs (234,236–238,240). Le mécanisme sous-tendant la relation entre le névrosisme et les troubles cognitifs pourrait faire intervenir l'axe HHS (selon le mécanisme décrit dans la partie précédente), le névrosisme ayant été associé à une réponse diminuée de l'axe après un stress (302). Par ailleurs, les sujets ayant un trouble de la personnalité dépendante sont davantage susceptibles de présenter une dépression (288). Or, la dépression est un facteur de risque de démence (137). Les sujets dépendants vivent plus souvent seuls (303) et les sujets vivant seuls sont également plus à risque de démence (129). Le trouble de la personnalité dépendante a été associé à un sentiment de solitude (304), qui a été, lui aussi, associé à la démence (131,132).

2.2.5 Conclusion

La personnalité peut être à la fois un facteur de risque des troubles cognitifs mais aussi en être un symptôme non cognitif. Cette association pourrait faire intervenir des processus neurobiologiques tels que l'axe du stress, le système sérotoninergique ou d'autres mécanismes. Les premières études sur le sujet montrent que le trouble de la personnalité dépendante semble être associé à la démence. Mais l'est-il au MCI ? Cette relation existe-t-elle dans d'autres contextes ? Notre travail permettra d'apporter des éléments de réponse.

Chapitre 3 – Facteurs nutritionnels et troubles cognitifs

En l'absence de traitements curatifs de la démence, notamment de la MA, la recherche occidentale s'est intéressée à trouver des voies de prévention des pathologies démentielles, plus particulièrement via la nutrition. La nutrition peut être définie simplement comme l'utilisation des aliments faite par les organismes vivants dans le but de vivre et de se maintenir en bonne santé. La nutrition englobe les processus d'ingestion et de digestion des aliments, l'absorption et la métabolisation des nutriments. La nutrition est impliquée dans la provision d'eau, de micronutriments, de macronutriments et d'énergie. Ces différents composants sont utilisés par le corps pour produire et maintenir les tissus et pour permettre un fonctionnement corporel optimal. Dans ce chapitre, nous allons aborder deux aspects nutritionnels : la dénutrition et la consommation alimentaire.

3.1 Dénutrition et troubles cognitifs

3.1.1 Définition et prévalence de la dénutrition

La dénutrition résulte d'un déficit énergétique prolongé entre les apports et les dépenses (figure 11). Trois processus peuvent conduire à un état dénutri : une diminution conséquente des apports alimentaires sans diminution des dépenses ; une augmentation des dépenses énergétiques sans augmentation des apports, le corps utilisant plus d'énergie qu'il en accumule ; ou une combinaison des deux processus précédents, cas le plus fréquent chez la personne âgée.

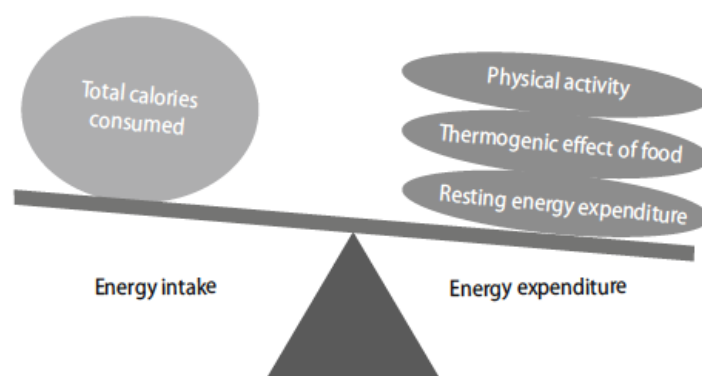


Figure 11. Schéma illustratif du mécanisme de perte de poids

(Tiré de Aziz et al., 2008)

La dénutrition chez la personne âgée est un problème nutritionnel qui touche une proportion non négligeable de la population puisqu'elle affecterait jusqu'à 10 % de la population vivant à domicile, 30% des personnes vivant en maisons de soin, et 70% des personnes hospitalisées (305). Dans les

études menées par le *10/66 Dementia Research Group* dans plusieurs pays à faible et moyen revenu (Chine, Inde, Amérique Latine et Nigéria), la dénutrition définie par un périmètre brachial $< 23,5$ cm touchait de 0,5% en Chine à 53,9% en zone rurale d'Inde de la population de 65 ans et plus (305). En Afrique, les quelques études menées chez les personnes âgées rapportent des prévalences de dénutrition, définie par un $IMC < 18,5 \text{ kg/m}^2$, de 20,8% au Botswana (306), de 25,8% au Gabon (307), de 26,4% en Afrique de l'Est (308), de 33,3% en zone rurale d'Ouganda (309), et de 36,1% chez les femmes pour 27,0% chez les hommes de zones rurales de Malawi (310). Une récente étude menée par notre équipe de recherche dans deux pays d'Afrique Centrale a montré une prévalence de dénutrition en population générale de 29,5% pour Bangui, capitale de la République Centrafricaine et de 9,5% à Brazzaville, capitale de la République du Congo (156).

3.1.2 Évaluation de la dénutrition

3.1.2.1 Évaluation anthropométrique

Variation du poids corporel

L'outil le plus simple pour détecter une dénutrition est l'évaluation de la variation du poids corporel sur une période de un à six mois. En général, une diminution de 5% du poids en un mois ou 10% en six mois est signe d'une dénutrition (311). Cependant, plusieurs études faisant le lien entre la perte de poids et les troubles cognitifs ont pris comme seuil une perte de poids involontaire de 4% sur une année (312–314). Wallace *et al.* ont en effet montré qu'une perte de poids involontaire de 4% sur une année chez les personnes âgées était cliniquement importante puisqu'au delà le risque de mortalité était augmenté (315). Cette mesure demande un suivi du sujet, faisable en clinique, mais difficile dans le cas d'études épidémiologiques en population. En effet, le sujet doit se remémorer son poids antérieur, ce qui peut être rendu difficile par la présence éventuelle de troubles cognitifs.

Indice de masse corporelle

L'indice de masse corporelle (IMC) est de loin l'indicateur le plus utilisé pour évaluer l'état nutritionnel des individus quel que soit leur âge. L'IMC se calcule en divisant le poids (kg) par la taille (m) au carré. Chez le sujet âgé, la mesure de la taille peut être rendue difficile si le sujet n'est pas capable de se tenir debout. Dans ces cas-là, il est possible d'estimer la taille soit par la hauteur talon-genou, soit par la mesure de l'écartement des bras (316), des formules permettant d'estimer la taille.

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit la dénutrition par un $IMC < 18,5 \text{ kg/m}^2$ et distingue différents stades de sévérité (316) :

- 17,0-18,4 kg/m² : Dénutrition de stade I
- 16,0-16,9 kg/m²: Dénutrition de stade II
- < 16,0 kg/m²: Dénutrition de stade III

L'IMC est recommandé par l'OMS mais son interprétation chez le sujet âgé peut porter à discussion car, avec l'âge, la taille diminue et la composition corporelle se modifie. Par ailleurs, l'IMC ne permet pas de distinguer les différents compartiments corporels. De plus, le seuil de 18,5 kg/m² semble ne pas être adapté pour les personnes âgées. Certains utilisent un seuil de 20 kg/m² pour définir les personnes à risque de dénutrition (317) mais chez la personne âgée de 75 ans et plus un seuil inférieur à 23,5 kg/m² serait davantage à risque de mortalité (318). En France, la Haute Autorité de Santé recommande un seuil de 21 kg/m² en dessous duquel un sujet âgé est identifié comme dénutri (319).

Périmètre brachial

La dénutrition peut être évaluée par la mesure du périmètre brachial à mi-distance entre l'acromion et l'olécrane. L'OMS recommande une valeur inférieure à 24 cm pour définir une dénutrition chez le sujet adulte mais ne recommande pas de seuil spécifique pour les personnes âgées. Certaines études utilisent le seuil de 21 cm (320), comme suggéré par le *Mini-Nutritional Assessment* (MNA) (321) ; d'autres utilisent un seuil de 23,5 cm (305).

Plis cutanés

Rarement utilisée seule, l'épaisseur des plis cutanés est un indicateur de la masse grasse. Elle représente l'épaisseur du tissu adipeux sous-cutané qui reflèterait le tissu adipeux corporel total. La mesure peut se faire en quatre endroits différents : le triceps (pli tricipital), le biceps (pli bicipital), sous l'omoplate (pli sous-scapulaire) et au dessus de la hanche (pli supra-iliaque).

Circonférence musculaire brachiale

La circonférence musculaire brachiale (CMB) est un indicateur de la masse maigre. Elle est obtenue par la formule suivante :

$$\text{CMB (cm)} = \text{Périmètre brachial (cm)} - \pi * \text{Épaisseur du pli tricipital (cm)} \quad (322).$$

Un CMB < 5^{ème} percentile d'une distribution de référence est un marqueur de dénutrition (316).

3.1.2.2 Évaluation par impédancemétrie

L'impédancemétrie bioélectrique est une technique non invasive permettant d'évaluer la composition corporelle de façon indirecte, simple et indolore. Le principe repose sur la différence de résistances des différents tissus corporels soumis à un courant électrique alternatif. La masse maigre, composée essentiellement de liquides et d'électrolytes, offre peu de résistance au courant contrairement à la peau, les os et la graisse. L'impédancemétrie permet d'évaluer la quantité de masse maigre, de masse grasse mais aussi de déterminer le volume d'eau corporelle totale ainsi que de l'eau intra- et extracellulaire (323).

3.1.2.3 Évaluation par absorptiométrie biphotonique

L'absorptiométrie biphotonique compare l'absorption par le corps des rayons X à double énergie à celle de compartiments témoins de composition connue. Elle permet de mesurer la masse maigre, la masse grasse ainsi que la masse minérale mais elle ne permet pas de mesurer l'hydratation.

3.1.2.4 Évaluation biologique

L'albuminémie reflète le métabolisme protéique. C'est le marqueur biologique le plus utilisé pour évaluer l'état nutritionnel d'un sujet. Cependant, ce n'est pas un bon marqueur nutritionnel puisque l'albumine plasmatique diminue dans les situations inflammatoires (infection, intervention chirurgicale et cancer) (311). De plus, la demi-vie de l'albumine est longue pouvant atteindre 20 jours, ce qui en fait un mauvais indicateur de suivi de l'état nutritionnel à court terme.

3.1.2.5 Évaluation par questionnaire

Plusieurs instruments de dépistage ou d'évaluation nutritionnelle ont été développés. Dans leur revue, Green et Watson ont identifié 71 outils dont 21 étaient spécialement conçus pour une utilisation chez les personnes âgées (324). Ce sont des questionnaires dans lesquels chaque question examine un facteur de risque de dénutrition connu (324). Un score est ensuite calculé et un ou des seuils est/sont établi/s pour identifier les sujets à risque de dénutrition. Le but de ces questionnaires est d'évaluer les sujets à risque de dénutrition de façon rapide, non invasive et simple. La plupart ont été conçus pour une utilisation hospitalière mais certains d'entre eux sont également utilisés dans les études épidémiologiques. Le plus connu d'entre eux est le *Mini-Nutritional Assessment* (MNA). Il s'agit d'un outil de dépistage nutritionnel pour les sujets âgés hospitalisés, institutionnalisés ou vivant à domicile (321). Le MNA contient 18 items spécifiques à la population gériatrique interrogeant sur les habitudes alimentaires, l'état de santé objectif et subjectif, la qualité de vie, la dépendance, la mobilité et la cognition (figure 12). Le MNA est complété en 10 à 15 minutes mais dans certaines

circonstances, une évaluation plus rapide est nécessaire. Une version courte du MNA a donc été développée et compte six questions. Cette version courte permet de détecter les sujets à risque de dénutrition et dans ce cas la version complète du MNA est passée.

D'autres questionnaires existent. Le *Malnutrition Universal Screening Tool* (MUST) a été développé par l'Association britannique de nutrition parentérale et entérale (*British Association for Parenteral and Enteral Nutrition*, BAPEN) pour identifier les adultes en insuffisance pondérale et à risque de dénutrition ainsi que les adultes obèses (www.bapen.org.uk). Cet outil peut être utilisé à l'hôpital, dans des consultations externes, des cabinets de médecine générale, en communauté ou dans des maisons de santé. La procédure de dépistage compte cinq étapes :

- Étapes 1 et 2 : Obtenir les mesures de l'état nutritionnel (taille, poids, IMC, perte de poids non intentionnelle récente)
- Étape 3 : Envisager l'effet d'une maladie aiguë
- Étape 4 : Déterminer le score de risque global ou la catégorie en termes de dénutrition.
- Étape 5 : Prise en charge de la dénutrition

Le descriptif complet de l'outil est disponible en suivant ce lien :

<http://www.bapen.org.uk/images/pdfs/must/french/must-exp-bk.pdf>.

Le *Nutrition Screening Initiative Checklist* est un outil contenant 14 items, développé par le *Nutrition Screening Initiative* en 1993 pour dépister les sujets âgés à risque nutritionnel (325). Le *Subjective Global Assessment* est un autre outil prévu pour une utilisation hospitalière (326).

Nom:		Prénom:		
Sexe:	Age:	Poids, kg:	Taille, cm:	Date:

Répondez à la première partie du questionnaire en indiquant le score approprié pour chaque question. Additionnez les points de la partie Dépistage, si le résultat est égal à 11 ou inférieur, complétez le questionnaire pour obtenir l'appréciation précise de l'état nutritionnel.

Dépistage	
A Le patient présente-t-il une perte d'appétit? A-t-il mangé moins ces 3 derniers mois par manque d'appétit, problèmes digestifs, difficultés de mastication ou de déglutition? 0 = sévère baisse de l'alimentation 1 = légère baisse de l'alimentation 2 = pas de baisse de l'alimentation	☐
B Perte récente de poids (<3 mois) 0 = perte de poids > 3 kg 1 = ne sait pas 2 = perte de poids entre 1 et 3 kg 3 = pas de perte de poids	☐
C Motricité 0 = du lit au fauteuil 1 = autonome à l'intérieur 2 = sort du domicile	☐
D Maladie aiguë ou stress psychologique lors des 3 derniers mois? 0 = oui 2 = non	☐
E Problèmes neuropsychologiques 0 = démence ou dépression sévère 1 = démence modérée 2 = pas de problème psychologique	☐
F Indice de masse corporelle (IMC = poids / (taille)² en kg/m²) 0 = IMC < 19 1 = 19 ≤ IMC < 21 2 = 21 ≤ IMC < 23 3 = IMC ≥ 23	☐
Score de dépistage (sous-total max. 14 points) 12-14 points: état nutritionnel normal 8-11 points: risque de malnutrition 0-7 points: malnutrition avérée Pour une évaluation approfondie, passez aux questions G-R	
Evaluation globale	
G Le patient vit-il de façon indépendante à domicile? 1 = oui 0 = non	☐
H Prend plus de 3 médicaments par jour? 0 = oui 1 = non	☐
I Escarres ou plaies cutanées? 0 = oui 1 = non	☐
J Combien de véritables repas le patient prend-il par jour? 0 = 1 repas 1 = 2 repas 2 = 3 repas	☐
K Consomme-t-il? • Une fois par jour au moins des produits laitiers? oui ☐ non ☐ • Une ou deux fois par semaine des oeufs ou des légumineuses oui ☐ non ☐ • Chaque jour de la viande Du poisson ou de volaille . oui ☐ non ☐ 0.0 = si 0 ou 1 oui 0.5 = si 2 oui 1.0 = si 3 oui	☐ . ☐
L Consomme-t-il deux fois par jour au moins des fruits ou des légumes? 0 = non 1 = oui	☐
M Combien de boissons consomme-t-il par jour? (eau, jus, café, thé, lait...) 0.0 = moins de 3 verres 0.5 = de 3 à 5 verres 1.0 = plus de 5 verres	☐ . ☐
N Manière de se nourrir 0 = nécessite une assistance 1 = se nourrit seul avec difficulté 2 = se nourrit seul sans difficulté	☐
O Le patient se considère-t-il bien nourri? (problèmes nutritionnels) 0 = malnutrition sévère 1 = ne sait pas ou malnutrition modérée 2 = pas de problème de nutrition	☐
P Le patient se sent-il en meilleure ou en moins bonne santé que la plupart des personnes de son âge? 0.0 = moins bonne 0.5 = ne sait pas 1.0 = aussi bonne 2.0 = meilleure	☐ . ☐
Q Circonférence brachiale (CB en cm) 0.0 = CB < 21 0.5 = CB ≤ 21 ≤ 22 1.0 = CB > 22	☐ . ☐
R Circonférence du mollet (CM en cm) 0 = CM < 31 1 = CM ≥ 31	☐
Evaluation globale (max. 16 points) ☐ ☐ ☐	
Score de dépistage ☐ ☐ ☐	
Score total (max. 30 points) ☐ ☐ ☐	
Appréciation de l'état nutritionnel de 24 à 30 points ☐ état nutritionnel normal de 17 à 23,5 points ☐ risque de malnutrition moins de 17 points ☐ mauvais état nutritionnel	

Ref. Vellas B, Villars H, Abellan G, et al. Overview of the MNA® - Its History and Challenges. J Nutr Health Aging 2006;10:456-465.
 Rubenstein LZ, Harker JO, Salva A, Guigoz Y, Vellas B. Screening for Undernutrition in Geriatric Practice: Developing the Short-Form Mini Nutritional Assessment (MNA-SF). J. Gerontol 2001;56A: M366-377.
 Guigoz Y. The Mini-Nutritional Assessment (MNA®) Review of the Literature - What does it tell us? J Nutr Health Aging 2006; 10:466-487.
 © Société des Produits Nestlé, S.A., Vevey, Switzerland, Trademark Owners © Nestlé, 1994, Revision 2006. N67200 12/99 10M
 Pour plus d'information: www.mna-slides.com

Figure 12. Mini-Nutritional Assessment

3.1.3 Causes de la dénutrition

Nous avons vu plus haut que la dénutrition résulte d'un déséquilibre prolongé de la balance énergétique entre les apports et/ou les dépenses. Les dépenses énergétiques sont déterminées par le métabolisme de base, la thermogenèse alimentaire, la thermorégulation et le niveau d'activité physique. Au travers d'un processus connu comme l'homéostasie énergétique, le système nerveux central adapte la prise alimentaire selon les changements en besoin d'énergie, et ainsi promeut la stabilité du poids corporel au cours du temps.

Les causes de la dénutrition dans le cas de la démence sont multiples et peuvent être divisées en deux groupes : celles qui limitent la prise alimentaire et celles qui augmentent la dépense énergétique. Une revue complète des mécanismes de perte de poids a été proposée par Aziz *et al.* en 2008 (327). Ces mécanismes sont résumés dans le tableau 23. Ces mécanismes n'apparaissent pas en même temps mais en fonction de la progression du syndrome démentiel (328). Dans les stades précoces, la perte de poids serait due à un état hypermétabolique et/ou à une augmentation du niveau d'activité physique liée aux troubles moteurs, une tendance à l'agitation et à l'agression (328). Aux stades plus avancés, la perte de poids serait davantage liée à une diminution de la prise alimentaire du fait d'oubli de se nourrir, d'une diminution de l'appétit liée aux modifications cérébrales engendrées par la démence, à des maladies chroniques concomitantes, à la dépression ou aux médicaments ayant un effet satiétogène (328).

Tableau 23. Causes de la perte de poids chez la personne âgée démente

(Tiré et adapté de Aziz et al, 2008 (327))

Facteurs influençant la prise alimentaire	Exemples
Troubles cognitifs	Oubli de manger Difficultés à faire les courses et à préparer les repas Ne peut pas communiquer son désir de manger
Troubles comportementaux et psychiatriques	Dépression La peur de manger La confusion Le refus de manger
Troubles moteurs	Vagabondage/faire les 100 pas Dysphagie
Altération des fonctions sensorielles	Altération du goût et de l'odorat Diminution de la vision, de l'ouïe et du toucher
Problèmes buccodentaires	Présence de caries Pauvre hygiène buccale
Facteurs sociaux et l'âge	La solitude, l'isolement La pauvreté et faible statut socio-économique
Diminution de l'activité physique	Appétit diminué Atrophie musculaire
Pathologie des centres nerveux gérant l'homéostasie énergétique	Atteinte de l'hypothalamus, cortex médio-temporal, les circuits de la récompense
Anormalités endocriniennes et métaboliques	Diminution des stimulants métaboliques et endocriniens de la prise alimentaire
Anomalies immunitaires	Anorexie liée à l'augmentation d'Il-1, Il-6 et TNF- α
Effets indésirables des médicaments	Nausée, bouche sèche, altération de l'odorat et du goût, diminution de l'appétit, dysphagie, dysfonctionnement intestinal, ...
Facteurs influençant l'absorption énergétique	
Effets indésirables des médicaments	Diarrhée, vomissement, dysfonctionnement gastro-intestinal
Facteurs influençant la dépense énergétique	
Troubles moteurs	Vagabondage/ Fait les 100 pas
Pathologie des centres nerveux gérant l'homéostasie énergétique	État hypermétabolique liée à l'atteinte de l'hypothalamus, du cortex médio-temporal
Anormalités endocriniennes et métaboliques	Modifications de l'ACTH, du cortisol, de l'hormone de croissance, de la prolactine, de la TSH, T3, T4, testostérone, estrogènes Intolérance au glucose Génotype APOE
Anomalies immunitaires	L'augmentation de l'Il-1, Il-6 et TNF- α favorise le catabolisme
Effets indésirables des médicaments	Dyskinésie, lipolyse

3.1.4 Conséquences de la dénutrition

La perte de poids chez la personne âgée, augmentant le risque de dénutrition, a été associée à une augmentation de la morbidité, de la mortalité et à une aggravation du pronostic de plusieurs maladies chroniques.

Chez la personne démente en particulier, la dénutrition a été associée à une diminution de la qualité de vie (335), à une diminution des capacités fonctionnelles (329,330), à l'institutionnalisation (331,332), au déclin cognitif (313,330,333,334) et à la mortalité (333,335,336). Par ailleurs, la perte de poids prédisait une progression clinique vers la démence plus rapide chez les sujets aMCI (314).

3.1.5 Perte de poids, dénutrition et troubles cognitifs

En 1906, Alois Alzheimer avait remarqué que les patients atteints de ce que l'on appellerait plus tard la maladie d'Alzheimer perdaient du poids lentement et régulièrement. Cependant, la perte de poids qui accompagne la maladie d'Alzheimer a longtemps été négligée (337). Ce n'est qu'à la fin des années 80 et au début des années 90 que les chercheurs se sont intéressés à la différence de corpulence observée en clinique entre les personnes atteintes de la MA et les personnes indemnes. Les études transversales (338) et longitudinales (339) ont confirmé ce fait. Déjà, les chercheurs avaient noté que la différence de poids apparaissait très tôt au cours du syndrome démentiel (339). Dans ces premières études, la différence de corpulence n'était liée à ni une différence de niveau d'activité physique (338) ni à une différence de quantité énergétique totale ingérée (338,340). Cependant, un IMC faible était associé négativement aux *Instrumental Activities of Daily Living* (339). Certaines études ont montré l'effet négatif de l'hospitalisation sur la perte de poids (340) alors que d'autres n'ont pas trouvé d'effet de l'institutionnalisation sur celle-ci (338). La perte de poids ne serait pas liée non plus à la pathologie elle-même, les personnes démentes vivant chez elles présentaient un poids plus élevé et des plis cutanés plus épais que les personnes hospitalisées atteintes de la MA (340).

L'*International Academy on Nutrition and Aging* (IANA) a publié en 2007 une revue des études prospectives analysant la relation entre la perte de poids et la MA (337). Les données épidémiologiques ont confirmé que la perte de poids affectait aussi les personnes dès les stades précoces de la maladie (337). White *et al.* ont suivi pendant plus de deux ans 362 personnes atteintes d'une forme légère à modérée de la MA et 317 témoins indemnes (341). Le poids était mesuré annuellement. Les résultats ont montré que la MA était le seul facteur qui prédisait la perte de poids dans cette population. Ces résultats ont été confirmés plus tard par une autre étude (342). D'autres

études ont montré que la perte de poids prédisait la survenue de la MA (337). L'étude de Barrett-Connor *et al.* publiée en 1996 est la première à avoir suggéré que la perte de poids pouvait précéder le diagnostic de la maladie (343). Les auteurs de cette étude ont suivi pendant 20 ans 299 personnes vivant à domicile. Leur poids a été mesuré à l'inclusion entre 1972-1974 puis en 1984-1987 et 1990-1993. Environ 50% des sujets qui ont développé une MA avaient perdu en moyenne 5 kg depuis l'inclusion, alors que seulement 25% des sujets sans trouble avaient perdu du poids. Une autre étude s'est intéressée à la relation entre l'IMC et le risque de démence d'après les données de la cohorte française PAQUID (344). Un total de 3 646 sujets âgés de 65 ans et plus indemnes de trouble cognitif à l'inclusion a été suivi pendant huit ans. Les résultats de cette étude ont montré que les sujets qui avaient un IMC inférieur à 21 kg/m² présentaient un risque plus important de développer une démence pendant le suivi que ceux ayant un IMC compris entre 23 et 26 kg/m² mais cette relation n'était plus significative une fois que les sujets ayant développé une démence dans les trois ans suivant l'inclusion avaient été exclus. Ces résultats suggèrent donc qu'un faible IMC serait un signe précoce de démence plutôt qu'un facteur de risque. Buchman *et al.* ont suivi 918 hommes du clergé indemnes de trouble cognitif à l'inclusion pendant une durée moyenne de 5,5 ans (345). La diminution de l'IMC était associée à un risque plus élevé de MA. Selon les auteurs, cette perte de poids refléterait les processus pathologiques sous-tendant la maladie. Dans une étude issue de la cohorte *Honolulu-Asia Aging Study*, 1 890 hommes japonais-américains nés entre 1900 et 1919 ont été suivis pendant 32 ans et pesés à six reprises entre 1965 et 1999 (346). Le poids à l'inclusion et la variation du poids n'étaient pas différents les 26 premières années du suivi. En revanche, les deux groupes se distinguaient les six dernières années du suivi par une perte de poids significativement plus importante chez les sujets ayant développé une démence (3,5 kg) que chez ceux restés indemnes (1,3 kg). La perte de poids débiterait alors avant la survenue des symptômes cognitifs et pourrait donc être un symptôme précoce de la démence.

Depuis la revue de la littérature de l'IANA, d'autres études ont été publiées. Johnson *et al.* ont suivi pendant six ans 449 sujets âgés de 65 ans et plus (347). Tous les sujets ont perdu du poids au cours du suivi mais la perte s'accélérait une année avant le diagnostic de démence alors que la perte restait stable chez les sujets restés indemnes au cours du suivi. Shatenstein *et al.* ont suivi pendant une année 36 sujets atteints d'une forme légère de la MA et 58 témoins (348). Les patients âgés de 70 ans et plus atteints de MA étaient plus à risque de dénutrition évaluée par le *Elderly Nutrition Screening Tool* que les témoins. Knopman *et al.* ont étudié la relation entre la perte de poids et le risque de démence chez 481 sujets déments et 481 sujets non déments grâce à une étude cas-témoin rétrospective avec recueil du poids sur plus de 30 ans (349). Les cas et les témoins ne différaient pas

quant à leurs poids mesurés plus de 20 ans avant l'apparition des symptômes. Les résultats ont montré que seules les femmes présentaient une perte de poids significativement plus importante que les témoins au cours des 10 années précédant l'apparition des symptômes. Chez les hommes, les cas et les témoins ne différaient pas. Guérin *et al.* ont suivi 395 sujets atteints de la MA de la cohorte ELSA (Étude Longitudinale du suivi de la Maladie d'Alzheimer) pendant 2,5 ans en moyenne avec une évaluation du poids tous les six mois (336). Cette étude a révélé quatre facteurs associés à la perte de poids : un poids élevé à l'inclusion, un indice pronostique inflammatoire et nutritionnel élevé ainsi qu'un score élevé à *Cohen-Mansfield agitation inventory*, reflétant les symptômes comportementaux et psychologiques de la démence. La prise d'inhibiteur de la cholinestérase semblait protéger contre la perte de poids. Par ailleurs, une perte de poids rapide augmentait le risque de décès dans les six mois. Laitala *et al.* se sont intéressés à la relation entre la variation de l'IMC sur une période de six ans pendant la vie adulte des sujets et les performances cognitives évaluées à l'aide du TELE et du TICS 20 années plus tard à partir de la cohorte *Finnish Twin Cohort Study* (350). Selon cette étude, une diminution du poids de 2 kg/m^2 pendant la vie adulte était associée à une diminution de 1,30 unités du score cognitif à un âge avancé. Par ailleurs, les sujets ayant pris $1,7 \text{ kg/m}^2$ pendant la même période avaient également un score cognitif plus faible que les sujets sans variation de poids. Dans une autre étude longitudinale, Hansen *et al.* ont suivi pendant une année 268 sujets atteints de la MA (312). Les auteurs ont montré que l'augmentation d'une unité de l'IMC à l'inclusion augmentait le risque de perte de poids rapide ($\geq 4\%$ en 1 an) de 9%. Les femmes auraient tendance par ailleurs à perdre plus de poids que les hommes. Le fait de vivre seul ou non influencerait le risque de perdre du poids et ce, différemment selon le sexe. Le fait de ne pas vivre seul protégerait les hommes contre la perte de poids mais augmenterait le risque chez les femmes. Soto *et al.* ont suivi pendant au maximum trois ans 414 sujets atteints probablement de la MA. Ils ont montré que la perte de poids était associée à un déclin cognitif plus rapide (313). Besser *et al.* ont montré une progression clinique de la maladie sur une année de suivi chez les sujets qui ont perdu au moins 4% de leur poids corporel au cours du suivi (314). Très récemment, une étude cas-témoin avec recueil rétrospectif des données n'a pas montré de différence anthropométrique entre 79 cas de MA de forme très légère et 93 témoins (351). Les cas avaient des scores de MNA légèrement plus faibles que les témoins mais les cas n'étaient pas plus à risque de dénutrition que les témoins. En revanche, les auteurs ont noté des différences sur le plan du statut en nutriments.

Les études mentionnées jusqu'ici ont été menées dans des pays occidentaux et industrialisés. La littérature sur la relation entre la dénutrition ou la perte de poids et la démence est encore rare dans les pays à faible et moyen revenus. Dans une étude transversale multicentrique menée dans sept pays

(Chine, Cuba, Mexique, Venezuela, Pérou, République Dominicaine et Inde), la dénutrition, définie par un périmètre brachial inférieur à 21 cm, a été associée à une probabilité plus élevée de démence chez les personnes de 65 ans et plus et sa prévalence augmentait avec la sévérité de la démence (320). À partir de la même population, Taylor *et al.* ont montré que la démence et sa gravité étaient associées à la fois à un petit périmètre brachial, utilisé comme proxy de la masse maigre, et à un petit tour de taille, marqueur de masse grasse (352). En outre, Albanese *et al.* ont montré que le diagnostic de démence était indépendamment associé à la perte de poids rapportée par les personnes âgées et l'association était renforcée par la sévérité du syndrome démentiel (353). Une étude cas-témoins chinoise menée chez des sujets âgés de 55 ou plus a montré que la diminution de l'IMC et du tour de taille était associée au MCI amnésique et à la MA (354).

Sur le continent africain, une étude multicentrique transversale menée en Afrique Centrale (156) ainsi qu'une étude réalisée au Nigéria (24) ont observé qu'un $IMC < 18,5 \text{ kg/m}^2$ était positivement associé à la démence. Une étude longitudinale menée également au Nigéria a révélé que la diminution de l'IMC augmentait les risques de MCI et de démence après 10 années de suivi (160). Une récente étude égyptienne a montré que les personnes MCI étaient plus à risque de dénutrition, évaluée par le MNA, que les personnes exemptes de trouble cognitif (158).

3.1.5 Conclusion

En résumé, la perte de poids est une caractéristique de la pathologie démentielle. D'après les données revues dans cette partie, la perte de poids serait une conséquence plutôt qu'une cause de démence. La perte de poids débiterait très précocement, dix années avant l'apparition des signes cliniques de la démence. Dépister cette perte de poids involontaire pourrait être un moyen facile et peu onéreux pour dépister les sujets à risque de développer des troubles cognitifs dans les quelques années qui suivent et permettre ainsi leur prise en charge précoce.

3.2 Consommation alimentaire et troubles cognitifs

3.2.1 Évaluation de la consommation alimentaire

L'intérêt pour le rôle de l'alimentation dans la survenue des troubles cognitifs est récent et grandissant. L'évaluation précise de la consommation alimentaire des personnes, notamment âgées présente un intérêt autant clinique qu'épidémiologique (355). Les objectifs de l'évaluation de la consommation alimentaire sont multiples (355). Concernant la recherche sur les troubles cognitifs, les objectifs sont d'identifier des nutriments ou des profils alimentaires qui seraient protecteurs ou au contraire délétères pour les fonctions cognitives mais aussi de documenter l'effet d'intervention alimentaire. Cette évaluation peut être réalisée à l'aide de deux méthodes : d'une part, l'évaluation par questionnaire qui va interroger les habitudes alimentaires vis-à-vis d'un nutriment en particulier ou alors plus globalement et d'autre part, l'évaluation à l'aide de biomarqueurs.

3.2.1.1 Évaluation par questionnaire

On peut distinguer deux types de méthode par questionnaire : les méthodes prospectives et les méthodes rétrospectives.

3.2.1.1.1 Les méthodes prospectives

L'enregistrement alimentaire

Le participant enregistre les aliments et les boissons consommés ainsi que les quantités consommées en pesant les aliments, en estimant la quantité à l'aide d'ustensiles de cuisine (cuillères, bols, ...) ou encore en utilisant des photographies présentant différentes portions/tailles de plats (356). En général, un enregistrement sur trois jours, sélectionnés aléatoirement pour couvrir les variations saisonnières ainsi que celles liées au jour de la semaine, est recommandé pour obtenir des informations sur la consommation moyenne d'aliments. Les participants doivent être préalablement formés à tous les aspects du recueil de données. Cette méthode est assez précise du fait qu'elle ne fait pas appel à la mémoire des participants. Son application est relativement simple mais cette méthode requiert des professionnels bien entraînés pour vérifier la complétude et l'exactitude de l'enregistrement (356). Cette méthode a un certain nombre d'inconvénients. Elle requiert une bonne coopération de la part du participant qui devra être motivé et surtout lettré. Elle demande un grand investissement de la part du participant et les habitudes alimentaires peuvent être influencées ou modifiées par le processus d'enregistrement. La fiabilité des enregistrements diminue avec le temps et de plus si le participant n'enregistre pas son repas immédiatement après avoir mangé, le nombre d'omissions augmente (356)

3.2.1.1.2 Les méthodes rétrospectives

Le rappel des 24 heures

Le rappel des 24 heures est un interrogatoire détaillé de tous les aliments et de toutes les boissons consommés au cours des dernières 24 heures (soit à compter du dernier repas pris, soit au cours de la journée précédente, de minuit à minuit). Dans la plupart des cas, l'enquêté est le participant à l'étude mais dans certaines conditions, chez le jeune enfant ou la personne handicapée ou âgée, l'enquêté peut être un parent ou un proche (357). La méthode est dépendante des enquêteurs qui devront être bien formés à l'identification des aliments et des repas disponibles, aux pratiques de préparation généralement utilisées dans certaines régions ou dans certains groupes ethniques (356). Les enquêteurs doivent être coutumiers des habitudes alimentaires pour obtenir des réponses complètes et détaillées et pour contrôler l'exactitude des réponses (356). Du fait de la variabilité intra-individuelle, un seul rappel des 24 heures ne permet pas de connaître la consommation individuelle habituelle mais il peut caractériser la consommation moyenne d'un groupe ou d'une population. Les principaux avantages de cette méthode sont que le contact avec l'enquêteur contribue à la fiabilité des données collectées ; cette méthode est applicable à différents types de population ; elle n'exige pas que les participants soient lettrés ; et elle demande un faible investissement de leur part. Par ailleurs, le temps d'administration est relativement court et la méthode n'influe pas sur le comportement alimentaire. En revanche, étant donné qu'il s'agit d'une méthode rétrospective, elle fait appel à la mémoire. La taille des portions est difficilement estimable de façon précise et la méthode requiert des enquêteurs bien entraînés. Le régime alimentaire individuel variant de jour en jour, cette méthode ne permet pas d'analyser l'association entre la consommation de nutriments et les marqueurs biochimiques de réserve ou d'autres paramètres de santé (356).

Les questionnaires de fréquence alimentaire (QFA)

Cade *et al.* ont proposé une revue des questionnaires de fréquences alimentaires (358). Les QFA sont des questionnaires présentant aux participants une liste d'aliments pour les questionner sur la fréquence de consommation (par jour, semaine, mois, ...) voire aussi sur la taille de la portion de chacun des aliments listés (QFA semi-quantitatifs) (356,358). Les aliments listés sont choisis dans un objectif précis. Un certain nombre de QFA sont des adaptations des QFA développés par Block *et al.* (NCI/Block Health Habits and History Questionnaire) ou par Willette *et al.* (The Harvard Semiquantitative Food Frequency Questionnaire) (359). Les QFA ne sont pas adaptés dans plusieurs cas : dans celui des études portant sur un faible nombre de sujets ; dans le cas de la surveillance et du suivi précis de la consommation alimentaire ; et dans le cas de la nécessité de mesures précises de la

consommation alimentaire (358). Il est difficile de développer une liste exhaustive incluant suffisamment d'items (mais pas trop) pour que les sujets ayant des habitudes alimentaires différentes puissent trouver leur réponse (356). Selon la revue de Cade *et al.*, le nombre d'aliments listés dans les QFA recensés variait de 5 à 350 avec un nombre médian de 79 (358). Le nombre d'items dépend de l'objectif de l'étude : veut-on évaluer l'ensemble du régime alimentaire ? dans ce cas, le questionnaire sera long. Ou alors est-on intéressé par un nutriment en particulier ? dans ce cas, le QFA sera relativement court (356,358). L'avantage des QFA est de permettre d'estimer les aliments (sélectionnés) habituellement consommés. Les QFA peuvent ainsi être utilisés pour classer les individus selon leur consommation alimentaire et ainsi il sera possible de comparer les grands consommateurs aux petits consommateurs (356). Les QFA peuvent être auto-administrés et éventuellement vérifiés par un enquêteur. Ils demandent donc peu de temps de passation. Cette méthode est simple, peu coûteuse, n'influe pas sur les habitudes alimentaires du participant et l'investissement de ce dernier est faible. Les QFA sont adaptés pour des études portant sur de larges populations. En revanche, ils font appel à la mémoire et la consommation actuelle peut influencer le souvenir de la consommation passée. La période de rappel peut être imprécise et des calculs complexes sont requis pour estimer les fréquences de consommation. La quantification de la prise alimentaire peut être imprécise du fait du défaut de mémorisation des quantités ingérées, des possibilités limitées de spécifier les aliments et du regroupement de types d'aliments (356).

L'histoire alimentaire

En 1947, Burke avait proposé d'évaluer les habitudes alimentaires des sujets à l'aide d'une combinaison des trois méthodes précédemment citées (356). Ainsi, les forces et les faiblesses de chacune des méthodes étaient partiellement équilibrées. Cette méthode requiert un personnel bien formé, beaucoup de travail et de temps et un investissement important de la part des participants. Aujourd'hui, il existe de nombreuses variantes et souvent l'enregistrement sur les trois derniers jours est abandonné. Il est demandé aux participants de se rappeler de leur consommation alimentaire au cours du mois précédent, des derniers mois voire de l'année passée.

3.2.1.1.3 Évaluation alimentaire chez la personne âgée

Van Staveren *et al.* signalaient, il y a 20 ans, que l'évaluation alimentaire des sujets âgés requerrait une attention particulière et nécessitait des approches spécifiques du fait de la diminution des fonctions, des incapacités ou des problèmes de santé pouvant altérer la capacité de rappel et d'enregistrement des prises alimentaires (360). La consommation alimentaire est influencée par un certain nombre de facteurs. Chez les personnes âgées, la perte d'appétit, l'altération des perceptions

sensorielles, la modification des habitudes alimentaires, les capacités physiques et mentales qui peuvent limiter l'accès aux aliments (aller en course, se préparer à manger...), les difficultés de mastication et de déglutition, l'humeur, l'état de santé, les médicaments, les conditions socio-économiques, le soutien social..., tous ces facteurs peuvent modifier leur consommation alimentaire (355).

Dans les études épidémiologiques, les outils inventoriés plus haut sont utilisés comme ils le sont chez les sujets plus jeunes (355). Il s'avère que, dans le cas où le sujet âgé est indépendant et n'a pas de problème de santé, les méthodes précédentes sont valides. Cependant, elles peuvent être trop longues et stressantes pour la majorité des personnes âgées. Il y a donc un risque non négligeable que les sujets ne participent pas aux enquêtes, engendrant donc un biais de sélection ainsi que des résultats incomplets et non fiables chez les répondants. Chez les sujets présentant des troubles cognitifs, les méthodes habituelles d'évaluation sont difficilement utilisables du fait de l'altération des fonctions mnésiques. Volkert et Schrader recommandent donc de limiter la longueur des questionnaires et des entretiens, voire de les faire passer en plusieurs fois, d'impliquer les proches pour assister les personnes âgées ou répondre aux questions, d'avoir recours à des enquêteurs spécifiquement formés et de considérer un temps de recueil de données plus long exigeant davantage d'efforts (355).

3.2.1.2 Évaluation biologique

Un des inconvénients de l'approche par questionnaire est la variation des concentrations des composants alimentaires à l'intérieur même des aliments (361). Habituellement, la conversion se fait à l'aide de tables de nutriments qui fournissent des concentrations moyennes dans un aliment (361). Un autre inconvénient est que la prise alimentaire ne reflète pas directement la dose réellement utilisée par l'organisme puisque les méthodes par questionnaire ne tiennent pas compte de la biodisponibilité des nutriments pouvant différer d'un sujet à un autre du fait des prédispositions génétiques et de l'influence d'autres composés alimentaires (361). L'avantage des biomarqueurs alimentaires est leur capacité à évaluer les expositions alimentaires de manière objective (362).

Habituellement, les composés des aliments (et leurs métabolites) sont utilisés comme biomarqueurs. Les biomarqueurs alimentaires peuvent être divisés en trois classes principales : les biomarqueurs alimentaires de récupération, les biomarqueurs de concentration et les biomarqueurs prédictifs. Les biomarqueurs de récupération sont basés sur l'excrétion totale du marqueur sur une période définie. Ils requièrent que l'excrétion soit une proportion fixe de la consommation chez tout individu avec seulement une variation interindividuelle négligeable. Leur développement est basé sur la connaissance de la balance physiologique entre la consommation et l'excrétion. Pour cette raison, ils

sont les mieux adaptés pour estimer la consommation absolue. À ce jour, seulement quelques marqueurs existent (nitrogène et potassium urinaire). Les biomarqueurs de concentration, quant à eux, sont seulement basés sur la concentration du marqueur ; aucune information sur l'équilibre physiologique entre la consommation et l'excrétion n'est nécessaire et cet équilibre peut différer considérablement selon les individus. Ils ne peuvent donc pas être utilisés pour estimer la consommation absolue et des informations supplémentaires sont nécessaires pour fournir une référence. Cependant, comme ils sont corrélés à la prise alimentaire, ils peuvent être utilisés pour classer la consommation de nutriments spécifiques. Enfin, les biomarqueurs prédictifs sont des biomarqueurs ayant une récupération incomplète mais une corrélation stable et dépendante du temps depuis la prise alimentaire. Les seuls biomarqueurs prédictifs disponibles pour le moment sont le sucrose et le fructose urinaires, marqueurs de la consommation de sucre (362).

Les biomarqueurs présentent plusieurs inconvénients (362). Il est très difficile d'identifier la source des composés en utilisant seulement les biomarqueurs. Malgré de nombreuses recherches pour identifier de bons biomarqueurs alimentaires, seuls certains sont privilégiés (vitamine C et caroténoïdes comme proxy de la consommation de fruits et de légumes). Cette restriction à certains composés introduit un biais considérable dans l'évaluation alimentaire puisque tous les aliments ne contiennent pas la même quantité de ces composés. Il est donc important d'utiliser une combinaison de biomarqueurs ou d'en développer de nouveaux basés sur plusieurs composés. Les différences intra- et interindividuelles dans le métabolisme et l'absorption peuvent également affecter les concentrations de biomarqueurs réelles ou mesurées dans le plasma et l'urine. Enfin, les biomarqueurs ont une demi-vie physiologique courte, en particulier lorsqu'ils sont mesurés dans le plasma ou les urines, offrant ainsi une fenêtre assez courte pour évaluer la prise alimentaire. Les cheveux peuvent être une option pour obtenir des informations sur la consommation à long terme ou des expositions chroniques.

3.2.2 Consommation alimentaire, troubles cognitifs, déclin cognitif, MCI et démence

La recherche s'est intéressée à la relation entre la consommation alimentaire et les troubles cognitifs depuis quelques années seulement. Elle s'est focalisée sur certains nutriments ou aliments riches en nutriments d'intérêt, notamment les acides gras et les vitamines. Une part de la littérature s'est également intéressée à l'alcool. Plus récemment, les chercheurs se tournent vers les types de régime pouvant protéger contre les troubles cognitifs, les nutriments/aliments n'étant pas consommés de façon isolée mais dans le cadre d'un modèle alimentaire. Le modèle alimentaire qui a attiré beaucoup d'attention est le régime méditerranéen.

3.2.2.1 Les macronutriments : les acides gras

Les acides gras (AG) peuvent être classés en deux groupes : les acides gras saturés (AGS) et les acides gras insaturés (AGI), qui contiennent soit une double liaison dans leur chaîne, on les appelle acides gras monoinsaturés (AGMI), soit plusieurs doubles liaisons, on les appelle alors acides gras polyinsaturés (AGPI) (363). Il existe deux types d'AGPI dit essentiels : les AGPI n-3 (ex : l'acide alpha linoléique) et les AGPI n-6 (ex : l'acide linoléique ou l'acide arachidonique (AA)). Les AGPI n-3 sont issus de l'acide alpha linoléique (ALA) et sont convertis en acide eicosapentaénoïque (EPA) et acide docosahexaénoïque (DHA), qui, ensemble avec leurs dérivés eicosanoïques, jouent de nombreux rôles dans la santé (364). Le principal AGPI n-6 alimentaire, l'acide linoléique, est converti via l'acide arachidonique en eicosanoïdes pro-inflammatoires, tels que les prostaglandines (365).

La principale source alimentaire d'AGPI n-6 est l'huile végétale (notamment les huiles de tournesol et d'arachides), alors que les poissons gras sont riches en AGPI n-3. Cependant, les AGPI n-3 peuvent se trouver dans certaines huiles végétales telles que l'huile de colza et l'huile de noix. Les AGS sont le plus fréquemment consommés dans les viandes, les produits laitiers, les biscuits, le chocolat, etc. L'huile d'olive est riche en AGMI.

Poisson et AGPI n-3

La littérature portant sur les acides gras s'est surtout intéressée aux AGPI n-3. Le tissu cérébral est principalement composé de lipides parmi lesquels le DHA est le plus important AGPI n-3 présent. Plus de 22% du cortex cérébral et de la substance blanche sont composés de phospholipides, et leur composition en acides gras est fortement influencée par l'alimentation, affectant en particulier les membranes cellulaires. Le fonctionnement des membranes cellulaires est modulé par leur

composition en acides gras. Les AGPI n-3 alimentaires sont également impliqués dans la croissance neuronale et influencent la formation des synapses, donc impactent aussi l'interaction entre les neurones.

Prince *et al.* ont synthétisé la littérature portant sur la relation entre les AGPI-n-3 et les troubles cognitifs (305). Les études transversales ont montré que les personnes âgées atteintes de démence consommaient significativement moins de poisson mais davantage de viande que les personnes indemnes de démence (366), et que celles qui consommaient plus de poisson avaient de meilleures performances cognitives pendant la vie adulte (367). Une méta-analyse publiée par Lin *et al.* a démontré que la concentration d'AGPI n-3 (EPA et DHA) était significativement diminuée chez les sujets atteints de démence comparés à ceux indemnes mais que seuls les taux d'EPA étaient significativement diminués chez les sujets atteints du syndrome pré-déméntiel (368).

En revanche, les études longitudinales obtiennent des résultats contradictoires (368). Dans la *Rotterdam Study*, au cours d'un suivi de 2,1 ans en moyenne, une consommation de poisson supérieure à 18,5 g/ jour était associée à une diminution du risque de démence comparée à une consommation inférieure à 3 g/jour (369). Cependant, au cours d'un suivi de 9,6 ans en moyenne, une consommation d'au moins 29,6 g/ jour n'était associée ni au risque de démence ni à celui de MA (370). Les risques de démence, de MA et de déclin cognitif étaient aussi diminués dans l'étude des Trois Cités (371), chez les participants du *Chicago Health and Aging Project* (CHAP) (372,373) parmi ceux qui consommaient plus de poisson et dont l'alimentation était riche en AGPI n-3. Dans la *Zutphen Elderly Study*, les consommateurs de poisson avaient un déclin cognitif significativement moins rapide que les non consommateurs (374). Par ailleurs, les auteurs ont montré qu'une consommation modérée de EPA et de DHA pourrait retarder le déclin cognitif chez les hommes. Cependant, dans la cohorte PAQUID, le niveau d'éducation et le mode de vie pourraient être des facteurs de confusion de la relation entre une consommation importante de poisson et la diminution du risque de démence (375). Dans la *Women Health Study*, la consommation alimentaire d'AGPI n'était pas associée aux performances cognitives évaluées sur quatre années (376). Dans la *Mayo Clinic Study of Aging Study*, une consommation élevée d'AGPI n-3 était associée à une diminution de la probabilité d'avoir un MCI (377). Les études utilisant les concentrations plasmatiques d'AGPI n-3 comme marqueurs d'exposition ont retrouvé des résultats négatifs. Dans la *Canadian Study of Health and Aging*, les concentrations plasmatiques élevées d'AGPI n-3 à l'inclusion étaient associées à un risque de démence plus élevé sur les cinq années de suivi (378). Dans la *Uppsala Longitudinal Study of Adult Men*, le risque de démence n'était pas modifié par la concentration d'AGPI n-3 à l'inclusion, 30 ans avant l'évaluation cognitive (379). Cependant, une faible concentration de DHA dans les

globules rouges était transversalement associée à un volume cérébral réduit et à de faibles performances cognitives dans la *Framingham Study* (380).

Une revue de la littérature apporte des arguments en faveur d'un effet bénéfique des AGPI n-3 pour améliorer les troubles cognitifs parmi ceux qui font une consommation insuffisante particulièrement de DHA alimentaires (381). Cependant, les preuves expérimentales et épidémiologiques sur le potentiel rôle protecteur des AGPI n-3 pour prévenir la survenue de la démence ou ralentir le déclin cognitif étaient considérées comme faibles.

Une récente revue des essais contrôlés randomisés réalisée par la librairie Cochrane concernant l'effet de la supplémentation en AGPI n-3 sur les risques de démence et de déclin cognitif chez les sujets initialement indemnes a identifié seulement trois essais répondant à leurs critères (382). Ses auteurs ont conclu à l'absence de preuve d'un bénéfice d'une supplémentation en AGPI n-3 pour la prévention de la démence ou du déclin cognitif. Une revue plus récente qui a inclus davantage d'essais sur l'effet de la supplémentation en AGPI n-3 sur les troubles cognitifs et la démence est arrivée à la même conclusion (383). Prince *et al.* ont recensé trois autres essais randomisés (384–386) sur l'effet d'une supplémentation sur le déclin cognitif. Là encore, il n'y a pas encore de preuve de l'efficacité d'une supplémentation.

Huile d'olive et AGMI

Les AGMI, dont l'huile d'olive en est la principale source alimentaire, auraient des effets protecteurs contre les troubles cognitifs même si certaines études ont montré des résultats contradictoires. Ortega *et al.* ont montré dans une étude transversale menée sur 260 sujets âgés de 65 à 90 ans indemnes de trouble cognitif que les sujets ayant les plus faibles performances cognitives déclaraient les consommations d'AGMI les plus faibles (387). Une autre étude transversale italienne menée sur 278 sujets non déments a montré, quant à elle, une relation inverse entre la consommation d'AGMI et un score au MMSE < 24 d'une part et au score au *Digit Cancellation Test*, d'autre part (388). Concernant les études longitudinales, dans l'étude des Trois Cités, une consommation élevée d'huile d'olive était associée à une diminution de la probabilité de déficit cognitif de la mémoire visuelle et de la fluence verbale, mais l'association avec la fonction cognitive globale (évaluée par le MMSE) n'était pas significative (389). Une étude longitudinale italienne a montré que la consommation élevée d'AGMI à l'inclusion était associée à de meilleures performances cognitives sur une période de 8,5 ans de suivi (390). Dans la cohorte grecque de *l'European Prospective Investigation into Cancer and nutrition*, un effet protecteur des AGMI et de l'huile d'olive a été suggéré sur les performances cognitives (391). Dans le *Chicago Health and Aging Project* (CHAP), une tendance à

la diminution du risque de MA était observée pour une consommation élevée d'AGMI après quatre ans de suivi mais l'association était à la limite de la significativité (392). Dans une autre étude, issue également du CHAP, menée sur 2 560 sujets suivis pendant six années, la consommation d'AGMI était inversement associée au déclin cognitif parmi les personnes qui n'ont pas changé d'habitudes alimentaires au cours des 10 années précédant l'évaluation cognitive (393). Dans la *Mayo Clinic Study of Aging Study*, une consommation élevée d'AGMI était associée à une diminution de la probabilité d'avoir un MCI (377) ce qui n'a pas été observée dans une autre étude longitudinale (394). Dans la *Women's Health Study*, une consommation élevée d'AGMI était associée à une meilleure évolution des performances cognitives globales et de la fluence verbale en particulier après quatre années de suivi (376). Dans la *Women's Health Initiative*, la consommation d'AGMI était associée à un moindre déclin cognitif sur les trois années de suivi (395).

Viande, AGS et cholestérol

Peu d'études se sont intéressées à l'association entre la consommation de viande et le risque de démence (366,396,397). Cependant, plusieurs études se sont intéressées à l'association avec certains composants de la viande : les acides gras saturés et le cholestérol. Barberger-Gateau *et al.* ont analysé les données de 1 416 participants de la cohorte PAQUID âgés de 68 ans et plus suivis pendant sept années (396). Les auteurs n'ont mis en évidence aucune association entre la consommation de viande et le risque de démence. Albanese *et al.* ont transversalement analysé l'association entre la consommation de viande et la démence en Amérique Latine, Chine et Inde (366). Les auteurs ont montré une association positive entre la consommation de viande et la prévalence de démence.

À partir des données de 815 participants du *Chicago Health and Aging Project* (CHAP) suivis pendant une moyenne de 2,3 années, Morris *et al.* ont trouvé une augmentation du risque de MA chez les sujets ayant une consommation élevée d'AGS (392). Une autre étude portant sur 2 560 participants du CHAP suivis pendant six années a montré que la consommation élevée d'AGS était associée à un déclin cognitif plus important (393). Dans une étude portant sur 5 386 participants de la *Rotterdam Study* indemnes de trouble cognitif à l'inclusion, la consommation élevée d'AGS et de cholestérol était associée à un risque plus élevé de démence sur les 2,1 années de suivi (369). Une autre analyse portant sur la cohorte de la *Rotterdam Study* a montré que la consommation élevée d'AGS et de cholestérol diminuait le risque de MA sur les six années de suivi (398). Dans la *Zutphen Elderly Study*, une étude portant sur 342 hommes suivis pendant trois années n'a pas montré d'association entre la consommation d'AGS et le déclin cognitif (399). De même, une étude longitudinale portant sur 980 participants du *Washington Heights-Inwood Columbia Aging Project*, n'a pas montré d'association entre la consommation d'AGS et le risque de MA sur les quatre années

de suivi (400). Une étude transversale portant sur 1 613 sujets âgés de 45 à 70 ans a montré que la consommation de cholestérol et d'AGS était associée à une augmentation de la probabilité de troubles cognitifs (367). Parmi 1 486 femmes atteintes de diabète de type 2 appartenant à la *Nurses' Health Study*, une consommation élevée d'AGS était associée à un déclin cognitif plus rapide (401). Eskelinen *et al.* ont montré un risque deux fois plus élevé de MCI chez ceux qui avaient une faible consommation d'AGS pendant la vie adulte (402). Plus récemment, une étude menée auprès de 6 183 femmes appartenant à la *Women's Health Study* a montré qu'une consommation élevée d'AGS était associée à une moins bonne évolution des performances cognitives globales, en particulier de la mémoire verbale sur les quatre années de suivi (376).

Les études concernant la relation entre la consommation de cholestérol et le risque de démence sont contradictoires. Dans une cohorte de femmes ménopausées, une étude menée sur 1 037 sujets suivis pendant quatre ans a montré que des niveaux élevés de LDL et de cholestérol étaient positivement associés aux troubles cognitifs (403). Les auteurs ont montré également qu'une diminution du taux de LDL-cholestérol pendant quatre années tendait à être associée à une plus faible probabilité de troubles cognitifs. Mielke *et al.* ont montré une diminution du risque de démence chez 392 participants âgés de 70 ans suivis pendant 18 ans (404). Ces résultats sont en accord avec les résultats de Romas *et al.* qui ont trouvé un risque de la MA réduit chez les individus de 65 ans et plus se situant dans le plus haut quartile du cholestérol total après un suivi de deux ans (405). Une autre étude suggère une diminution du risque de la MA chez les sujets consommant des niveaux élevés de cholestérol à la vieillesse (406). En revanche, deux autres études longitudinales ont montré qu'une consommation élevée de cholestérol évaluée pendant la vie adulte était associée à une augmentation du risque de démence évalué jusqu'à 30 années plus tard (407,408). L'explication de ces résultats contradictoires provient peut-être du moment de l'évaluation du cholestérol (pendant la vie adulte ou la vieillesse) (404). D'autres études de cohorte n'ont en revanche montré aucune association entre le cholestérol et le risque de démence (61,409,410). Une étude suggère une interaction entre les niveaux de cholestérol et le génotype de l'APOE sur le développement de la MA (411).

Ratio n-6/n-3

Il a été suggéré que le ratio n-6 /n-3 pourrait être un meilleur indicateur du statut en acides gras que la consommation de chaque acide gras pris de façon isolée. En effet, le ratio refléterait la compétition mutuelle des deux types d'AG. Par exemple, quand la prise de n-3 est élevée, les effets bénéfiques des AGPI n-3 pourraient être contrés par un taux élevé d'AGPI n-6. De la même façon, une consommation faible d'AGPI n-3 pourrait être bénéfique si elle était équilibrée avec une faible

consommation d'AGPI n-6. Un ratio n-6/n-3 élevé est un important facteur de risque de maladies cardiovasculaires, de cancers, de maladies auto-immunes et inflammatoires (363).

Une récente revue de la littérature s'est intéressée à la relation entre le ratio n-6/n-3 et la démence, la MA et le fonctionnement cognitif chez le sujet âgé (363). Les auteurs ont inclus également des études menées sur des animaux. Ils ont ainsi revu 14 articles portant sur des études menées chez les humains et 13 portant sur des études expérimentales menées sur des animaux.

Les auteurs de la revue ont identifié quatre études transversales portant sur la relation entre les acides gras alimentaires ou plasmatiques et les performances cognitives (412–415). Deux études ont comparé le ratio n-6/n-3 des patients atteints de la MA avec celui des sujets non-déments (412,414). Dans la première étude, le ratio plasmatique était de 5,9 chez les sujets MA et de 4 chez les sujets sains (414). Dans la deuxième étude, les ratios étaient similaires chez les sujets déments et les sujets non déments mais les taux individuels de n-3 et de n-6 étaient inférieurs chez les sujets déments (412). Une autre étude transversale a montré qu'un déficit de la fluence verbale était associé à des ratios (acides gras n-6 à très longue chaîne)/ (acides gras n-3 à très longue chaîne) élevés, alors que le ratio total n'était pas altéré (413). Les sujets ayant des ratios élevés d'acides gras à longue chaîne dans les esters de cholestérol plasmatiques et les phospholipides plasmatiques avaient de plus faibles scores au test de fluence verbale. Cependant, aucune association n'a été observée avec la fonction cognitive globale ou d'autres domaines cognitifs. Une autre étude transversale s'est intéressée à l'association entre le déclin cognitif et la consommation d'AG chez 304 personnes âgées institutionnalisées (416). Leur ratio n-6/n-3 était significativement associé à un MMSE < 24.

La revue a par ailleurs identifié deux études longitudinales s'intéressant au lien entre le ratio AGPI n-6/ AGPI n-3 et les troubles cognitifs (371,417). Dans l'étude des Trois Cités, Barberger-Gateau *et al.* ont montré que l'effet délétère d'une consommation élevée d'AGPI n-6 sur le risque de démence n'était valable que chez les sujets non porteurs de l'allèle ϵ_4 du gène de l'APOE si cette consommation n'était pas compensée par une consommation élevée d'AGPI n-3 (371). Cette étude suggère indirectement l'importance de l'équilibre entre les AGPI n-6 et n-3. Une autre étude longitudinale menée sur 4 809 sujets suivis pendant 13 ans a montré que le ratio n-6/n-3 était un facteur de risque de déclin cognitif (417).

D'autres études longitudinales ont évalué les taux d'acides gras dans le sang (418–421). Une étude n'a pas trouvé d'association entre le ratio Acide arachidonique (AA) / (DHA + EPA) plasmatique et le déclin cognitif (418). Une autre étude a, quant à elle, montré que les ratios n-3/n-6 et DHA/AA dans les membranes érythrocytaires étaient inversement associés au déclin cognitif (420). Le même ratio

mesuré dans le plasma était associé à un risque élevé de démence dans une autre étude longitudinale (419).

Les auteurs de la revue ont identifié un seul essai clinique contrôlé (422). Kotani *et al.* ont comparé la supplémentation de 240 mg d'AGPI n-3 et d'AGPI n-6 dans un ratio 1 :1 administré à des sujets MCI pendant 90 jours (422). Ils ont observé une amélioration de la mémoire immédiate et de l'attention. Cependant, les taux plasmatiques initiaux d'acides gras n'étaient pas connus et l'échantillon petit, il est donc difficile de conclure à partir de ces résultats (363).

Une étude cas-témoin a montré que le ratio AA/EPA était significativement plus élevé chez 66 sujets MCI comparés à 30 sujets indemnes alors que les deux groupes ne différaient pas quant au taux d'AGPI n-3 total (423). Deux études avec autopsie de cerveaux ont comparé les ratios *post-mortem* de n-6/n-3 dans le tissu cérébral de patients déments et non déments (424,425). Une des études n'a pas montré de différence dans le cortex frontal de six sujets MA comparés à six sujets sains (424). L'autre étude a révélé que le ratio n-6/n-3 dans les esters de cholestérol était diminué dans le cortex préfrontal de 10 sujets MA comparé aux 10 sujets témoins, alors qu'il n'y avait aucune différence dans le ratio n-6/n-3 des lipides totaux, des phospholipides totaux ou des triglycérides (425).

Les études sur les souris transgéniques suggèrent qu'une supplémentation en DHA et un ratio n-6/n-3 alimentaire faible diminueraient les ratios n-6/n-3 dans le cerveau et réduiraient ainsi les taux d'A β cérébrale et de *Tau* insolubles (363).

En résumé, les acides gras alimentaires seraient associés aux troubles cognitifs même si toutes les études ne vont pas dans le même sens. Les AGS augmenteraient le risque des troubles cognitifs alors que les AGPI n-3 pourraient être protecteurs. Bien plus que les taux d'AGPI n-3 ou d'AGPI n-6 pris isolément, il semble que le ratio n-6/n-3 soit plus intéressant à considérer.

3.2.2.2 Les micronutriments

Les micronutriments ne procurent pas d'énergie au corps mais sont des co-facteurs essentiels au métabolisme. Les micronutriments comprennent les vitamines, les minéraux (calcium, phosphore, ...) et les oligoéléments (fer, zinc, sélénium et manganèse).

Les chercheurs se sont beaucoup intéressés à la relation entre les micronutriments, notamment les vitamines anti-oxydantes, et les troubles cognitifs chez la personne âgée.

Les antioxydants et les fruits et légumes

Les vitamines anti-oxydantes trouvées dans les fruits et les légumes pourraient jouer un rôle dans le ralentissement de la progression de la MA au travers de leur action contre les dérivés réactifs de l'oxygène (11).

Crichton *et al.* ont publié récemment une revue de 21 articles (8 études transversales et 13 longitudinales) sur la relation entre la consommation (et non la supplémentation) d'antioxydants et la cognition ou le risque de démence ou de MA (426). Les vitamines C, E et les bêta-carotènes sont les micronutriments antioxydants les plus fréquemment étudiés. Cette revue de la littérature montre que bien que la vitamine C soit la vitamine anti-oxydante la plus étudiée, les résultats quant à son effet bénéfique sur la fonction cognitive ne sont pas concluants. En effet, la plupart des études n'ont rapporté aucune association significative entre la vitamine C et les performances cognitives ou le risque de démence (399,427–432). Deux études transversales ont montré une association significative entre la vitamine C alimentaire et la fonction cognitive évaluée par le MMSE (387,433). Lee *et al.* ont montré qu'une consommation d'environ 80 mg/jour de vitamine C était associée à de meilleures performances cognitives chez les hommes seulement (433). Ortega *et al.* ont montré quant à eux de meilleures performances cognitives chez les hommes et les femmes à partir de 130 mg/jour (387). Une étude longitudinale a montré que la consommation de 130 mg/ jour sur six ans était associée à une diminution du risque de MA (434), mais l'association n'était plus significative après 10 ans de suivi (427). Dans une étude plus longue, Gale *et al.* ont montré que ceux qui consommaient moins de 28 mg/ jour présentaient le risque de troubles cognitifs le plus élevé sur les 20 ans de suivi (435).

L'hypothèse d'un bénéfice de la vitamine E sur la cognition n'a été soutenue par aucune étude transversale. La *Rotterdam Study* et le *CHAP* ont trouvé un ralentissement du déclin cognitif (436) et une diminution du risque de MA sur quatre ans de suivi (429) puis sur six ans de suivi (434), et du risque de démence sur neuf ans de suivi (427) chez ceux ayant la consommation la plus élevée de vitamine E (variant de 15 à 25 mg par jour selon les études). La *Zutphen Elderly Study* (399), l'*Honolulu-Asia Aging Study* (430) et le *WHICAP* (432) n'ont pas retrouvé d'association.

La recherche sur les flavonoïdes et la cognition a largement porté sur les aliments et boissons riches en flavonoïdes, tels que le vin, le thé et le chocolat (437,438). Dans leur étude transversale, Nurk *et al.* ont montré que les sujets consommant des aliments riches en flavonoïdes avaient des scores moyens aux tests cognitifs plus élevés que ceux qui ne consommaient ni thé, ni chocolat, ni vin rouge (438). Une seule étude transversale a étudié l'effet des flavonoïdes sur les performances cognitives (439). Elle n'a pas montré d'effet protecteur des flavonoïdes sur le déclin cognitif. Concernant le

risque de démence, seule l'étude PAQUID a montré une diminution du risque sur cinq ans de suivi (428) avec certains bénéfices conservés à 10 ans de suivi (440). La *Zutphen Elderly Study* (399), la *Rotterdam Study* (427,434) et l'*Honolulu-Asia Aging study* (430) n'ont pas montré d'association entre la consommation de flavonoïdes et le risque de démence.

La revue de Crichton *et al.* ne soutient pas l'hypothèse d'un effet des bêta-carotènes alimentaires sur le maintien des fonctions cognitives ou sur la prévention du déclin. Une consommation élevée de bêta-carotènes a été associée à une meilleure fonction cognitive dans seulement deux études transversales (387,441). Les études longitudinales n'ont montré aucune association (399,427,429,430,432,434). Cependant, une récente étude, non considérée dans la revue de Crichton *et al.*, a montré sur 2 983 adultes d'âge moyen participant à l'étude SU.VI.MAX qu'un régime riche en caroténoïdes était associé à des scores cognitifs globaux élevés ainsi qu'à des scores élevés pour le rappel indicé, la tâche d'empan mnésique de chiffre en ordre inverse, le *Trail Making Test* et la fluence verbale (442).

Loef et Walach ont proposé une revue de neuf études longitudinales répondant à leurs critères d'inclusion faisant le lien entre la consommation de fruits et de légumes et le risque de déclin cognitif, de démence et de MA (443). Alors qu'une seule étude ne trouve pas d'association entre le déclin cognitif évalué par le *DECO-scale* et la consommation de fruits et/ou de légumes (417), les autres études ont montré une association entre une consommation élevée de légumes et une diminution du risque de démence (444) et un moindre déclin cognitif (445–447). Aucune de ces études n'a montré d'association avec la consommation de fruits. Quatre études ont analysé la combinaison d'une consommation de fruits et de légumes (371,447–449). Ces études ont montré que la consommation fréquente de fruits et de légumes était associée à un moindre risque de MCI, de MA et démence mais elle n'était pas associée au déclin cognitif. Deux essais ont montré qu'au moins trois portions (429) ou 200 mg (444) de légumes par jour étaient associés à une diminution du risque de déclin cognitif et de MCI. La plus forte association entre le déclin cognitif et la consommation de légumes a été trouvée pour les légumes crucifères, les légumineuses et les légumes verts à feuilles (429,446). Trois études, deux longitudinales et une transversale, ont été publiées à la suite de la revue proposée par Loef et Walach (450–452). Dans la *Nurses Health Study*, 16 058 femmes âgées de 70 ans et plus à l'inclusion ont été suivies pendant six années (450). Cette étude a montré qu'une consommation élevée de légumes était associée à un moindre déclin cognitif et à de meilleures performances cognitives alors qu'une relation inverse a été observée entre la consommation de fruits et les performances cognitives. Une étude portant sur 825 personnes âgées de 70 ans et plus à l'inclusion participant à la *Prospective Investigation of the Vasculature in Uppsala Seniors* n'a, en

revanche, montré aucune association entre la consommation de fruits et de légumes et la performance cognitive évaluée à l'aide du *7-Minute Screen* (7-MS) cinq ans après (451). Une étude transversale chinoise menée sur 3 670 sujets a montré qu'un régime riche en fruits et légumes était associé à un risque réduit de troubles cognitifs évalués par un score <28,5 à la partie cognitive du CSI-D (452).

L'homocystéine et les vitamines du groupe B (folates, vitamines B₆ et B₁₂)

Les vitamines du groupe B ne peuvent pas être synthétisées en quantité suffisante par l'organisme, devant donc être acquises par l'alimentation. Les vitamines du groupe B jouent un rôle clé dans le métabolisme cellulaire. Les vitamines B₆, B₉ et B₁₂ auraient un rôle protecteur du fonctionnement cognitif. La vitamine B₆ est principalement apportée par les céréales et les légumes. Elle est impliquée dans la synthèse de l'hémoglobine, des neurotransmetteurs, la production de la vitamine B₃ mais elle est également impliquée dans le métabolisme des lipides et des acides aminés. La vitamine B₉ principalement présente dans les légumes verts, le riz brun et le foie, est impliquée dans la production de globules rouges, dans le mécanisme des acides aminés et des acides nucléiques, et favorise la division cellulaire normale durant la grossesse. La vitamine B₁₂ est retrouvée dans le fromage, les œufs, la viande, le lait et le saumon. Elle est essentielle dans la production des globules rouges et de la gaine nerveuse mais aussi au métabolisme des glucides, des lipides et des protéines.

Les vitamines B₉ et B₁₂ jouent un rôle dans le métabolisme de l'ADN et la synthèse protéique. Elles sont impliquées dans le métabolisme de l'homocystéine, acide aminé non protéinogène. Quand les vitamines B₉ et B₁₂ sont déficientes, le taux d'homocystéine augmente, ce qui contribue à l'accumulation des protéines *Tau* et amyloïde et donc à la mort neuronale. L'homocystéine stimule l'apoptose, la neurotoxicité et l'activation des plaquettes.

L'association entre les vitamines du groupe B et la cognition a fait l'objet de plusieurs récentes revues de la littérature (453–456). O'Leary *et al.* ont identifié 35 études de cohorte évaluant la relation entre la démence et la vitamine B₁₂ sérique ou ses biomarqueurs (453). Seulement 21 études étaient considérées de bonne qualité et parmi elles, sept études ont rapporté une association significative entre un statut pauvre en vitamine B₁₂ et une augmentation du risque de déclin cognitif ou de diagnostic de démence. Les auteurs de cette méta-analyse concluent que les preuves d'une association étaient insuffisantes. Cependant, le sous-groupe des études qui ont évalué le statut en vitamines B₁₂ utilisant un marqueur de plus grande spécificité, l'acide méthylmalonique ou l'holotranscobalamine, a montré des associations plus consistantes avec la cognition. Il y a aussi une insuffisance de preuves soutenant l'existence d'une association entre les vitamines B₉ et B₆ et les troubles cognitifs ou la démence (454–456).

En revanche, les études portant sur la relation entre les concentrations d'homocystéine et la démence sont plus cohérentes. Une revue systématique de la littérature identifiant 12 études rétrospectives a montré que 10 d'entre elles retrouvaient une association significative (457). Une méta-analyse a identifié 19 essais de supplémentation en vitamines B dans le but de diminuer les taux élevés d'homocystéine (458). Les auteurs de cette méta-analyse concluent que la supplémentation en vitamines B₁₂, B₆ et B₉ seules ou combinées ne semble pas améliorer le fonctionnement cognitif chez les sujets avec ou sans troubles cognitifs existants.

Prince *et al.* ont revu de nouvelles études publiées à la suite de ces revues de la littérature (305). Dans la *Framingham study*, les participants ayant des concentrations plasmatiques en vitamine B₁₂ de 257 pmol/L ou moins voyaient leur fonction cognitive décliner plus rapidement que ceux ayant des concentrations plus élevées (459). De plus, avoir des taux de vitamine B₁₂ inférieurs à 257 pmol/L associés à des concentrations plasmatiques de vitamine B₉ élevées ou à une supplémentation de vitamine B₉ prédisait un déclin cognitif plus rapide.

Prince *et al.* ont identifié trois autres études de cohorte s'intéressant à la relation entre l'homocystéine et le déclin cognitif ou le risque de démence (460–462). Toutes ces études ont montré une relation directe entre des taux élevés d'homocystéine et le déclin cognitif et le risque de démence.

Prince *et al.* ont également identifié quatre essais randomisés récents ne montrant aucun effet d'une diminution des taux d'homocystéine sur le déclin cognitif hormis sur les sujets ayant des taux élevés à l'inclusion (463–466).

Les produits laitiers et la vitamine D

Peu d'attention a été portée jusqu'ici au rôle potentiel des produits laitiers sur le risque de troubles cognitifs ou de démence (467). Crichton *et al.* ont proposé une revue de la littérature ayant pour objectif d'identifier s'il existe un effet bénéfique de la consommation de produits laitiers sur la cognition (467). Cette revue a identifié trois études transversales et cinq études longitudinales (11) s'intéressant à ces associations. Lee *et al.* suggèrent que les femmes ayant des performances cognitives faibles avaient une consommation de lait et de produits laitiers plus faible (433). Une autre étude rapportée par Rahman *et al.* a montré qu'une consommation élevée de fromages était associée à une réduction de la probabilité de troubles cognitifs mais par contre la consommation de lait n'était pas associée aux troubles cognitifs (85). Parmi les études longitudinales identifiées par Crichton *et al.* (467), une seule a trouvé un effet bénéfique de la consommation de produits laitiers sur le risque de troubles cognitifs (469). Il s'agit d'une étude longitudinale japonaise portant sur 1 774 sujets

montrant que la consommation quasi-quotidienne de lait réduisait la probabilité de développer une démence vasculaire, comparée à une consommation de lait moins de quatre fois par semaine (469). Trois autres études ont montré un effet délétère des lipides du lait sur la fonction cognitive (402,417,470). Dans l'étude CAIDE (*Cardiovascular Risk Factors, Aging and Incidence of Dementia*), une consommation élevée de lipides totaux ou saturés issus de produits laitiers étaient associée à une augmentation du risque de MCI, à un pauvre fonctionnement cognitif global et à une vitesse psychomotrice faible (402) mais elle n'a cependant pas été associée au risque de démence ou de MA (470). Une étude australienne menée chez des hommes âgés a montré que la consommation de lait entier était associée à de moins bonnes performances cognitives (471). Une étude française a quant à elle montré qu'une consommation élevée de desserts laitiers et de glaces était associée à une augmentation du risque de déclin cognitif chez des femmes âgées (417). Cependant, cette étude n'a pas montré d'association entre le déclin cognitif et la consommation de lait, de yaourts ou de fromages.

Depuis la revue proposée par Crichton *et al.*, ce même auteur a publié deux études transversales étudiant le lien entre la consommation de produits laitiers et les performances cognitives (472,473). La première étude menée sur 1 183 sujets âgés en moyenne de 51 ans environ a montré que la consommation de yaourts allégés en matières grasses était associée à une amélioration de la mémoire, et à un meilleur fonctionnement social chez les hommes. La consommation de fromages allégés était associée à un meilleur fonctionnement social et à une diminution du stress chez les femmes. La consommation de produits à base de lait entier, incluant les crèmes glacées et les crèmes, était associée à une augmentation de la dépression, de l'anxiété, du stress, à des déficiences cognitives, à de moindres capacités mnésiques, et à un moins bon état de santé général. La deuxième étude est une étude transversale menée à partir des données de la *Maine-Syracuse Longitudinal Study* (472). Portant sur 972 sujets âgés de 60 ans en moyenne, elle a montré que la consommation de produits laitiers était positivement associée aux performances cognitives qui augmentaient linéairement en fonction de la fréquence de consommation de produits laitiers.

La conclusion de Crichton *et al.*, reprise par la revue de la littérature proposée par Solfrizzi *et al.*, souligne le fait que la littérature disponible suggère qu'une consommation élevée de produits laitiers est associée à une diminution de la probabilité des troubles cognitifs, mais que parallèlement, une consommation élevée de produits au lait entier ou de matières grasses du lait serait associée au déclin des performances cognitives (11,467).

Crichton *et al.* proposent des hypothèses quant aux mécanismes qui pourraient expliquer l'effet des produits laitiers sur la cognition (467). Les produits laitiers pourraient réduire le risque de troubles cognitifs en modifiant les facteurs vasculaires, notamment au travers de la réduction du poids corporel qui permettrait de réduire l'état inflammatoire associé à l'adiposité. Le calcium aurait un effet anti-obésité et les composés bioactifs contenus dans le petit-lait pourraient contribuer à accélérer la perte de poids, notamment de masse grasse. D'autres composants du lait pourraient avoir un rôle dans la réduction du risque métabolique. La vitamine D joue un rôle dans la régulation de l'homéostasie calcique, ce qui peut améliorer la sensibilité à l'insuline et l'homéostasie du glucose. Le phosphore et le magnésium sont impliqués dans la régulation de la pression sanguine. Le magnésium pourrait protéger contre le risque vasculaire par ses propriétés anti-oxydantes et anti-inflammatoires. Une consommation élevée de magnésium permettrait aussi de réduire les taux de cholestérol et de triglycérides et améliorer ainsi le contrôle glycémique. Tous ces effets pourraient indirectement prévenir ou diminuer les altérations vasculaires et les modifications structurales cérébrales qui surviennent avec le déclin cognitif.

Une très récente revue de la littérature fait le point sur la relation entre la vitamine D et la cognition (474). Les formes alimentaires de la vitamine D sont le cholécalciférol (D3), se trouvant notamment dans les produits animaux et quelques légumes, et l'ergocalciférol (D2), principalement retrouvé dans les champignons ou les levures du type de celles utilisées pour la fabrication du pain. L'exposition au soleil peut aussi produire de la vitamine D3.

La forme active de la vitamine D, le 25-hydroxy-vitamine D (25(OH)D), aurait des effets sur le système nerveux central via plusieurs mécanismes potentiels : des propriétés neurotrophiques ; une protection contre le dépôt de plaques amyloïdes ; l'inflammation ; la neurodégénérescence liée aux glucocorticoïdes ; et l'amélioration de l'homéostasie calcique (474). Il est établi que les sujets atteints de la MA ou de troubles cognitifs présentent des taux de 25(OH)D plus faibles que les sujets indemnes. Cette revue de la littérature a identifié peu de publications et à ce jour les résultats se contredisent.

En résumé, les preuves d'un effet sur les troubles cognitifs des micronutriments, notamment des vitamines, ne sont pas concluantes. Les résultats des études analysant les aliments riches en vitamines s'avèrent davantage cohérents. La consommation de légumes semble jouer un rôle protecteur contre les troubles cognitifs, contrairement à ce que suggèrent les études portant sur les fruits. La consommation de produits laitiers sans matière grasse laitière semble jouer également un rôle

protecteur. Les résultats de la revue concernant le rôle de la vitamine D ne sont pas concluants. Le rôle protecteur des produits laitiers pourrait passer par d'autres nutriments.

3.2.2.3 L'alcool

Un certain nombre d'études épidémiologiques se sont intéressées à la relation entre la consommation d'alcool et le risque de déclin cognitif et de démence. Les résultats sont assez contrastés. Certaines études ne montrent aucun effet de l'alcool sur les risque de démence (475), de MA (476) et sur les performances cognitives (477) ou le déclin cognitif (478) ; d'autres, au contraire, suggèrent qu'une consommation faible à modérée d'alcool protégerait non seulement contre le risque de déclin cognitif (479) mais aussi contre ceux de démence et de MA (480–483). D'autres encore suggèrent un effet délétère de la consommation d'alcool sur le déclin cognitif (484).

La relation entre la consommation d'alcool et les troubles cognitifs semble être différente selon le sexe et le statut vis-à-vis de l'allèle ϵ_4 du gène de l'APOE. Dans l'étude d'Edelstein *et al.*, la consommation d'alcool était associée à un déclin significatif sur le rappel à long terme et sur les tests de reproduction spatiale chez les femmes seulement (485). Sur une période de suivi de 24 années, une relation linéaire a été retrouvée entre la consommation d'alcool et la performance cognitive une nouvelle fois seulement chez les femmes (486). Les résultats de la *Rotterdam Study* suggèrent un effet protecteur de la consommation modérée d'alcool plus important chez les hommes que chez les femmes même si l'interaction n'était pas significative (483). Enfin, une étude longitudinale menée en Norvège portant sur plus de 5 000 sujets a montré que l'abstinence était associée à de plus faibles performances cognitives uniquement chez les femmes (487).

Concernant l'effet du génotype de l'APOE, l'effet bénéfique de l'alcool sur le déclin cognitif n'a été retrouvé que chez les sujets non-porteurs de l'allèle ϵ_4 du gène de l'APOE (484). Dans une étude finlandaise, le risque de démence s'élevait avec l'augmentation de la consommation d'alcool seulement chez les porteurs du même allèle (488).

Certaines études ont fait la distinction entre les différents types de boissons alcoolisées. La consommation de vin protégerait contre les risques de démence et de MA (489), mais surtout contre le risque de démence vasculaire (480). Elle améliorerait, par ailleurs, la performance cognitive (487). En revanche, la consommation de bière serait délétère (480).

Par ailleurs, une étude longitudinale italienne a montré que la consommation égale ou inférieure à 1 verre par jour diminuerait le risque de progression vers la démence chez les sujets MCI ; en revanche,

la consommation d'alcool ne prédirait pas la survenue de MCI chez les sujets exempts de trouble cognitif (490).

Le *binge drinking*, c'est-à-dire la consommation excessive d'alcool en une seule occasion, au moins une fois par mois a été associé à un risque de démence 25 années plus tard de 3,9 à 5,6 fois plus élevé suivant que la consommation d'alcool était incluse dans le modèle ou pas (122). Le *binge drinking* était également associé au déclin cognitif. Avoir perdu conscience à au moins deux reprises du fait d'une consommation excessive d'alcool était associé à un risque de démence multiplié par 12.

Plusieurs revues de la littérature et plusieurs méta-analyses ont été publiées avec l'objectif d'évaluer l'effet de la consommation d'alcool sur le déclin cognitif, le risque de démence, en particulier la démence vasculaire et la MA.

Peters *et al.* ont évalué les publications analysant l'association entre le déclin cognitif ou la démence et la consommation d'alcool chez le sujet âgé de 65 ans et plus grâce à une revue systématique de la littérature et d'une méta-analyse (475). Ils ont identifié 23 études répondant à leurs critères d'inclusion. Leur méta-analyse suggère que la consommation de faibles quantités d'alcool peut protéger contre la démence (Risque Relatif (RR)=0,6 ; IC_{95%}: 0,5-0,8) et la MA (RR=0,6 ; IC_{95%}: 0,4-0,7) mais pas contre la démence vasculaire ou le déclin cognitif.

En 2009, Anstey *et al.* ont inclus 15 études longitudinales dans leur méta-analyse (491). Une consommation faible à modérée d'alcool était associée à une réduction des risque de démence (RR_{groupé}=0,7 ; IC_{95%} : 0,6-0,9) et de la MA (RR_{groupé}=0,7 ; IC_{95%} :0,6-0,9). Contrairement à la méta-analyse précédente, une consommation faible à modérée d'alcool réduirait aussi le risque de démence vasculaire (RR_{groupé}=0,8 ; IC_{95%} : 0,6-0,98). En revanche, cette étude n'a pas montré d'association avec le fait d'être un gros buveur d'alcool. Aucune association, non plus, n'a été observée avec le déclin cognitif.

Une méta-analyse publiée en 2011 s'est intéressée à comparer le risque cognitif (démence, déficit cognitif et déclin cognitif) des buveurs « sociaux » modérés avec celui des non-buveurs (121). La méthodologie utilisée pour cette revue n'était pas conventionnelle puisque les auteurs n'ont pas défini de critères d'inclusion : ils ont donc inclus toutes les études qu'ils ont pu trouver. Dans les précédentes méta-analyses présentées, des critères très sélectifs permettaient de retenir les publications analysées ultérieurement. Les auteurs ont également montré que les risques de démence et de troubles cognitifs étaient diminués de 20 à 25% chez les sujets ayant une consommation faible à modérée d'alcool. En revanche, ils n'ont pas trouvé d'effet sur le déclin cognitif. Par ailleurs, le vin

apporterait une protection contre le risque cognitif mais ce ne serait pas le cas de la bière ou des spiritueux.

En 2012, une nouvelle méta-analyse a évalué la relation entre la consommation d'alcool et les risques de démence et de déclin cognitif chez les personnes âgées. Cette analyse de la littérature a montré qu'une consommation faible à modérée d'alcool était associée à une réduction du risque de démence de 38% et du risque de développer une MA de 32% comparé aux non-buveurs d'alcool. Aucune association significative n'a été retrouvée avec le risque de démence vasculaire ou le déclin cognitif. (492)

Plusieurs mécanismes résumés dans une revue de la littérature ont été proposés (492). Il a été suggéré que les propriétés anti-oxydantes des flavonoïdes du vin aideraient à prévenir les dommages oxydatifs impliqués dans la démence. L'alcool augmenterait aussi le taux de cholestérol HDL et les facteurs fibrinolytiques conduisant à diminuer l'agrégation des plaquettes et le risque d'accidents vasculaires cérébraux ou d'ischémie. Une étude a trouvé que la consommation faible à modérée d'alcool (de un verre par semaine à quatre verres par jour) était associée à une plus faible prévalence des problèmes cérébrovasculaires à l'imagerie et à une moindre atrophie de l'hippocampe et de l'amygdale chez les porteurs de l'allèle ϵ_4 du gène de l'APOE. La consommation d'alcool a aussi été associée à un risque cardiovasculaire plus faible via les mécanismes cités plus haut, ou du fait d'une augmentation possible de la sensibilité à l'insuline ou encore du fait de la réduction de la réponse immunitaire.

En résumé, il semble qu'une consommation faible à modérée d'alcool, et notamment de vin, soit protectrice contre les troubles cognitifs alors qu'une consommation élevée aurait des effets délétères même si les résultats sont contradictoires.

3.2.2.4 Le régime méditerranéen

Jusqu'ici, nous avons revu les informations disponibles au sujet des principaux nutriments. Depuis quelques années, la recherche s'intéresse au modèle alimentaire plutôt qu'au nutriment individuel (11). Le régime méditerranéen (MeDi pour *Mediterranean Diet*) est le modèle alimentaire attirant le plus d'attention (11). Le MeDi est caractérisé par une consommation importante de fruits frais, de légumes, de pains ou d'autres formes de céréales, de pommes de terre, d'haricots, de noix et de graines (493). Il est caractérisé également par une consommation élevée d'huile d'olive, qui en est la principale source de graisse (surtout riche en acides gras monoinsaturés), une consommation faible à modérée de volailles, de produits laitiers (surtout sous forme de fromages et de yaourts), de poissons,

d'œufs (moins de quatre par semaine) et par une faible consommation de viande rouge ainsi qu'une consommation faible à modérée de vin (493).

Plusieurs indices ont été créés pour évaluer l'adhésion au régime méditerranéen (494). Le plus connu et le plus utilisé est le MeDi score, proposé initialement par Trichopoulou *et al.* (495). Dans sa forme originale, ce MeDi score incluait huit groupes alimentaires : légumes, fruits, légumineuses, céréales, viandes, produits laitiers, le ratio AGPI/ AGS et l'alcool. Plus tard, une catégorie « Poisson et produits de la mer » a été ajoutée (496). Le MeDi score est la somme des sous-scores attribués à chaque catégorie et varie de 0 (plus faible adhésion) à 9 (adhésion la plus élevée).

Plusieurs revues de la littérature ont identifié les études ayant associé le régime MeDi et la cognition, le déclin cognitif, la démence dont la MA (125,494,497,498). La revue la plus récente (494) a identifié huit études longitudinales issues de l'analyse de sept cohortes (124,444,498–503). Les résultats de ces études convergent vers un effet bénéfique du MeDi sur la fonction cognitive (494). Les résultats issus de l'analyse des données du *Washington Heights-Inwood Columbia Aging Project* (WHICAP) ont montré qu'une adhésion élevée au MeDi était associée à une diminution des risques de MA et de MCI (124,500). De plus, les sujets MCI ayant une adhésion au MeDi considérée comme modérée à élevée avaient respectivement 45% et 48% moins de risque de développer une MA que ceux ayant une faible adhésion (124). Dans cette même cohorte, une autre analyse a montré que la réduction du risque de MA était indépendante du niveau d'activité physique (501). Par ailleurs, dans cette cohorte, les sujets MA ayant une adhésion élevée au MeDi vivaient plus longtemps, en moyenne 3,9 ans de plus que les sujets MA ayant une faible adhésion (502). Pour tester l'hypothèse que la relation entre le régime méditerranéen et les troubles cognitifs passe par des facteurs vasculaires, Scares *et al.* ont testé si l'association entre le MeDi et le risque de MA était atténuée par les facteurs de risque vasculaire (antécédents d'accident vasculaire cérébral, diabète, hypertension artérielle, maladie cardiaque et taux de lipides) (504). L'ampleur de l'association entre le MeDi et le risque de MA demeurerait virtuellement inchangée après inclusion des facteurs vasculaires dans le modèle, suggérant que la relation ne serait pas principalement expliquée par ces facteurs. Plus récemment, les auteurs ont montré que chez 707 sujets âgés en moyenne de 80 ans une forte adhésion au MeDi était associée à une plus faible charge de maladies cérébrovasculaires dans le cerveau (505). L'adhésion au MeDi était associée à moins d'infarctus, indicateurs de maladies des gros vaisseaux, mais pas à moins de signaux hyperintenses de la substance blanche, indicateurs de maladies des petits vaisseaux. Ces résultats suggèrent que la voie biologique expliquant la relation entre le MeDi et le risque de MA passerait par les maladies des gros vaisseaux.

En France, une seule étude longitudinale a été menée en utilisant les données de l'étude des Trois Cités (498). Cette étude a été conduite sur 1 410 sujets âgés de 65 ans et plus indemnes de trouble cognitif à l'inclusion et suivis pendant cinq ans. Une adhésion élevée au MeDi était significativement associée à un moindre déclin de la fonction cognitive globale évaluée par le MMSE et de la mémoire épisodique évaluée par le test de Grober et Buschke. Cependant, aucune association n'a été trouvée entre une meilleure adhésion au MeDi et le risque de démence ou celui de MA. Les auteurs suggèrent que le MeDi préviendrait le vieillissement cérébral précocement dans la phase prodromale de la démence plutôt que dans les quelques années précédant le diagnostic.

Une étude portant sur 1 141 sujets appartenant à la *Mayo Clinic Study of Aging* suivis pendant deux ans a montré une diminution de 25% du risque de MCI ou de démence, non significative, du fait d'une faible puissance statistique (444).

À partir des données du *Chicago Health and Aging Project*, Tanne *et al.* ont montré que le MeDi était associé à un moindre déclin cognitif (499).

L'analyse des données de 1 528 sujets âgés de 60 à 64 ans indemnes de trouble cognitif à l'inclusion et participant à la *PATH Through Life Study* a montré qu'après quatre ans de suivi une adhésion élevée au MeDi n'était pas associée aux troubles cognitifs, mais cette absence d'association pourrait s'expliquer par le faible nombre de cas incidents (503).

Une étude récente portant sur une cohorte de 2 504 femmes ayant des antécédents de maladies cardiovasculaires ou des facteurs de risque vasculaire, donc ayant un risque élevé de déclin cognitif, participant à la *Women's Antioxydant Cardiovascular Study* n'a montré aucune association entre l'adhésion au MeDi et le déclin cognitif évalué sur cinq années (506). Ces résultats suggèrent que la prévention du déclin cognitif pourrait être difficile chez les sujets à risque ou atteints de pathologies vasculaires.

L'analyse transversale de 732 sujets grecs âgés de 60 ans et plus à l'inclusion issus de la *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort* a montré une faible association non-significative entre le MeDi et les performances cognitives (391).

Depuis la revue publiée par Féart *et al.*, d'autres études ont été publiées, trois transversales (452,507,508), deux essais randomisés (509,510) et six études longitudinales (450,451,511–514). Ces études sont résumées dans le tableau 24.

Tableau 24. Nouvelles études sur la relation entre le régime méditerranéen et les troubles cognitifs

1 ^{er} Auteur, Pays	Étude	Suivi	Échantillon	Var. dép.	Var. indép.	Résultats
Études transversales						
Ye, 2013, USA	Boston Puerto Rican Health Study		Communauté; n=1269; Mâge=57,3 (7,6) ans	Performance cognitive	Régime MeDi Healthy Eating Index (HEI) 2005	Une adhésion élevée au MeDi était associée à une meilleure fonction cognitive globale comme évaluée par le MMSE et à une plus faible probabilité de trouble cognitif: pour l'augmentation d'un point du score de MeDi, la probabilité de troubles cognitifs diminuait de 13%. L'adhésion au HEI-2005 était aussi associée au score MMSE.
Chan, 2013, Chine	-		Communauté; n=3670;	Troubles cognitifs (CSI-D<28,5)	Score MeDi	L'adhésion au MeDi n'était pas associée au trouble cognitif. En revanche, un régime riche en fruits et légumes d'une part et un régime riche en "snacks, boissons, produits laitiers" d'autre part, étaient associés à un risque réduit de troubles cognitifs.
Katsiardanis, 2013, Grèce	Velesino Study		Communauté; n=557;	Performances cognitives (MMSE)	Score MeDi	L'adhésion au régime MeDi était positivement associée au score MMSE chez les hommes mais inversement associée chez les femmes.
Études longitudinales						
Gardener, 2012, Australie	Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle Study of Ageing	18 mois	652 Témoins sains,	Diagnostic (Indemne, MCI ou MA)	Score MeDi	Les sujets MA et MCI avaient des scores MeDi plus faibles que les sujets indemnes. Un score MeDi plus élevé était associé à une diminution de la probabilité d'être diagnostiqué MCI ou MA.
Titova, 2013, Suède	Prospective Investigation of the Vascularure in Uppsala Seniors	5 ans	Communauté; n=827; âgés de 70 ans à l'inclusion	Performances cognitives (7-MS) Volume cérébral	Score MeDi	Le score MeDi n'était pas associé au score 7-MS dans le modèle complet. L'analyse individuelle des aliments composant le MeDi score, révèle que la consommation de viande était négativement associée au score du 7-MS. Aucune association n'a été observée entre le score MeDi et le volume cérébral. En revanche, une faible consommation de viande a été associée à un plus gros volume cérébral.
Wengreen, 2013, USA	Cache County Study on Memory, Health and Aging	10,6 ans en moyenne	Communauté; n=3580;	Déclin cognitif	Approche alimentaire pour stopper l'hypertension artérielle Modèle alimentaire méditerranéen	Une adhésion élevée à l'un des régimes était associée à de meilleures performances cognitives globales à l'inclusion comparée à une faible adhésion et cette différence se maintenait au cours du suivi. Une consommation élevée de graines, de noix et de légumineuses était indépendamment associée à de meilleures performances cognitives globales à l'inclusion.
Dép. : dépendante ; HEI : Healthy Eating Index ; indép. : indépendante ; MA : maladie d'Alzheimer ; Mâge= moyenne d'âge ; MCI : Mild cognitive impairment ; MeDi : régime méditerranéen ; MMSE : Mini-Mental State Examination ; var. variable ; 7-MS : 7-Minute Screen						

Tableau 24. (Suite)

1 ^{er} Auteur, Pays	Étude	Suivi	Échantillon	Var. dép.	Var. indép.	Résultats
Tsivgoulis, 2013, USA	Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke Study 2003-2007	suivi de 4,0 (1,5) ans en moyenne	Communauté; n=17478; Mâge=64,4 (9,1) ans (45-98)	Troubles cognitifs (Six-Items Screener-SIS)	MeDi score	Une adhésion élevée au MeDi associée à une diminution de la probabilité de troubles cognitifs mais que chez les sujets non-diabétiques. Une adhésion élevée au MeDi également associée à un score SIS plus élevé.
Samieri, 2013, USA	Nurses' Health Study	suivi de 6 ans en moyenne	Infirmières, n=16058; âgées de 70 ans ou plus	Déclin cognitif (TICS)	MeDi score moyen sur 13 années	La moyenne du score MeDi associée à un changement de TICS, du score cognitif global et du score de mémoire verbale. L'analyse individuelle des composants du MeDi score a révélé qu'une consommation élevée de légumes sur le long terme était associée à un moindre déclin de la fonction cognitive globale, un rapport AGMI:AGS élevé était également associé à un moindre déclin de la fonction cognitive globale mais aussi de la mémoire verbale. Une consommation élevée de légumes, poisson et noix était significativement associée à de meilleures performances cognitives aux âges avancés. Une augmentation de la consommation de fruits était associée à une diminution de la moyenne du score de cognition globale.
Kesse-Guyot, 2013	SUVIMAX	suivi de 13 ans	Communauté; n=3083; Mâge=52,0 (4,6) ans	Performances cognitives	MeDi score et <i>Mediterranea n-Style Dietary pattern score</i> (MSDPS) évalué à la vie adulte	Le score MeDi positivement associé à la performance au <i>Backward Digit span</i> et le MSDPS était associé positivement aux performances de fluence verbale phonémique.
Essais randomisés						
Martinez-Lapiscina, 2013, Espagne	PREDIMED	suivi sur 6,5 ans - groupe 1: enrichi en huile d'olive - groupe 2: enrichi en noix - groupe 3: témoin: régime allégé en graisse	Communauté; n=522; Mâge=67,4 (5,7) ans	Performance cognitive (MMSE, Clock Drawing Test (CDT)) Démence MCI	Régime	Les scores moyens du MMSE et du CDT significativement plus élevés chez les participants MedDiet + huile ou MedDiet + Noix que chez les témoins.
McMillan, 2011,	-	suivi 10 jours - témoin : pas de changement - groupe expérimental: changement de régime	Femmes volontaires; n=27; Mâge=21,1 (3,3) ans	Performances cognitives	Régime	Effet sur la performance cognitive limité au temps de réaction.
AGMI : Acides gras monoinsaturés ; AGS : acides gras saturés ; CDT : Clock Drawing Test ; Dép. : dépendante ; indep. : indépendante ; Mâge= moyenne d'âge ; MCI : Mild cognitive impairment ; MeDi : régime méditerranéen ; MMSE : Mini-Mental State Examination ; MSDPS : <i>Mediterranean-Style Dietary pattern score</i> ; SIS : Six-Items Screener ; var. variable ; 7-MS : 7-Minute Screen						

Les études transversales portant sur des populations différentes montrent des résultats contradictoires. Une première étude portant sur 1 269 sujets portoricains vivant à Boston aux États-Unis a montré qu'un score, mesurant l'adhésion au MeDi, élevé était associé à de meilleures performances cognitives globales évaluées par le MMSE et à une probabilité plus faible de troubles cognitifs (507). En revanche, une étude chinoise portant sur 3 670 sujets n'a pas retrouvé d'association entre le score MeDi et les troubles cognitifs évalués par un score <28,5 à la partie cognitive du CSI-D (452). La troisième étude, grecque, menée sur 557 sujets a, quant à elle, trouvé une association positive entre le score de MeDi et le score du MMSE seulement chez les hommes, l'association étant négative chez les femmes (508).

Les résultats des récentes études longitudinales montrent, dans leur ensemble, que l'adhésion à un régime méditerranéen est associée à de meilleures performances cognitives (450,512,514) même si une étude suédoise a trouvé des résultats contradictoires (451). Elle a aussi été associée à une diminution de l'incidence des troubles cognitifs au cours d'un suivi de quatre années (513). En revanche, deux études n'ont pas montré d'association avec le déclin cognitif (450,512) suggérant que le modèle alimentaire méditerranéen ne modifie pas le cours du déficit cognitif avec l'âge.

Seuls deux essais randomisés se sont intéressés à l'effet du régime méditerranéen sur la cognition (509,510). Le premier essai a comparé les effets d'un régime méditerranéen suivi pendant 10 jours sur la cognition d'un échantillon de 27 sujets âgés en moyenne de 21 ans environ (509). Les seules différences observées entre le groupe expérimental et le groupe témoin étaient limitées au temps de réaction aux différents tests et non pas à la performance aux tests à proprement parler. Le deuxième essai a porté sur un échantillon plus large et a duré 6,5 ans en moyenne (510). Deux groupes expérimentaux ont été comparés à un groupe témoin qui devait suivre un régime allégé en graisse. Les deux groupes expérimentaux ont reçu des séances d'éducation sur le régime de type méditerranéen et ont été encouragés à le suivre. Un des groupes recevait une supplémentation en huile d'olive extra-vierge alors que l'autre groupe recevait une supplémentation en noix, noisettes, amandes... Après 6,5 années de suivi, les performances au MMSE et au *Clock Drawing Test* étaient meilleures dans les deux groupes expérimentaux par rapport au groupe témoin.

Une très récente méta-analyse réalisée à partir de cinq études longitudinales conclut que l'adhésion à un régime de type méditerranéen est associée à une diminution du risque de troubles cognitifs (MCI ou MA) avec un HR ajusté=0,7 ; IC_{95%} : 0,6-0,8 (515).

L'ensemble des études revues ici va dans le sens d'un effet bénéfique du régime méditerranéen même si certaines études sont contradictoires. Le régime méditerranéen pourrait influencer sur le risque vasculaire, l'inflammation et l'oxydation (516). La démence et le déclin cognitif ont été associés à de multiples facteurs de risque vasculaire (517) et les bienfaits du régime méditerranéen sur ces facteurs et sur les maladies cardiovasculaires ont été beaucoup documentés (518). La démence et le déclin cognitif ont été également associés au syndrome métabolique, défini par la présence d'au moins trois facteurs de risque vasculaire parmi les cinq suivants : l'hypertension artérielle, un large tour de taille, l'hypertriglycémie, un faible taux d'HDL-Cholestérol et l'hyperglycémie (519–521). Une récente méta-analyse portant sur plus de 500 000 sujets a montré qu'adhérer à un régime méditerranéen diminuait le risque de développer un syndrome métabolique et de développer les facteurs de risque le constituant (522). Par ailleurs, les dommages oxydatifs ont été impliqués dans la MA ; le régime MeDi riche en antioxydants pourrait aider à réduire le stress oxydatif dans le cerveau vieillissant (494). Le MeDi a été inversement associé aux marqueurs du stress oxydatif (523) et de l'oxydation des lipides (524). Dans un essai récent, un régime MeDi enrichi en huile d'olive réduisait l'expression des gènes liées au processus inflammatoire et au stress oxydatif et diminuait les marqueurs de l'oxydation lipidique et de l'inflammation dans le plasma (525). Un autre mécanisme pourrait faire intervenir les processus inflammatoires, l'inflammation étant un autre mécanisme impliqué dans la MA ; une forte adhésion à un régime méditerranéen a été associée à une diminution des marqueurs inflammatoires (526–528). Une méta-analyse a comparé le régime méditerranéen aux régimes allégés en graisse et a conclu que les individus suivant un régime MeDi présentaient davantage de changements favorables du taux de *C-Reactive Protein*, du glucose, du cholestérol total et de la tension artérielle que les sujets assignés à un régime allégé en graisse (529).

3.2.3 Conclusion

Les éléments apportés par cette revue de la littérature sont en faveur d'un rôle des apports alimentaires dans la survenue des troubles cognitifs à un âge avancé. Si l'analyse individuelle des nutriments propose des résultats divergents, il semble que considérer l'ensemble des apports au travers de l'analyse de modèles alimentaires apporte des résultats plus encourageants. Les recommandations nutritionnelles actuelles établies pour prévenir les maladies cardiovasculaires et les cancers semblent également être valables pour la prévention des troubles cognitifs liés à l'âge. La grande majorité des études présentées ici est issue des

pays industrialisés. À notre connaissance, une seule étude s'est intéressée à la relation entre la consommation alimentaire et les troubles cognitifs sur le continent Africain (397). D'autres études sont donc nécessaires pour confronter les résultats obtenus dans les pays industrialisés à d'autres cultures.

Partie 2. Cadre et objectifs de la thèse et méthode

1. Cadre de la thèse

Ce travail de thèse s'inscrit dans le cadre plus large du programme d'étude sur l'Épidémiologie des Démences en Afrique Centrale (EPIDEMCA) mené par l'UMR INSERM 1094 « Neuroépidémiologie tropicale » de l'Université de Limoges en partenariat avec les unités INSERM U897 à Bordeaux sous la direction du Professeur Dartigues et INSERM U744 à Lille dirigée par le Professeur Amouyel. Ce programme a également eu le soutien des Universités de Bangui en République Centrafricaine et de Brazzaville en République du Congo. Il a été financé par l'Agence Nationale pour la Recherche (ANR-09-MNPS-009-01).

Le programme EPIDEMCA visait à contribuer à une meilleure connaissance de la démence et particulièrement de la MA en zones rurale et urbaine en Afrique Centrale et notamment en République Centrafricaine (RCA) et en République du Congo (Congo). Pour répondre à cet objectif principal, trois objectifs spécifiques ont été définis :

- Comparer la prévalence de la démence et des troubles cognitifs chez les personnes âgées en zones urbaine et rurale de deux pays d'Afrique Centrale (République Centrafricaine et République du Congo) ;
- Étudier les différents facteurs associés à la démence : âge, niveau d'éducation, facteurs vasculaires, psycho-sociaux, nutritionnels et biologiques ;
- Déterminer si des variations génétiques peuvent modifier le risque de démence dans ces populations africaines.

2. Justification et objectifs de la thèse

En 2008-2009, notre équipe de recherche a mené une étude de prévalence de la démence (l'étude EDAC) à Bangui en RCA et à Brazzaville au Congo (26). Elle a montré que certains événements de vie stressants et plus particulièrement le décès parental pendant l'enfance et un déménagement récent étaient associés à la démence (156). C'était le cas également d'un $IMC < 18,5 \text{ kg/m}^2$ (156) et d'une consommation faible de fruits et de viande/poisson (397). Or, il est possible d'agir sur ces facteurs pour ralentir le processus pathologique qui mène à la démence. Cependant, avant d'imaginer des interventions, il est nécessaire de mieux connaître ces facteurs. Comme nous allons le voir dans la partie méthode, le programme EPIDEMCA offre cette opportunité puisqu'il a été conçu :

1. pour être représentatif des capitales des deux pays d'intérêt ;
2. pour être mieux représentatif de ces pays puisque le programme a inclus des zones rurales ;
3. pour analyser l'association de ces facteurs avec le MCI, considéré comme le stade prodromal de la démence.

En effet, si ces facteurs influent sur la survenue du MCI, on peut espérer qu'intervenir à ce stade de la pathologie démentielle permette de limiter la survenue de la démence. C'est pourquoi nous avons décidé de nous intéresser spécifiquement à ces associations à partir des données du programme EPIDEMCA.

Ce travail de thèse entre dans le cadre du deuxième objectif spécifique du projet EPIDEMCA. Plus particulièrement, son objectif est de contribuer à une meilleure connaissance des troubles cognitifs chez les personnes âgées vivant en zones rurale et urbaine de RCA et du Congo au travers de l'étude du lien entre les troubles cognitifs (MCI et démence) et les facteurs psychosociaux, d'une part, et les facteurs nutritionnels, d'autre part. Pour répondre à cet objectif général, quatre objectifs spécifiques ont été définis :

- 1 Évaluer l'association entre les événements de vie stressants survenus lors de trois périodes de vie (enfance, vie adulte, ≥ 65 ans) et les troubles cognitifs ;
- 2 Évaluer l'association entre le trouble de la personnalité dépendante et les troubles cognitifs ;
- 3 Évaluer l'association entre la dénutrition et les troubles cognitifs ;
- 4 Évaluer l'association entre la consommation alimentaire et les troubles cognitifs.

3. Méthode

3.1 Schéma et période d'étude

Une enquête transversale multicentrique en population générale a été menée en deux phases dans chacune de nos zones d'étude. La première phase, par questionnaire, correspondait au dépistage des sujets âgés de 65 ans et plus de la population générale ayant des performances cognitives altérées. Le dépistage était réalisé au domicile des sujets. Les sujets dépistés comme ayant des troubles cognitifs étaient ensuite invités à un entretien avec un neurologue pour confirmer ou infirmer le diagnostic de démence à l'aide d'une batterie de tests neuropsychologiques mais également pour établir l'étiologie de la démence, si celle-ci était confirmée.

Le recueil de données s'est étendu sur sept mois dans les deux pays étudiés (figure 13).

		2011								2012											
		Novembre				Décembre				Janvier				Février				Mars			
		S1	S2	S3	S4	S1	S2	S3	S4	S1	S2	S3	S4	S1	S2	S3	S4	S1	S2	S3	S4
RCA	Formation																				
	Dépistage en zone rurale																				
	En zone urbaine																				
	Confirmation																				

		2012																							
		Juillet				Août				Septembre				Octobre				Novembre				Décembre			
		S1	S2	S3	S4	S1	S2	S3	S4	S1	S2	S3	S4	S1	S2	S3	S4	S1	S2	S3	S4	S1	S2	S3	S4
Congo	Formation																								
	Dépistage en zone rurale																								
	En zone urbaine																								
	Confirmation																								

Figure 1. Planning de l'enquête terrain

3.2.1 République Centrafricaine

La République Centrafricaine (RCA) est un pays d'Afrique Centrale enclavé, entouré par le Cameroun à l'ouest, le Tchad au nord, le Soudan et le Soudan du sud à l'est, la République démocratique du Congo et la République du Congo au sud (figure 15). La RCA comptait 5 057 208 habitants en 2012 selon les dernières estimations publiées par le *CIA World Fact Book*. En 2010, 3,7% de la population était âgée de 65 ans et plus et 61% vivaient en zone rurale (Banque Mondiale). La RCA est considérée par la Banque Mondiale comme un pays à faible revenu avec près des deux tiers de la population centrafricaine (62%) vivant sous le seuil de pauvreté en 2008.

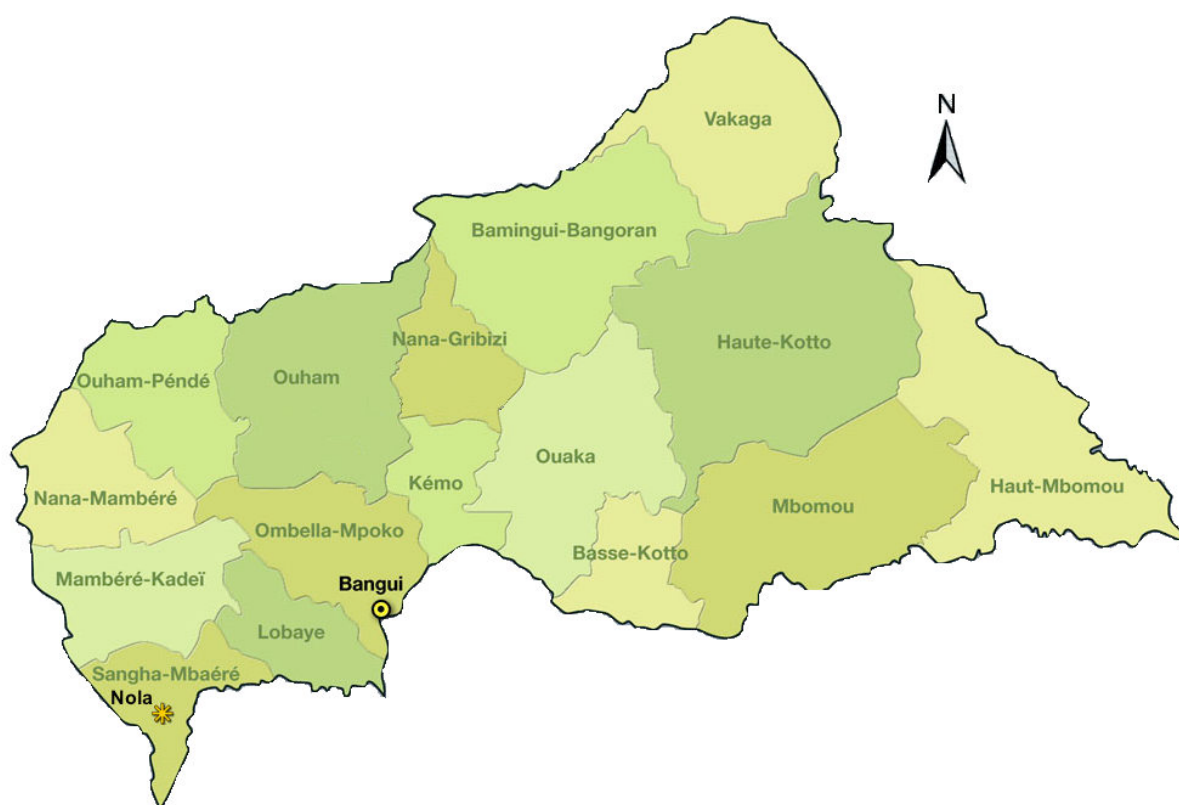


Figure 3. Carte de la RCA

3.2.1.1 Nola et ses alentours

En RCA, la zone rurale choisie était la commune de Nola ainsi que les villages situés dans un rayon de 10 km alentour, dans la préfecture de Sangha-Mbaéré, à l'extrémité sud-ouest du pays (figure 16). Cette zone a été sélectionnée de façon raisonnée et pour atteindre la taille initialement envisagée de 500 sujets (cf. échantillonnage). Il s'agit d'une zone qui était, sur un plan sécuritaire, sûre au moment de l'enquête, connue de l'UMR INSERM 1094 qui a conduit des recherches sur la trypanosomiose humaine africaine dans cette préfecture et enfin, Nola dispose d'un hôpital équipé d'un congélateur permettant la préservation de la chaîne du froid pour les échantillons sanguins collectés durant l'enquête.

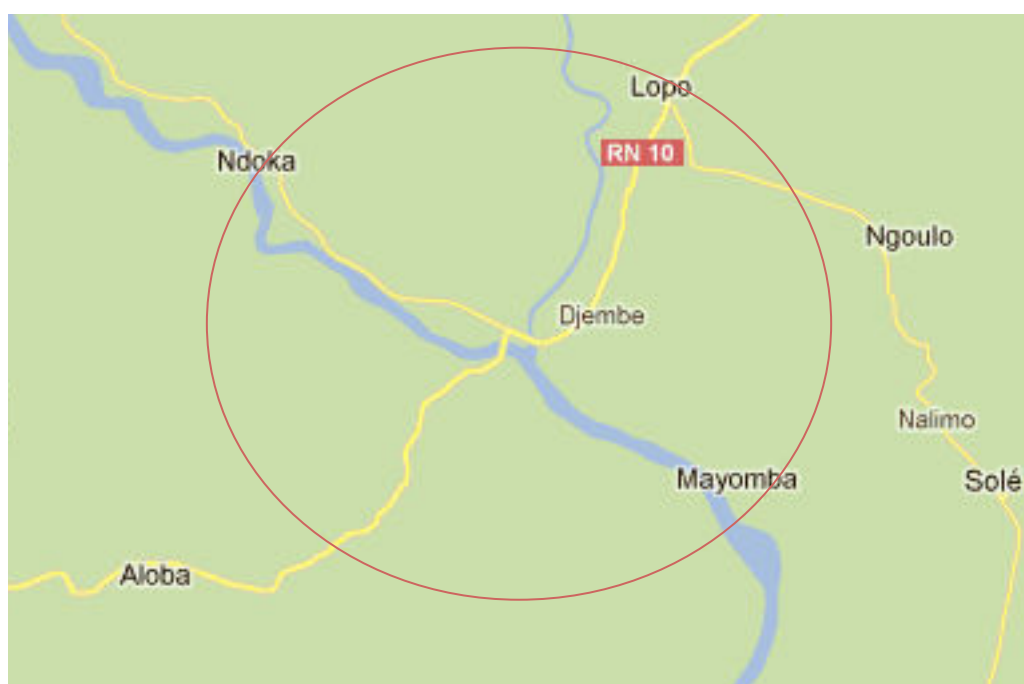


Figure 16. Carte de la zone rurale enquêtée en RCA

3.2.1.2 Bangui

La zone urbaine considérée était la capitale de la RCA, Bangui, située dans le sud du pays, sur les rives du fleuve Oubangui qui sert de frontière avec la République Démocratique du Congo. Selon le recensement général de la population et de l'habitat de 2003, la population de Bangui était estimée à 622 771 habitants, incluant environ 1,4% de personnes âgées de plus de 65 ans.

Bangui est constituée de huit arrondissements, à leur tour, découpés en quartiers regroupés en « groupe ».

Une étude de prévalence de la démence y a été conduite en 2008 et plus particulièrement dans le troisième arrondissement de la ville par l'UMR INSERM 1094. Cette étude a rapporté une prévalence de 8,1% [IC_{95%} :5,8-10,8] (26), soit une prévalence proche de celle que l'on peut retrouver dans les pays occidentaux.

3.2.2 République du Congo (figure 17)

Selon les données du recensement général de la population et de l'habitat, le Congo comptait 3 697 490 habitants en 2007. Le Congo est l'un des pays d'Afrique subsaharienne les moins peuplés, avec une densité moyenne de 10 habitants au km². La population se concentre principalement dans la capitale, Brazzaville, et dans la ville de Pointe-Noire qui regroupe à elles seules 62% de la population congolaise, avec respectivement 1 100 000 et 650 000 habitants. Comme dans tous les pays d'Afrique sub-saharienne, la population se caractérise par une extrême jeunesse avec un âge médian de 19 ans. D'après une étude sur le vieillissement et les conditions de vie des personnes âgées au Congo menée en 2007 (530), les personnes âgées de 65 ans et plus représentaient 3,2% de la population (119 533 personnes) et seulement 1% (soit 38 065 personnes) étaient âgées de 75 ans et plus. Au-delà de 90 ans, on ne compte que 2 176 individus. Le degré de vieillissement de la population varie selon le milieu de résidence et selon les régions. Le vieillissement marque plus fortement les zones rurales où les personnes âgées représentent 7 à 8 % de la population. Comme dans toute population, la population âgée est plus féminine que masculine : respectivement 5,4% et 4,2% de personnes âgées de 60 ans ou plus. Les personnes âgées se caractérisent par un faible niveau d'éducation. Les deux tiers des personnes âgées de 60 ans et plus ne sont jamais allées à l'école, près d'un quart n'a que le niveau primaire et 7% sont allées au collège. Il existe une inégalité en fonction du sexe en défaveur des femmes puisque 85% d'entre elles n'ont jamais été scolarisées contre seulement 38% des hommes du même âge. Contrairement aux pays développés, la majorité de la population âgée du Congo est encore active avec plus de la moitié qui déclare une activité professionnelle.



Figure 17. Carte de la République du Congo

3.2.2.1 La communauté urbaine de Gamboma

La communauté urbaine de Gamboma a été choisie pour des raisons d'accessibilité, et logistiques, notamment pour la présence d'un hôpital de proximité disposant d'un congélateur permettant de respecter les procédures de conservation des prélèvements sanguins. Située dans le département de Gamboma, au sein de la Région des Plateaux, au Nord de Brazzaville (figure 17), la communauté urbaine de Gamboma comptait 18 514 habitants en 2007, dont 52,4% de femmes (RGPH 2007).

3.2.2.2 Brazzaville

Brazzaville, capitale du Congo, comptait 1 373 382 habitants au dernier recensement de 2007, soit 37,1% de la population congolaise. Sa densité est de 13 733,8 habitants/km². En 2007, elle comptait 32 318 personnes âgées de 65 ans ou plus, soit 2,3% de sa population. Tout comme Bangui en RCA, la ville de Brazzaville a également été le terrain d'une étude de prévalence de la démence menée en 2008, plus particulièrement dans le 4^{ème} arrondissement. La prévalence était de 6,7% [IC_{95%} : 4,7-9,2] (26).

3.3 Population d'étude

La population cible, c'est-à-dire la population à qui nous souhaitons inférer les résultats, est l'ensemble des personnes âgées de 65 ans et plus vivant en RCA et au Congo.

La population source, à partir de laquelle nous avons construit notre échantillon, est la population des quatre zones choisies exclusion faite des personnes :

- présentant une surdité ou un mutisme sans possibilité de traduction en langue non verbale entravant l'évaluation cognitive du sujet ;
- présentant des altérations des fonctions vitales engageant le pronostic à court terme compromettant la participation des sujets à l'enquête ;
- gravement malades et/ou hospitalisées pendant la période d'enquête ;
- absentes de la zone d'enquête pendant toute la durée de l'enquête ;
- refusant de participer à l'enquête.

3.4 Échantillonnage

3.4.1 Calcul de la taille d'échantillon

L'objectif principal du programme EPIDEMCA étant de déterminer la prévalence de la démence dans les deux pays d'étude, la taille de l'échantillon a été calculée en conséquence.

Le calcul de la taille d'échantillon pour une enquête de prévalence dépend de plusieurs paramètres :

- la fréquence estimée du phénomène étudié, ici, la démence,
- la précision de la mesure souhaitée,
- le risque d'erreur α .

La taille d'échantillon a été calculée à l'aide de la formule suivant :

$$N = \frac{\varepsilon^2 \cdot p \cdot q}{i^2}$$

Où N est la taille d'échantillon à calculer

ε , l'écart-type pour un risque α à 5%

p, la prévalence attendue

q = (1-p)

i, la précision de l'estimation souhaitée.

Pour une prévalence attendue de 5%, un écart-type de 1,96 et une précision de 2%, la taille d'échantillon calculée étant de 456 sujets dans chaque zone d'enquête, nous avons arrondi à 500 sujets à inclure, soit un total de 2 000 sujets.

3.4.2 Zone urbaine

En zone urbaine, un échantillonnage aléatoire proportionnel à la taille des arrondissements des deux capitales a été réalisé. À Bangui (tableau 25) comme à Brazzaville (tableau 26), le nombre de sujets à inclure par arrondissement a été calculé proportionnellement à la taille des arrondissements.

Tableau 25. Calcul du nombre de sujets à inclure dans l'échantillon par arrondissement à Bangui, RCA

Arrondissement	Effectif population (RGPH 2003)	Proportion de l'arrondissement (%)	Echantillon EPIDEMCA
1 ^{er}	11 833	1,74	9
2 ^{ème}	69 724	10,27	51
3 ^{ème}	98 874	14,56	73
4 ^{ème}	112 648	16,59	83
5 ^{ème}	157 424	23,18	116
6 ^{ème}	97 385	14,34	72
7 ^{ème}	50 847	7,49	37
8 ^{ème}	80 337	11,83	59
Total	679 072	100	500

Tableau 26. Calcul du nombre de sujets à inclure dans l'échantillon par arrondissement à Brazzaville, Congo

Arrondissement	Effectif population	Proportion de l'arrondissement (%)	Echantillon EPIDEMCA
1 ^{er}	237 465	17,29	86
2 ^{ème}	98 782	7,19	36
3 ^{ème}	93 106	6,78	34
4 ^{ème}	166 719	12,14	61
5 ^{ème}	182 057	13,26	66
6 ^{ème}	225 324	16,41	82
7 ^{ème}	128 045	9,32	47
8 ^{ème}	60 827	4,43	22
9 ^{ème}	181 057	13,18	66
Total	1 373 382	100	500

3.4.3 Zone rurale

Il a été décidé de recourir à un recrutement exhaustif des personnes âgées en procédant de porte en porte dans la zone ciblée. Ce choix a été guidé par les contraintes logistiques et financières. Si l'effectif recherché, soit 500 sujets dans chacune des zones rurales, n'était pas atteint après avoir visité tous les foyers des communes sélectionnées, les personnes âgées vivant dans les villages situés dans un périmètre prédéfini étaient également enquêtés.

3.5 Recueil de données

Dans chacune des zones enquêtées, le recueil de données a été mené en deux phases: une phase de dépistage et une phase de confirmation.

3.5.1 Phase de dépistage

Cette phase a été réalisée en population générale âgée de 65 ans et plus au domicile des sujets. Il s'agissait d'une enquête par questionnaire destiné au sujet âgé (questionnaire patient) mais aussi à un proche que l'on nommera « informant » dans le reste du document (questionnaire informant). Le questionnaire est présenté en annexe 2.

Le questionnaire patient comprenait quatre parties principales:

- la première partie permettait d'estimer l'âge du sujet ;

- la deuxième partie correspondait à la forme traduite du *Community Screening Interview for Dementia* (CSI-D). Elle contenait également le test des 10 mots issu du *Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease* (CERAD) ;
- la troisième partie consistait au *Geriatric Mental State version B3* ;
- la quatrième partie interrogeait les facteurs connus pour être associés à la démence ; cette partie incluait également un examen physique du sujet âgé.

En plus du questionnaire et de l'examen physique, un prélèvement sanguin de 20 ml était également réalisé à la fin de l'entretien soit par les enquêteurs eux-mêmes soit par des infirmiers spécialement dédiés à cette tâche.

Le questionnaire a été initialement rédigé en français puis il a été traduit en langues locales (Sango en RCA ; Lari, Kituba et Lingala au Congo). La version française du questionnaire pouvait être également utilisée selon la préférence des sujets. Au Congo, notamment à Gamboma, une traduction instantanée en Téké a été réalisée au besoin. De même, une traduction instantanée avec l'aide d'un traducteur était également réalisée pour les sujets parlant un dialecte.

3.5.1.1 L'estimation de l'âge

Étant donné que l'un des critères d'inclusion était un âge égal ou supérieur à 65 ans et que la prévalence et l'incidence de la démence sont multipliées par deux tous les cinq ans (6), l'estimation précise de l'âge est d'une grande importance. Cependant, cela peut s'avérer difficile, particulièrement dans les pays où le système d'enregistrement des naissances n'est pas bien établi et dans les populations aux niveaux d'éducation faibles.

Lors du dépistage, l'âge du sujet devait d'abord être déterminé à partir d'un document officiel (carte d'identité, extrait d'acte de naissance, carte de baptême, etc.). En cas de doute ou d'absence de document officiel, l'âge a dû être estimé. L'estimation était réalisée à partir de repères historiques locaux jugés marquants pour l'ensemble de la population. Cette méthode d'estimation a été validée au Nigéria (531), puis au Bénin (532).

Les repères retenus en RCA étaient la proclamation de l'indépendance du pays en 1960 et le couronnement de Bokassa en 1977. Ceux utilisés au Congo étaient les troubles à Brazzaville avec intervention de l'armée française en 1959, l'indépendance du Congo en 1960 et les assassinats de Marien Ngouabi et du Cardinal Biayenda en 1977.

Dans le cas où ces événements n'étaient pas connus des sujets, l'âge du premier enfant si possible ou d'au moins un enfant du sujet était recherché. En considérant un âge de première grossesse à 20 ans et un écart de deux ans entre chaque enfant, l'âge du sujet pouvait être estimé. Si l'âge ne pouvait pas être estimé par les moyens précédemment décrits, le sujet n'était pas inclus dans l'étude.

L'algorithme présenté en annexe 3 a permis de déterminer l'âge à utiliser dans les analyses pour chacun des sujets de la base de données.

3.5.1.2 Le *Community Screening Interview for Dementia*

Le dépistage des cas suspects de démence en population générale a été mené à l'aide du *Community Screening Interview for Dementia* (CSI-D) (143), outil transculturel qui n'est pas influencé par le niveau d'éducation des sujets interrogés. Il comprend deux parties distinctes : une évaluation cognitive du sujet et un entretien d'évaluation fonctionnelle avec un informant. La partie cognitive évalue la mémoire, la pensée abstraite, le jugement, les dysfonctionnements des fonctions corticales supérieures (aphasie, apraxie, agnosie, difficultés constructives), alors que la partie « informant » évalue les changements de personnalité ainsi que le comportement au travail et en société conformément (143) aux critères cliniques de démence du DSM III (533). Du fait du fort taux d'illettrisme dans certains pays, notamment africains, les questions sont essentiellement posées oralement.

Dans la version originale de la partie cognitive, deux items demandaient au sujet de copier des figures pour évaluer l'apraxie constructive. Or, dans les études menées précédemment par notre unité au Bénin (22,23) et en Afrique Centrale (26), ces items se sont avérés être difficilement réalisables pour la majorité de la population qui n'avait pas été scolarisée, cette tâche nécessitant l'utilisation d'un stylo. En lieu et place, les sujets devaient reproduire les figures suivantes à l'aide d'allumettes :



Figure 18. Tâches modifiées

Ces figures sont issues du *Stick Design Test* élaboré et validé au Nigéria (534).

À partir des informations recueillies, deux scores sont calculés : un score cognitif allant de 0 à 34, un faible score indiquant des troubles cognitifs, et un score informant variant de 0 à 16 points, un score élevé indiquant des troubles fonctionnels (535). La création d'un score discriminant construit à partir de la combinaison des scores cognitif et informant améliore la performance de l'outil en termes de sensibilité et de spécificité (535). Lors de la première étude menée au Bénin par notre unité, le score discriminant a montré une spécificité très faible, les investigateurs ont alors décidé d'utiliser uniquement le score cognitif. Dans notre étude, le score-seuil pour définir les sujets potentiellement déments a été fixé à 24,5 au regard de la sensibilité (93%) et de la spécificité (82%) déterminées sur la population âgée centrafricaine et congolaise incluse dans l'étude EDAC.

Si le CSI-D a été utilisé dans plusieurs études menées en Afrique (20–26), il semble que cet outil ait des difficultés à faire la distinction entre la démence et la dépression (142). C'est pourquoi il ne peut être utilisé seul pour le diagnostic de démence. Soit il est utilisé en complément d'autres instruments tels que le *Geriatric Mental State* et le test des 10 mots comme proposé par le *10/66 Dementia Research Group* (142), soit un examen clinique par un neurologue permet de confirmer le diagnostic. C'est cette deuxième solution que nous avons choisie dans notre étude.

3.5.1.3 Le *Geriatric Mental State*

Le *Geriatric Mental State* (GMS) a été développé par John Copeland de l'Université de Liverpool, partant du constat que les méthodes existantes jusque-là pour révéler l'état mental des sujets ne convenaient pas aux personnes âgées : les pathologies d'ordre organique n'étaient pas suffisamment couvertes, les questions étaient souvent trop longues et compliquées, etc (536). La première version du GMS combinait deux entretiens sur l'état

mental développés pour des sujets plus jeunes, le *Present State Examination* et le *Present Status Schedule* auxquels des items spécifiquement développés pour répondre aux problématiques de la personne âgée ont été ajoutés. La version finale de cette première édition contenait 541 questions. Le GMS est un entretien standardisé, semi-structuré, qui permet de recueillir des informations sur l'état mental des sujets âgés au cours du mois précédant l'entretien. Il permet de classer les sujets par profil de symptômes et peut démontrer des changements de profil dans le temps.

Des études de fiabilité ont été entreprises initialement à Londres et à New York et, plus tard, en Australie et à Liverpool pour les versions plus courtes. Ces études ont montré une bonne fiabilité entre investigateurs psychiatres que ce soit pour le diagnostic psychiatrique ou pour les questions prises individuellement (536). Des études ultérieures ont établi un bon niveau d'accord entre des évaluateurs psychiatres et non psychiatres, en utilisant les versions courtes du GMS. La fiabilité était satisfaisante dans d'autres langues et cultures (espagnol, allemand, hollandais et chinois).

Par la suite, un algorithme a été développé pour permettre l'automatisation du diagnostic : l'AGECAT (537).

Dans le cadre du programme EPIDEMCA, la version B3 du GMS a été utilisée. Il s'agit d'une version réduite qui permet d'évaluer la démence, la dépression et l'anxiété seulement dans des études communautaires. Cette version compte 297 items. Le temps de passation du questionnaire est d'environ 45 minutes mais cette durée dépend des réponses des sujets et surtout de la présence ou non de troubles cognitifs ou de symptômes psychologiques. La version française, dont la validation fait l'objet du Programme Hospitalier de Recherche Clinique coordonné par le CHU de Tours (numéro ClinicalTrials.gov: NCT01061827), a été utilisée comme point de départ de la traduction en langues locales. Les versions traduites n'ont pas été validées dans nos contextes d'étude.

3.5.1.4 Le questionnaire sur les facteurs de risque

Un certain nombre de facteurs associés aux troubles cognitifs et à la démence ont été recherchés. Plus particulièrement, ce questionnaire a permis de recueillir des données d'ordre socio-économique (emplois actuel et passé, précisions sur le lieu d'habitation, composition de la famille, etc.), psychosocial (événements de vie stressants, personnalité, bonheur), nutritionnel (consommation alimentaire, habitudes alimentaires, tabous alimentaires) ainsi que sur le mode de vie (consommations tabagique et d'alcool, loisirs, activité physique, etc.).

3.5.1.5 L'examen physique

Plusieurs mesures ont été réalisées chez les sujets consentants.

- *Mesures anthropométriques* : Pour juger de l'état nutritionnel des sujets enquêtés, le poids, la taille, le périmètre brachial, le pli cutané tricipital, la hauteur talon-genou ainsi que les tours de taille et de hanches ont été mesurés conformément aux recommandations de l'OMS (316).

Le poids : pieds nus et habillés le plus légèrement possible, les sujets ont été pesés sur un pèse-personne mécanique SECA 762 ayant une portée de 10 à 150 kg et une précision de 500 g.

La taille : adossés à une surface la plus plane possible (murs, portes, etc.), les sujets ont été mesurés pieds nus, au centimètre près, à l'aide d'un mètre de charpentier. La lecture de la mesure était réalisée à l'aide d'une règle posée sur la tête du sujet perpendiculairement à la surface sur laquelle il était adossé. Dans le cas où le sujet ne pouvait se mettre debout ou garder la position debout suffisamment longtemps, la taille a été estimée grâce à l'équation de Chumlea (538) pour la population afro-américaine qui requiert la mesure de la hauteur talon-genou :

Pour les hommes : $\text{taille (cm)} = 79,69 + (1,85 * \text{Hauteur talon-genou (cm)}) - (0,14 * \text{âge (années)})$

Pour les femmes : $\text{taille (cm)} = 89,58 + (1,61 * \text{Hauteur talon-genou (cm)}) - (0,17 * \text{âge (années)})$

La hauteur talon-genou a été mesurée sur le sujet allongé sur le dos, le genou étant levé en faisant un angle de 90° entre la jambe et la cuisse en s'assurant que le pied fasse lui également un angle de 90° avec la jambe. La partie fixe de la toise était placée sous le talon de la jambe pliée et la partie mobile au dessus des condyles fémoraux.

Le périmètre brachial (PB) est un autre indicateur de l'état nutritionnel. Il reflète la masse de trois tissus (os, muscles et graisse) (316). Il a été mesuré au niveau du bras droit au millimètre près avec un ruban non extensible à mi-distance entre l'acromion et l'olécrane.

L'épaisseur du pli cutané tricipital (PCT) est une mesure du tissu adipeux périphérique. Elle a été mesurée à trois reprises à 0,2 mm près au niveau du bras droit selon la procédure de Lohman (539) avec un compas Harpenden.

Le tour de taille mesure l'accumulation du tissu adipeux dans l'abdomen. Il s'agit d'un indicateur usuel de l'obésité abdominale (540). Il a été mesuré avec une précision de 1 mm à l'aide d'un mètre-ruban non extensible placé en position horizontale autour du corps à mi-chemin entre la dernière côte et la crête iliaque.

Le tour de hanches a été mesuré à 0,1 cm près à l'aide d'un mètre-ruban non extensible au niveau de la circonférence la plus large, soit au niveau des fesses.

- *Mesures biologiques.* Le pouls a été mesuré sur 30 secondes. La tension artérielle humérale a été mesurée à deux reprises espacées d'environ 15 minutes au niveau des deux bras à la recherche d'une hypertension artérielle. Une mesure aléatoire de la glycémie a été effectuée par capillarité à l'aide d'un glucomètre portable (Accu-Chek® Performa, Roche). L'heure du dernier repas était renseignée. La présence d'une artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) a été recherchée grâce à l'index de pression systolique calculé en rapportant la pression artérielle systolique (PAS) mesurée à la cheville à l'aide d'un doppler portatif (Super Dopplex II, Huntleigh Technology PLC, Luton, UK) sur la PAS humérale. Les valeurs normales sont comprises entre 0,9 et 1,3. Une valeur inférieure à 0,9 indique une AOMI, une valeur supérieure à 1,3 indiquant une médiacalcose (541).

3.5.2. Phase de confirmation

Seuls les sujets ayant un score inférieur à 24,5 à la partie cognitive du CSI-D étaient invités à un entretien avec un neurologue. Les données concernant le fonctionnement cognitif mesuré par des tests neuropsychologiques, les activités quotidiennes et la sévérité des troubles cognitifs évaluée par la *Clinical Dementia Rating Scale* (CDR) (542) ont été utilisées pour poser les diagnostics de démence selon les critères du DSM-IV (29) et de MCI selon les critères de Petersen (46) (Annexe 4). Le *Free and cued Selective Reminding Test*, ou test de Grober et Buschke, a été utilisé pour évaluer la mémoire épisodique (543), le set test d'Isaacs pour

explorer la fluence verbale (544) et le test des deux barrages de Zazzo pour évaluer le niveau d'attention des sujets (545). Si le diagnostic de démence était posé, l'étiologie était ensuite recherchée et incluait : la MA probable ou possible selon les critères du NINCDS-ADRDA (41), la démence vasculaire, la démence mixte, la démence frontotemporale et la démence à corps de Lewy, autre démence ou inclassable.

3.6 Éthique

Chaque participant et sa famille étaient informés du sujet de l'étude et leurs consentements étaient obtenus avant le début de l'enquête. Un consentement écrit était obtenu autant que possible. Pour les sujets illettrés, le but de l'étude était expliqué oralement, le consentement obtenu par empreinte digitale.

Dans chaque pays, le comité d'éthique supervisé par le Ministère de la santé publique en RCA et le Comité d'Éthique de la Recherche en Sciences de Santé au Congo ont approuvé le protocole d'étude de même que le Comité de la Protection des Personnes Sud-Ouest Outre-Mer en France.

4. Données analysées

4.1 Variable dépendante

Dans toutes les analyses présentées dans ce document, la variable dépendante utilisée est la variable catégorielle nominale « troubles cognitifs » comprenant trois modalités : indemnes de trouble cognitif, MCI et démence.

4.2 Variables indépendantes

4.2.1 Variables psychosociales

4.2.1.1 Les événements de vie stressants

Les événements de vie stressants (EVS), à fort impact émotionnel, ont été évalués au cours de trois périodes de vie : l'enfance (0-15 ans), la vie adulte (16-64 ans) et la vieillesse (à partir de 65 ans) à l'aide du questionnaire développé par Persson et Skoog (184) (tableau 27).

Tableau 27. Événements de vie stressants utilisés dans notre étude

<i>Entre 0 et 15 ans</i>	
	Avez-vous perdu un parent ?
	Vos parents ont-ils divorcé ?
	Avez-vous grandi avec un seul de vos parents ?
	Avez-vous grandi avec d'autres personnes que vos parents ?
	Avez-vous grandi dans une extrême pauvreté ?
<i>Entre 16 et 64 ans</i>	
	Avez-vous perdu un(e) époux(se) ?
	Avez-vous perdu un enfant ?
	Un de vos enfants a-t-il été gravement malade ?
	Avez-vous exercé un travail manuel éprouvant ?
	Avez-vous travaillé de nuit ?
<i>Après 65 ans</i>	
	Avez-vous perdu un(e) époux(se) ?
	Votre époux(se) a-t-il (elle) eu une grave maladie physique ?
	Votre époux(se) a-t-il (elle) eu une maladie mentale ?
	Avez-vous perdu un de vos enfants ?
	Un de vos enfants a-t-il été gravement malade ?
	Avez-vous perdu des proches ou des amis ?
	Avez-vous déménagé ?
	Avez-vous connu un changement de statut financier ?

Dans ce travail de thèse, les EVS ont été utilisés de deux manières. Soit nous avons considéré les EVS individuellement, et dans ce cas, nous avons considéré chacun des EVS comme une variable qualitative binaire, soit nous avons considéré l'accumulation des EVS au cours de la vie et au cours de chacune des périodes de vie en considérant la somme des EVS. Dans ce cas, il s'agissait de variables quantitatives continues.

4.2.1.2 Le trouble de la personnalité dépendante

La présence d'un trouble de la personnalité dépendante a été évaluée à l'aide des items correspondants à ce trouble de la quatrième version révisée du *Personality Diagnostic Questionnaire* (PDQ-4+) proposé par Hyler en 1994 (546).

Le PDQ-4+ est un auto-questionnaire de 99 items ayant pour objectif l'évaluation des dix troubles de la personnalité ainsi que des personnalités passive-agressive et dépressive selon les critères diagnostiques du DSM IV. La réponse aux items se présente sous la forme vrai/faux, les réponses pathologiques étant toutes cotées « vrai » (547).

Le tableau 28 présente les huit items du PDQ-4+ mesurant le trouble de la personnalité dépendante. Du fait du fort taux d'illettrisme dans nos zones d'étude, ces items ont été posés oralement aux sujets. Les échelles de validité proposées dans la version intégrale du PDQ4+ n'ont pas été utilisées. Un sujet ayant répondu par « vrai » à au moins cinq items était considéré comme ayant un trouble de la personnalité dépendante. La variable « Trouble de la

personnalité dépendante » a donc été considérée dans l'ensemble des analyses comme une variable qualitative binaire avec les modalités suivantes : 0 signifiant l'absence de trouble de la personnalité dépendante et 1 la présence du trouble.

Tableau 28. Items de la personnalité dépendante du PDQ-4+

<i>Depuis plusieurs années:</i> 1- Je ne peux prendre aucune décision sans le conseil ou le soutien des autres. 2- Je préfère que ce soit les autres qui soient responsables pour moi. 3- Je crains de perdre le soutien des autres si je ne suis pas d'accord avec eux. 4- J'ai de la peine à commencer quelque chose si je dois le faire tout(e) seul(e). 5- J'ai tellement envie que les gens m'aiment que j'en viens à me porter volontaire pour des choses qu'en fait je préférerais ne pas faire. 6- Lorsque je suis seul(e), je me sens désemparé(e) et incapable de m'occuper de moi-même. 7- Quand une relation proche prend fin, j'ai besoin de m'engager immédiatement dans une autre relation. 8- Je suis terrifié(e) à l'idée de devoir m'assumer tout(e) seul(e).

Les propriétés du PDQ-4+ ont été analysées dans cinq études. Fossati *et al.* ont trouvé que le meilleur seuil pour dépister la présence de troubles différerait de celui proposé dans la version précédente (PDQ-3) sur un échantillon psychiatrique (548). Généralement, les niveaux d'accord avec le diagnostic basé sur l'interrogatoire du patient et les symptômes étaient significatifs mais modestes en ampleur. Yang *et al.* ont répliqué les résultats sur des patients psychiatriques (549). Le degré d'accord entre le *Personality Disorders Interview* (PDI-IV), utilisé comme outil diagnostique de référence, et le PDQ-4+ était bas, les valeurs Kappa allant de 0,02 à 0,33. Le PDQ-4+ générerait beaucoup de faux-positifs mais peu de faux-négatifs. Wilberg *et al.* ont comparé le PDQ-4+ au *Longitudinal, Expert, All Data* (LEAD) dans un échantillon clinique (550). Le degré d'accord entre les diagnostics était faible entre les deux outils, avec des valeurs Kappa allant de 0,5 à 0,26 pour chaque trouble. Là aussi, les auteurs ont conclu que le PDQ-4+ produisait beaucoup de faux-positifs et peu de faux-négatifs. Davison *et al.* ont étudié le PDQ-4+ dans une population carcérale (551). Le PDQ-4+ semblait avoir les propriétés suffisantes pour dépister la présence d'un trouble de la personnalité mais pas pour dépister les troubles individuellement. Aucune de ces études n'ont utilisé l'échelle de signification clinique. Enfin, Bouvard *et al.* ont évalué le PDQ-4+ (mini-entretien) auprès de 251 étudiants (échantillon non clinique) contre le SCID-II. Les coefficients Kappa allaient de -0,005 à 0,51 selon le trouble. Pour l'existence d'un trouble ou non, le coefficient Kappa était de 0,30 (552). Une fois encore, le PDQ-4+ générerait beaucoup de faux-positifs et très peu de faux-négatifs.

Nous avons utilisé la version française (553) comme point de départ de la traduction en langues locales. Nous n'avons pas procédé à d'étude de validation du PDQ-4+ dans notre population d'étude. Le questionnaire était destiné au participant. Néanmoins, si le sujet âgé ne pouvait pas répondre notamment à cause de la présence évidente de troubles cognitifs, l'informant était interrogé.

4.2.2 Variables nutritionnelles

4.2.2.1 La consommation alimentaire

Un questionnaire de fréquence alimentaire a été utilisé pour évaluer la fréquence de consommation, sur les trois derniers jours précédant l'enquête, de huit groupes d'aliments : produits laitiers, fruits, légumes, féculents, légumineuses, oléagineux, viandes ou poissons, œufs, et produits sucrés. Au Congo, la catégorie « viandes ou poissons » a été scindée en deux pour distinguer la consommation de poisson de celle de la viande.

En outre, des informations concernant les interdits alimentaires, le nombre de repas pris par jour et les raisons pour lesquelles les sujets ont éventuellement des difficultés à manger à leur faim ont été recueillies.

Enfin, la consommation d'alcool a été évaluée en recueillant le nombre de doses d'alcool bues au cours des sept derniers jours selon le type de boisson (bière, liqueur, boisson locale). Cette information est disponible via deux variables. Une première variable catégorielle à trois modalités permet de distinguer les sujets qui ont déclaré ne jamais boire d'alcool, de ceux qui en boivent occasionnellement (consomme de temps en temps mais peut s'en passer) et de ceux qui en boivent régulièrement (consomme au moins cinq jours par semaine). La deuxième variable, quantitative continue, informe sur le nombre d'unités (1U=10g) d'alcool ingérées au cours de la semaine précédente.

4.2.2.2 Les données anthropométriques

À partir des mesures anthropométriques recueillies, un certain nombre d'indices ont pu être calculés.

- *L'Indice de Masse Corporelle* (IMC), indicateur de la corpulence du sujet, est le rapport entre le poids et la taille au carré. Une variable à quatre classes créée selon les recommandations de l'OMS a été utilisée :
 - $<18,50 \text{ kg/m}^2$ = dénutri,

- 18,50-24,99 kg/m² = poids normal,
 - 25,00-29,99 kg/m² = surpoids,
 - $\geq 30,00$ kg/m² = obésité.
- *La circonférence musculaire brachiale* (CMB) est une mesure de la masse musculaire. Elle est calculée à partir du périmètre brachial (PB) et du pli cutané tricipital (TCT) en utilisant l'équation suivante (16) :

$$\text{CMB (cm)} = \text{PB (cm)} - \pi \text{ TCT (cm)}.$$

Par ailleurs, la dénutrition a été définie de trois manières :

- par un IMC inférieur à 18,50 kg/m²,
- par un périmètre brachial inférieur à 24 cm (316),
- par une CMB inférieure au 5^{ème} percentile (316) établi pour les femmes et les hommes de 65 à 75 ans de la population de référence de Frisancho (554).

4.3 Autres variables

4.3.1 Facteurs sociodémographiques

Les variables sociodémographiques prises en compte comme variables d'ajustement dans nos analyses incluaient l'âge, le sexe, le niveau d'études (variable dichotomique: n'est jamais allé à l'école, est allé à l'école), le statut marital (variable dichotomique : vit en couple ou non), la zone d'habitation (variable dichotomique : rurale/urbaine) et le pays (variable dichotomique : RCA/Congo). Toutes ces variables ont été forcées dans les analyses multivariées.

4.3.2 Facteurs vasculaires

Les facteurs de risque vasculaire pris en compte dans nos études en tant que variables d'ajustement potentielles incluaient :

- Le tabagisme, variable dichotomique : fumeur actuel ou non ;
- Les antécédents d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) évalués à partir de l'interrogatoire du sujet, variables dichotomique : oui/non ;
- La présence d'une hypertension artérielle. La pression artérielle a été mesurée deux fois à chaque bras. La moyenne a ensuite été utilisée pour créer une variable dichotomique

(oui/non). L'hypertension artérielle a été définie soit par la prise d'un traitement hypotenseur soit par une mesure élevée de la tension artérielle avec comme seuil, une pression artérielle systolique ≥ 140 mmHg ou une pression artérielle diastolique ≥ 90 mmHg (555).

- La présence de diabète a été définie par la prise d'un anti-diabétique, quelle que soit sa forme, ou une mesure de glycémie supérieure ou égale à 126 mg/dl pour les sujets à jeun depuis plus de 2 heures ou supérieure à 200 mg/dl pour les sujets non à jeun selon les recommandations de l'OMS (556). L'information était disponible sous forme d'une variable dichotomique (oui/non).

- L'index de pression systolique (IPS) mesuré et calculé selon les recommandations de l'*American Heart Association* a été catégorisé en AOMI ($IPS \leq 0,9$) ; IPS non pathologique ($0,9 < IPS < 1,4$) et en médiacalcose ($IPS \geq 1,4$) (541).

- L'activité physique a été évaluée à l'aide de deux questions : « *Au cours des sept derniers jours, avez-vous marché ou fait du vélo pendant au moins 10 minutes d'affilée ?* » « *Si oui, pendant quelle durée ?* ». Une variable finale dichotomique a été créée pour distinguer les sujets qui déclaraient avoir marché ou fait du vélo au moins 150 minutes la semaine précédente de ceux qui n'atteignaient pas ce seuil, fixé en tenant compte des recommandations internationales (557).

4.3.3 Facteurs psychologiques

La dépression et l'anxiété ont été évaluées à l'aide du *Geriatric Mental State* (GMS) version B3 (537). L'algorithme AGE CAT associé au GMS permet de générer neuf groupes de diagnostic dont la dépression et l'anxiété. Pour chacun de ces syndromes, le GMS établit un niveau de confiance qui varie de 0 (absence de symptôme) à 5 (très gravement touché). Les niveaux 3 et plus représentent des cas probables (un degré de sévérité justifiant une intervention professionnelle). Dans nos analyses, nous avons donc créé des variables dichotomiques pour la dépression et l'anxiété (niveau de confiance < 3 ; niveau de confiance ≥ 3).

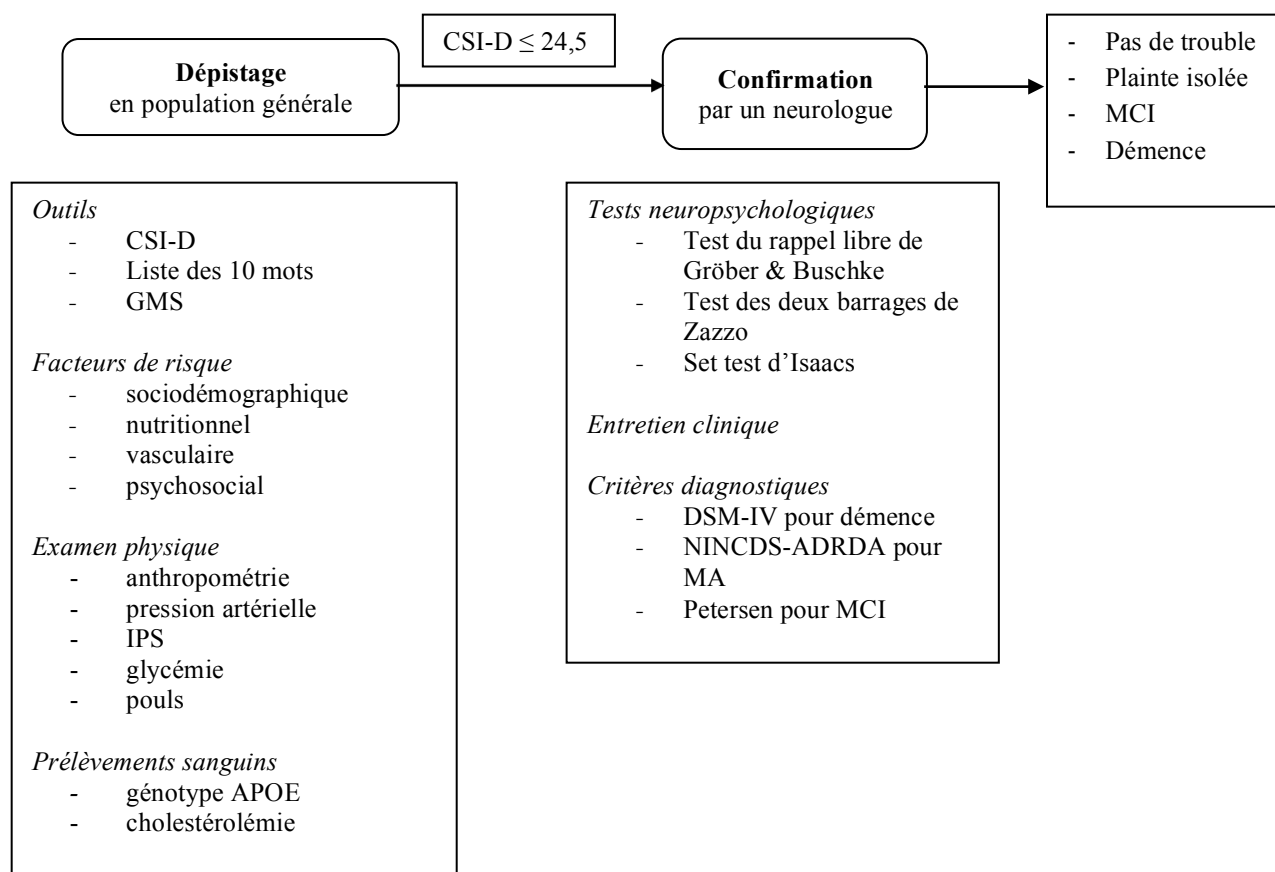


Figure 19. Représentation schématique du recueil des données, EPIDEMCA, 2011-2012

5. Analyse statistique

L'ensemble des analyses a été réalisé à l'aide de la version 10.1 du logiciel Stata pour Windows (*StataCorp, College Station, TX*).

Les moyennes accompagnées de leur écart-type ont été utilisées pour décrire les variables quantitatives et les pourcentages pour décrire les variables catégorielles. Des analyses bivariées ont été conduites entre notre variable dépendante et chacune de nos variables indépendantes d'une part, et entre chacune de ces variables et toutes les covariables potentielles d'autre part, en utilisant le test du χ^2 ou le test exact de Fisher pour la comparaison des variables catégorielles et le test de Student ou le test ANOVA pour la comparaison des moyennes.

Par la suite, l'estimation des associations entre notre variable dépendante et chacune des variables indépendantes était réalisée à l'aide de modèles de régression logistique multinomiale.

Le modèle de régression logistique multinomiale (MLM) est l'extension directe du modèle logistique pour les variables Y binaires pour s'adapter à la nature multinomiale de la variable Y (ici, notre variable dépendante compte trois modalités). Ce modèle n'impose pas que les catégories de la variable Y soient ordonnées. Il peut donc s'appliquer aux variables Y nominales ou considérées comme telles. Le MLM considère une catégorie de référence et modélise la probabilité de survenue de chacune des autres catégories par rapport à cette catégorie de référence.

L'équation est la suivante :

$$\log \left[\frac{Pr(Y = y_i | x)}{Pr(Y = 0 | x)} \right] = \alpha_j - x' \beta_j, j = 1, 2, \dots, k$$

où $\alpha_k = 0$ et $\beta_k = 0$.

Notons que les coefficients de régression β_j dépendent de la catégorie j .

Dans notre cas, la catégorie « indemne de trouble cognitif » était la catégorie de référence, le MLM nous a donc permis de calculer, d'une part, la probabilité d'être MCI par rapport aux indemnes et d'autre part, la probabilité d'être dément par rapport aux indemnes.

La mesure d'association obtenue par le MLM est donc l'odds ratio (OR), comme pour la régression logistique binaire.

Dans un premier temps, nous avons construit un modèle brut ne contenant que la/les variables indépendante(s) d'intérêt. Dans un second temps, nous avons ajusté sur les variables socio-démographiques, puis les variables vasculaires et enfin psychologiques qui étaient associées aux variables dépendantes ou indépendantes avec un $p < 0,20$. Nous avons sélectionné les variables à conserver dans chacune des étapes selon une procédure pas à pas descendante. À chaque étape, nous avons vérifié que la/les variable(s) retirée(s) n'étai(en)t pas un facteur de confusion. Une variable était considérée comme telle si, après son retrait, la variation relative de l'OR d'au moins une des variables conservées dans le modèle était supérieure à 15%.

Enfin, nous avons testé les interactions qui semblaient pertinentes à l'aide du test global χ^2 de Wald.

Partie 3. Résultats

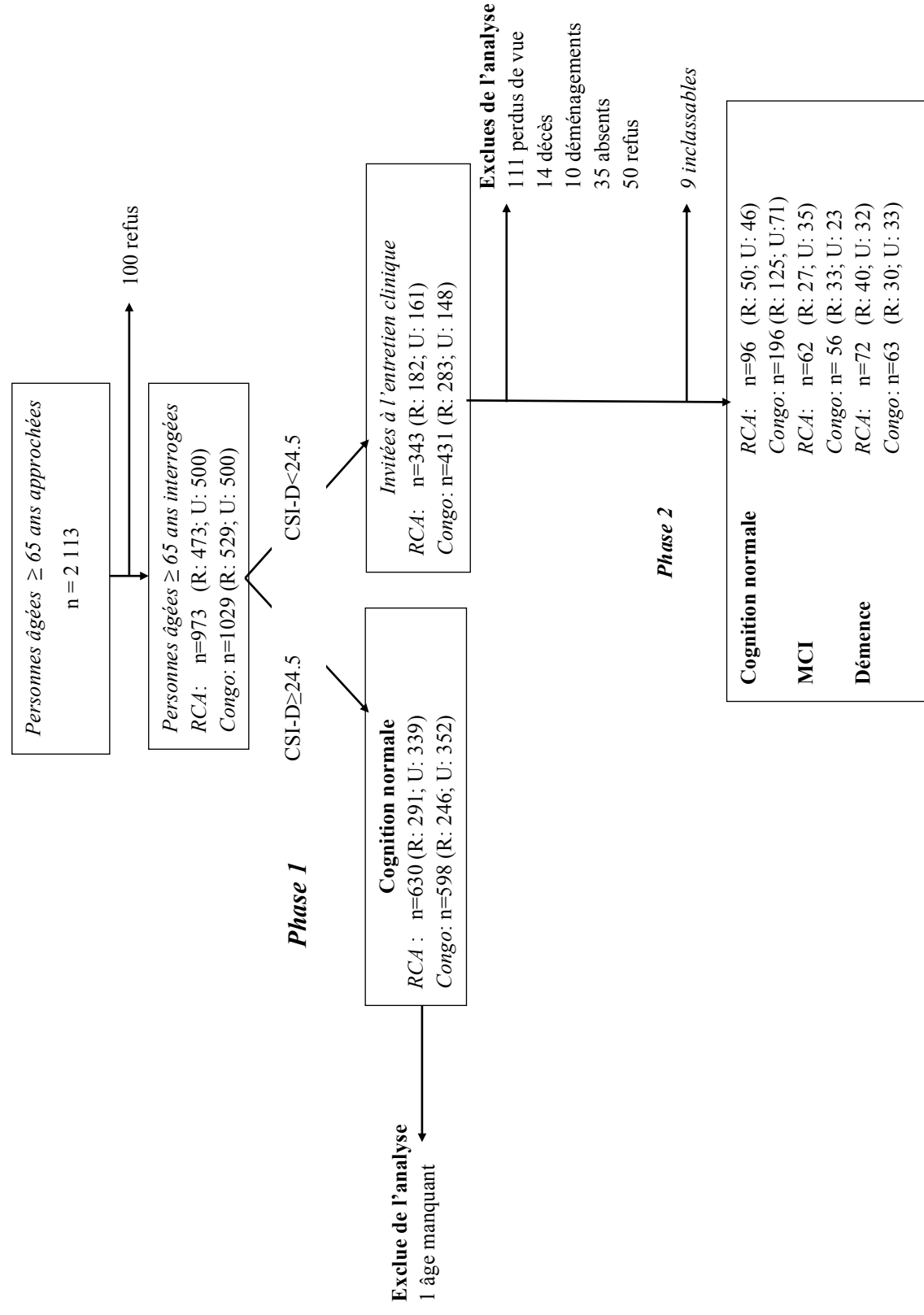
1. Description de l'échantillon

La figure 20 représente le diagramme de flux résumant la sélection des sujets participant au programme EPIDEMCA. Au cours de la phase de dépistage menée en population générale, 2 113 personnes âgées de 65 ans et plus ont été approchées mais 111 ont refusé de participer à l'étude ; 2 002 sujets ont donc été interrogés : 473 à Nola, 500 à Bangui, 529 à Gamboma et 500 à Brazzaville. Parmi ces 2 002 sujets, 775 (182 à Nola, 161 à Bangui, 284 à Gamboma et 148 à Brazzaville) ont obtenu un score $\leq 24,5$ à la partie cognitive du CSI-D ; ils ont donc été invités à un entretien clinique avec un neurologue. Parmi eux, seuls 555 (117 à Nola, 114 à Bangui, 193 à Gamboma et 131 à Brazzaville) ont participé à l'entretien. Parmi ces 555 sujets, 293 étaient indemnes de trouble cognitif (50 à Nola, 46 à Bangui, 126 à Gamboma et 71 à Brazzaville), 118 avaient un MCI (27 à Nola, 35 à Bangui, 33 à Gamboma et 23 à Brazzaville) et 135 étaient déments (40 à Nola, 32 à Bangui, 30 à Gamboma et 33 à Brazzaville). L'âge n'a pas été déterminé pour un sujet vivant à Gamboma qui a donc été exclu de toutes les analyses. Les 220 sujets qui n'ont pas eu d'entretien clinique ainsi que neuf sujets pour lesquels aucun diagnostic n'a pu être établi à la suite de l'entretien ont également été exclus des analyses. Au final, l'échantillon pris en compte dans nos analyses compte 1 772 sujets (88,5%) pour lesquels le statut cognitif et l'âge étaient connus : 1 519 indemnes de trouble cognitif, 118 MCI et 135 déments.

Parmi les 135 déments, 103 (76,3%) avaient une MA (46 possibles, 57 probables), 15 (11,1%) une démence vasculaire, 9 (6,7%) une démence mixte, 2 (1,5%) une démence frontotemporale, 2 (1,5%) une démence parkinsonienne et 1 (0,8%) une démence « autre ».

La prévalence brute de la démence était de 7,6 % (IC_{95%} : 6,4-8,9) et celle du MCI était de 6,7% (IC_{95%} : 5,5-7,8).

Les caractéristiques de notre échantillon d'étude sont présentées en fonction du statut cognitif dans le tableau 29.



CSI-D : Cognitive screening Interview for dementia ; MCI : Mild Cognitive Impairment ; R : rural ; RCA : République centrafricaine ; U : Urbain

Figure 20. Diagramme de flux des participants au programme EPIDEMCA, 2011-2012

Tableau 29. Caractéristiques des participants EPIDEMCA selon leur statut cognitif, 2011-2012

	Indemnes				MCI				Démence			
	n	% ou moy., ET	dm	n	% ou moy., ET	dm	n	% ou moy., ET	dm	p		
Site d'étude, %			0			0			0	0,251		
Nola	341	22,45		27	22,88		40					
Bangui	385	25,35		35	29,66		32					
Gamboma	370	24,36		33	27,97		30					
Brazzaville	423	27,85		23	19,49		33					
Âge, moy., ET	1,519	72,37±6,27	0	118	75,34±6,51	0	135	79,28±7,50	0	<0,001		
Femmes, %	843	55,50	0	98	83,05	0	106	78,52	0	<0,001		
En couple, %	637	42,02	3	23	19,66	1	27	20,15	1	<0,001		
Scolarisés, %	566	37,34	3	11	9,40	1	17	12,69	1	<0,001		
Fumeurs actuels, %	317	20,94	5	35	29,91	1	30	22,56	2	0,073		
Consomme de l'alcool, %	416	27,53	8	24	20,34	0	13	10,32	9	<0,001		
IMC, %			52			9			30	<0,001		
<18,50 kg/m ²	454	30,95		39	35,78		63	60,00				
18,50-24,99 kg/m ²	739	50,37		59	54,13		34	32,38				
≥ 25,00 kg/m ²	274	18,68		11	10,09		8	7,62				
Symptômes dépressifs, %	518	34,10	0	62	52,54	0	69	51,11	0	<0,001		
Symptômes anxieux, %	106	6,98	0	15	12,71	0	12	8,89	0	0,061		

dm : données manquantes ; ET=Ecart-type ; IMC : Indice de masse corporelle ; MCI : Mild Cognitive Impairment ; moy.=moyenne.

2. Facteurs psychosociaux associés aux troubles cognitifs

2.1 Événements de vie stressants et troubles cognitifs

2.1.1 Article 1

S. Pilleron, M. Guerchet, B. Ndamba-Bandzouzi, P. Mbelesso, J-F. Dartigues, P-M. Preux, J-P. Clément, for the EPIDEMCA group. Association between stressful life events and cognitive disorders in Central Africa : A result from the EPIDEMCA study. *En révision pour Neuroepidemiology*.

Neuroepidemiology Submission Received

De : **Svetlana.feigin@auckland.ac.nz**

Envoyé : mar. 02/09/14 09:44

À : **sophie_pilleron@hotmail.com**

Dear Ms. SOPHIE PILLERON:

Thank you for submitting your manuscript entitled "Association between stressful life events and cognitive disorders in Central Africa: A result from the EPIDEMCA program" to "Neuroepidemiology"; the submission number is: 3987. Your submission will now be checked by the editorial office, and you will receive a confirmation mail from the editorial office soon. This step will also activate your personal user-id and password, enabling you to login to the system to check the status of your manuscript.

If you have any queries please send an email to: Svetlana.feigin@auckland.ac.nz.

With kind regards,

Editorial Office

*Document non libre de droits,
non reproduit par respect du droit d'auteur.*

2.1.2 Analyses complémentaires

Pour compléter les résultats précédents, nous avons refait nos analyses séparément pour chaque pays.

RCA

Nombre d'événements de vie stressants

Le tableau 30 présente le nombre moyen d'événements stressants vécus par les participants centrafricains au cours de leur vie et par période de vie en fonction de leur statut cognitif. Quelle que soit la période choisie, le nombre moyen d'EVS diffère significativement selon le statut cognitif, avec un nombre d'EVS rapportés toujours supérieurs chez les sujets MCI.

Tableau 30. Nombre moyen d'événements stressants vécus sur la vie entière et à différentes périodes de vie selon le statut cognitif en RCA, EPIDEMCA, 2011-2012

	Indemnes	MCI	Démence	p
Vie entière	6,5 ± 3,0	8,4 ± 2,9	7,1 ± 3,3	<0,001
< 16 ans	1,8 ± 0,9	2,1 ± 1,0	1,9 ± 0,9	0,027
16-64 ans	2,1 ± 1,2	2,6 ± 1,1	2,3 ± 1,1	0,002
À partir de 65 ans	2,6 ± 1,9	3,7 ± 2,0	2,9 ± 2,2	<0,001

MCI : Mild Cognitive Impairment

Les résultats de l'analyse multivariée de l'association entre le nombre d'EVS et les troubles cognitifs sont présentés dans le tableau 31. La probabilité d'être MCI augmente significativement avec le nombre d'événements stressants rapportés sur vie entière mais aussi à chacune des périodes. En revanche, aucune association avec la démence n'a été observée.

Tableau 31. Associations ajustées entre les troubles cognitifs et le nombre d'EVS par période, RCA, EPIDEMCA, 2011-2012

Nombre total d'EVS	MCI versus Indemnes				Démence versus Indemnes		
	n	OR*	IC _{95%}	p	OR*	IC _{95%}	p
Vie entière	811	1,20	1,09-1,32	<0,001	1,00	0,91-1,10	0,966
< 16 ans	813	1,54	1,13-2,08	0,006	1,10	0,79-1,53	0,588
16-64 ans	811	1,32	1,02-1,71	0,034	1,03	0,80-1,33	0,801
≥ 65 ans	811	1,27	1,11-1,46	0,001	0,98	0,84-1,13	0,758

EVS : événements de vie stressants ; IC : intervalle de confiance ; MCI : Mild Cognitive Impairment ; OR : odds ratios ;

* ajusté sur la zone, l'âge, le sexe, la scolarisation, le fait de vivre en couple, l'IMC, la consommation d'alcool et la dépression

Association entre les EVS individuels et les troubles cognitifs

En analyse bivariée, sept EVS sont associés aux troubles cognitifs au risque de 5% : avoir été élevé par différentes personnes, avoir perdu son conjoint entre 16 et 64 ans, avoir vécu une maladie grave chez un enfant quelle que soit la période, avoir perdu un proche après 65 ans, avoir déménagé et avoir un statut financier qui s'est détérioré après 65 ans (tableau 32). Les pourcentages sont toujours plus élevés chez les sujets MCI.

Tableau 32. EVS selon le statut cognitif, RCA, EPIDEMCA, 2011-2012

	Indemnes (n=726)			MCI (n=62)			Démence (n=72)			
	n	%	dm	n	%	dm	n	%	dm	p
<16 ans										
Décès d'un parent	389	54,48	12	41	67,21	1	45	64,29	2	0,057
Divorce des parents	69	9,66	12	9	14,75	1	9	12,86	2	0,347
Élevé par un seul parent	534	74,79	12	52	85,25	1	58	82,86	2	0,073
Différents tuteurs	181	25,35	12	15	24,59	1	7	10,00	2	0,016
Extrême pauvreté	132	18,49	12	14	22,95	1	16	22,86	2	0,499
Entre 16-64 ans										
Décès du conjoint	313	43,84	12	42	68,85	1	42	60,00	2	<0,001
Décès d'un enfant	541	75,77	12	51	83,61	1	51	72,86	2	0,311
Maladie grave chez un enfant	321	45,08	14	38	62,30	1	33	47,14	2	0,035
Travail manuel éprouvant	250	35,01	12	22	36,07	1	32	45,71	2	0,205
Travail de nuit	51	7,14	12	4	6,56	1	4	5,71	2	0,960*
À partir de 65 ans										
Décès du conjoint	141	19,75	12	14	22,95	1	16	22,86	2	0,711
Maladie physique du conjoint	85	11,90	12	10	16,39	1	10	14,29	2	0,526
Maladie mentale du conjoint	40	5,60	12	4	6,56	1	2	2,86	2	0,628*
Décès d'un enfant	299	41,99	14	34	55,74	1	33	47,14	2	0,093
Maladie grave chez un enfant	204	28,57	12	33	54,10	1	24	34,29	2	<0,001
Décès de proches	428	59,94	12	47	77,05	1	42	60,00	2	0,031
Déménagement	235	32,91	12	33	54,10	1	33	47,14	2	<0,001
Détérioration du statut financier	458	64,15	12	51	83,61	1	41	58,57	2	0,005

dm : données manquantes ; MCI : Mild Cognitive Impairment

* Test exact de Fisher car effectif théorique < 5

En analyse multivariée, deux événements récents restaient associés aux troubles cognitifs : avoir vécu une maladie grave chez un enfant est associé à une probabilité augmentée d'avoir un MCI et le déménagement à une probabilité augmentée de démence (tableau 33).

Tableau 33. Associations ajustées entre les EVS individuels et les troubles cognitifs, RCA, EPIDEMCA, 2011-2012

	MCI <i>versus</i> Indemnes				Démence <i>versus</i> Indemnes			
	OR	IC _{95%}	p		OR	IC _{95%}	p	
Entre 16-64 ans								
Décès du conjoint	1,60	0,80	3,22	0,186	1,47	0,72	3,02	0,291
À partir de 65 ans								
Décès d'un enfant	0,54	0,24	1,18	0,120	0,49	0,23	1,03	0,059
Maladie grave chez un enfant	3,63	1,62	8,17	0,002	1,99	0,87	4,56	0,104
Déménagement	1,64	0,89	3,02	0,114	2,36	1,20	4,67	0,013
Détérioration du statut financier	2,00	0,85	4,71	0,115	0,53	0,25	1,13	0,100

EVS : événements de vie stressants ; IC : intervalle de confiance ; MCI : Mild Cognitive Impairment ; OR : odds ratios

*ajustée sur âge, zone (rurale/urbaine), sexe, le fait d'être en couple, scolarisation, IMC et dépression

Congo

Association entre le nombre total d'EVS et les troubles cognitifs

Contrairement à ce qui a été observé pour la RCA, le nombre moyen d'EVS ne diffère pas selon le statut cognitif et ce quelle que soit la période de temps considéré (tableau 34).

Tableau 34. Nombre moyen d'événements stressants vécus sur la vie entière et à différentes périodes de vie selon le statut cognitif, Congo, EPIDEMCA, 2011-2012

	Indemnes	MCI	Démence	p
Vie entière	5,4 ± 2,4	5,7 ± 2,5	5,9 ± 2,7	0,306
< 16 ans	1,1 ± 1,0	1,0 ± 1,0	1,0 ± 1,0	0,407
16-64 ans	2,3 ± 1,3	2,6 ± 1,3	2,5 ± 1,3	0,221
À partir de 65 ans	2,0 ± 1,5	2,1 ± 1,4	2,5 ± 1,7	0,057

MCI : Mild Cognitive Impairment

Les résultats de l'analyse multivariée de l'association entre les troubles cognitifs et le nombre d'EVS sont présentés dans le tableau 35. L'accumulation des EVS sur la vie entière ou par période de vie n'est pas associée aux troubles cognitifs.

Tableau 35. Associations ajustées entre les troubles cognitifs et le nombre d'EVS par période, Congo, EPIDEMCA, 2011-2012

Nombre total d'EVS	n	MCI versus Indemnes			Démence versus Indemnes		
		OR*	IC _{95%}	p	OR*	IC _{95%}	p
Vie entière	841	0,97	0,84-1,11	0,614	1,02	0,87-1,19	0,812
< 16 ans	843	0,88	0,64-1,21	0,432	0,96	0,66-1,40	0,839
16-64 ans	847	0,98	0,76-1,26	0,849	1,08	0,80-1,46	0,603
≥ 65 ans	847	0,98	0,81-1,19	0,846	1,07	0,86-1,32	0,550

EVS : événements de vie stressants ; IC : intervalle de confiance ; MCI : Mild Cognitive Impairment ; OR : odds ratios

* ajusté sur la zone (rural/urbaine), l'âge le sexe, la scolarisation, le fait de vivre en couple, l'IMC, la consommation d'alcool et la personnalité dépendante

Association entre les EVS individuels et les troubles cognitifs

L'analyse bivariée n'a fait ressortir qu'un seul EVS associé à la démence ; il s'agit du décès du conjoint vécu après l'âge de 65 ans (tableau 36).

Tableau 36. EVS selon le statut cognitif, Congo, EPIDEMCA, 2011-2012

	Indemnes (n=793)			MCI (n=56)			Démence (n=63)			
	n	%	dm	n	%	dm	n	%	dm	p
<16 ans										
Décès d'un parent	427	54,12	4	27	49,09	1	26	47,27	8	0,496
Divorce des parents	79	10,00	3	7	12,96	2	6	10,91	8	0,774
Élevé par un seul parent	164	20,76	3	9	16,67	2	7	12,28	6	0,248
Différents tuteurs	123	15,57	3	5	9,26	2	7	12,50	7	0,392
Extrême pauvreté	79	10,01	4	6	10,91	1	6	10,91	8	0,958
Entre 16-64 ans										
Décès du conjoint	376	47,59	3	31	56,36	1	35	58,33	3	0,142
Décès d'un enfant	574	72,66	3	44	80,00	1	46	76,67	3	0,411
Maladie grave chez un enfant	398	50,44	4	31	56,36	1	30	50,85	4	0,697
Travail manuel éprouvant	384	48,67	4	32	58,18	1	35	58,33	3	0,158
Travail de nuit	84	10,65	4	3	5,45	1	3	5,00	3	0,191
À partir de 65 ans										
Décès du conjoint	84	10,63	3	12	21,82	1	15	25,00	3	<0,001
Maladie physique du conjoint	84	10,65	4	7	12,73	1	12	20,00	3	0,085
Maladie mentale du conjoint	29	3,67	3	2	3,64	1	3	5,00	3	0,783*
Décès d'un enfant	243	30,76	3	20	36,36	1	24	40,00	3	0,249
Maladie grave chez un enfant	205	25,95	3	21	38,18	1	21	35,00	3	0,055
Décès de proches	555	70,34	4	34	61,82	1	40	66,67	3	0,364
Déménagement	259	32,78	3	18	32,73	1	24	40,00	3	0,518
Détérioration du statut financier	115	14,56	3	4	7,27	1	8	13,56	4	0,321

Dm : données manquantes ; MCI : Mild Cognitive Impairment

* Test exact de Fisher

En analyse multivariée, aucun EVS n'est associé aux troubles cognitifs (tableau 37).

Tableau 37. Associations ajustées entre les troubles cognitifs et les EVS individuels, Congo, EPIDEMCA, 2011-2012

	MCI <i>versus</i> Indemnes				Démence <i>versus</i> Indemnes			
	OR	IC _{95%}	p		OR	IC _{95%}	p	
Entre 16-64 ans								
Décès du conjoint	0,70	0,33	1,51	0,367	1,33	0,58	3,10	0,502
À partir de 65 ans								
Décès du conjoint	1,56	0,58	4,20	0,377	1,98	0,67	5,86	0,220
Maladie physique du conjoint	0,64	0,22	1,88	0,422	1,20	0,40	3,63	0,750

IC : intervalle de confiance ; MCI : Mild Cognitive Impairment ; OR : odds ratios

*ajustée sur âge, zone (rurale/urbaine), sexe, le fait d'être en couple, scolarisation, IMC et trouble de la personnalité dépendante

2.2 Trouble de la personnalité dépendante et troubles cognitifs

2.2.1 Article 2

S. Pilleron, J-P. Clément, B. Ndamba-Bandzouzi, P. Mbelesso, J-F. Dartigues, P-M. Preux, M. Guerchet, for the EPIDEMCA group. Is dependent personality disorder associated with mild cognitive impairment and dementia in Central Africa ? A result from the EPIDEMCA program. *Int Psychogeriatr*. 2014 Sep 1:1-10.

*Document non libre de droits,
non reproduit par respect du droit d'auteur.*

2.2.2 Analyses complémentaires

En complément des résultats publiés, nous souhaitions voir si certains items constituant le domaine du trouble de la personnalité dépendante mesurés par le PDQ-4+ étaient associés aux troubles cognitifs et si d'autres ne l'étaient pas. Nous avons d'abord réalisé les analyses en englobant les deux pays puis nous avons répété l'analyse dans chacun des pays.

Analyse globale

En analyse bivariée, la grande majorité des items était associée significativement au MCI et à la démence, à l'exception du « fait de ne pas prendre de décision sans le conseil des autres » qui n'était pas associé au MCI et du « fait de s'engager dans une nouvelle relation dès qu'une relation prend fin » qui n'est pas associé à la démence (tableau 39).

Nous avons inclus tous les items dans un modèle multivarié ajusté sur les facteurs sociodémographiques, vasculaires, la consommation d'alcool et la dépression. Seul l'item 4 « J'ai de la peine à commencer quelque chose si je dois le faire tout(e) seul(e) » restait significativement associé au MCI (tableau 40).

RCA

En analyse bivariée, aucun item n'était significativement associé à la démence (tableau 41). En revanche, quatre items étaient associés à une probabilité plus élevée d'avoir un MCI : « avoir de la peine à commencer quelque chose seul » ; « se porter volontaire pour des choses désagréables » ; « désemparé quand seul » et « besoin de s'engager dans une nouvelle relation dès qu'une relation prend fin ». En analyse multivariée, comme dans l'analyse globale, seul l'item 4 « J'ai de la peine à commencer quelque chose si je dois le faire tout(e) seul(e) » reste significativement associé au MCI (tableau 42).

Congo

En analyse bivariée, tous les items sont significativement associés à la démence avec des OR élevés allant de 1,83 pour l'item 7 à 7,16 pour l'item 6. Les items 2, 4, 5, 6 et 8 étaient associés au MCI avec des OR moins importants (tableau 43). Cependant, en analyse multivariée, seul le fait « d'être désemparé quand seul » (item 6) reste significativement associé à la démence (tableau 44).

Tableau 38. Analyse bivariée de chacun des traits de la personnalité dépendante en fonction des troubles cognitifs, EPIDEMCA, 2011-2012

	Indemnes				MCI				Démence				MCI versus Indemnes				Démence versus Indemnes			
	n	%	dm	n	%	dm	n	%	dm	n	%	dm	OR (IC _{95%})	p	OR (IC _{95%})	p				
1 - Je ne peux prendre aucune décision sans le conseil ou le soutien des autres	456	30,1	4	44	37,61	I	59	47,58	II				1,40 (0,95-2,07)	0,091	2,11 (1,46-3,05)	<0,001				
2 - Je préfère que ce soit les autres qui soient responsables pour moi	253	16,7	4	30	25,64	I	41	33,06	II				1,72 (1,11-2,66)	0,015	2,46 (1,66-3,67)	<0,001				
3 - Je crains de perdre le soutien des autres si je ne suis pas d'accord avec eux	435	28,71	4	44	37,61	I	50	40,32	II				1,50 (1,01-2,21)	0,043	1,68 (1,15-2,44)	0,007				
4 - J'ai de la peine à commencer quelque chose si je dois le faire tout(e) seul(e)	328	21,65	4	49	41,88	I	39	31,45	II				2,61 (1,78-3,84)	< 0,001	1,66 (1,11-2,47)	0,013				
5 - J'ai tellement envie que les gens m'aient que j'en viens à me porter volontaire pour des choses qu'en fait je préférerais ne pas faire	245	16,18	5	39	33,33	I	39	31,45	II				2,59 (1,72-3,89)	< 0,001	2,38 (1,59-3,56)	<0,001				
6 - Lorsque je suis seul(e), je me sens désespéré(e) et incapable de m'occuper de moi-même	399	26,35	5	50	42,74	I	50	40,32	II				2,09 (1,42-3,06)	< 0,001	1,89 (1,30-2,75)	0,001				
7 - Quand une relation proche prend fin, j'ai besoin de m'engager immédiatement dans une autre relation	474	31,31	5	48	41,03	I	41	33,06	II				1,53 (1,04-2,24)	0,031	1,08 (0,73-1,60)	0,685				
8 - Je suis terrifié(e) à l'idée de devoir m'assumer tout(e) seul(e)	214	15,92	5	34	29,06	I	37	29,84	II				2,16 (1,42-3,30)	< 0,001	2,25 (1,49-3,38)	<0,001				

dm : données manquantes ; IC : Intervalle de confiance ; MCI : Mild Cognitive Impairment ; OR : Odds ratio

dm : données manquantes ; IC : Intervalle de confiance ; MCI : Mild Cognitive Impairment ; OR : Odds ratio

Tableau 39. Analyse multivariée des traits de la personnalité dépendante en fonction des troubles cognitifs, EPIDEMCA, 2011-2012

	MCI <i>versus</i> Indemnes			Démence <i>versus</i> Indemnes				
	OR	IC _{95%}	p	OR	IC _{95%}	p		
1 - Je ne peux prendre aucune décision sans le conseil ou le soutien des autres	0,83	0,50	1,37	0,462	1,51	0,85	2,67	0,162
2 - Je préfère que ce soit les autres qui soient responsables pour moi	1,07	0,58	1,96	0,827	1,18	0,57	2,43	0,651
3 - Je crains de perdre le soutien des autres si je ne suis pas d'accord avec eux	0,87	0,52	1,46	0,602	1,14	0,60	2,15	0,687
4 - J'ai de la peine à commencer quelque chose si je dois le faire tout(e) seul(e)	1,87	1,07	3,25	0,027	0,86	0,43	1,71	0,659
5 - J'ai tellement envie que les gens m'aiment que j'en viens à me porter volontaire pour des choses qu'en fait je préférerais ne pas faire	1,22	0,68	2,21	0,506	1,29	0,64	2,60	0,473
6 - Lorsque je suis seul(e), je me sens désespéré(e) et incapable de m'occuper de moi-même	1,42	0,82	2,48	0,213	1,37	0,73	2,55	0,328
7 - Quand une relation proche prend fin, j'ai besoin de m'engager immédiatement dans une autre relation	1,13	0,71	1,81	0,604	0,76	0,43	1,36	0,356
8 - Je suis terrifié(e) à l'idée de devoir m'assumer tout(e) seul(e)	1,19	0,69	2,05	0,527	1,53	0,81	2,89	0,194

IC : Intervalle de confiance ; MCI : Mild Cognitive Impairment ; OR : Odds ratio

Tableau 40. Analyse bivariée des traits de la personnalité dépendante en fonction des troubles cognitifs, RCA, EPIDEMCA, 2011-2012

	Indemnes			MCI			Démence			MCI versus Indemnes			Démence versus Indemnes		
	n	%	dm	n	%	dm	n	%	dm	OR (IC _{95%})	p	OR (IC _{95%})	p		
1 - Je ne peux prendre aucune décision sans le conseil ou le soutien des autres	241	33,29	2	22	36,07	1	23	34,33	5	1,13 (0,66-1,95)	0,659	1,05 (0,62-1,78)	0,863		
2 - Je préfère que ce soit les autres qui soient responsables pour moi	129	17,82	2	12	19,67	1	11	16,42	5	1,13 (0,58-2,18)	0,717	0,91 (0,46-1,78)	0,774		
3 - Je crains de perdre le soutien des autres si je ne suis pas d'accord avec eux	221	30,52	2	24	39,34	1	18	26,87	5	1,48 (0,86-2,53)	0,155	0,84 (0,48-1,47)	0,533		
4 - J'ai de la peine à commencer quelque chose si je dois le faire tout(e) seul(e)	211	29,14	2	31	50,82	1	16	23,88	5	2,51 (1,48-4,26)	0,001	0,76 (0,43-1,37)	0,363		
5 - J'ai tellement envie que les gens m'aident que j'en viens à me porter volontaire pour des choses qu'en fait je préférerais ne pas faire	165	22,82	3	23	37,7	1	17	25,37	5	2,05 (1,19-3,53)	0,010	1,15 (0,65-2,05)	0,635		
6 - Lorsque je suis seul(e), je me sens désespéré(e) et incapable de m'occuper de moi-même	305	42,19	3	38	62,3	1	22	32,84	5	2,26 (1,32-3,88)	0,003	0,67 (0,39-1,14)	0,139		
7 - Quand une relation proche prend fin, j'ai besoin de m'engager immédiatement dans une autre relation	249	34,44	3	30	49,18	1	17	25,37	5	1,84 (1,09-3,11)	0,023	0,65 (0,37-1,15)	0,136		
8 - Je suis terrifié(e) à l'idée de devoir m'assumer tout(e) seul(e)	137	18,95	3	17	27,87	1	14	20,9	5	1,65 (0,92-2,98)	0,095	1,13 (0,61-2,10)	0,698		

dm : données manquantes ; IC : Intervalle de confiance ; MCI : Mild Cognitive Impairment ; OR : Odds ratio

dm : données manquantes ; IC : Intervalle de confiance ; MCI : Mild Cognitive Impairment ; OR : Odds ratio

Tableau 41. Analyse multivariée des traits de la personnalité dépendante en fonction des troubles cognitifs, RCA, EPIDEMCA, 2011-2012

	MCI <i>versus</i> Indemnes			Démence <i>versus</i> Indemnes				
	OR	IC _{95%}	p	OR	IC _{95%}	p		
1 - Je ne peux prendre aucune décision sans le conseil ou le soutien des autres	0,83	0,42	1,62	0,578	0,94	0,46	1,94	0,865
2 - Je préfère que ce soit les autres qui soient responsables pour moi	0,67	0,27	1,67	0,391	0,85	0,31	2,36	0,754
3 - Je crains de perdre le soutien des autres si je ne suis pas d'accord avec eux	1,07	0,52	2,19	0,847	1,46	0,61	3,52	0,396
4 - J'ai de la peine à commencer quelque chose si je dois le faire tout(e) seul(e)	2,48	1,17	5,24	0,018	1,20	0,50	2,85	0,685
5 - J'ai tellement envie que les gens m'aident que j'en viens à me porter volontaire pour des choses qu'en fait je préférerais ne pas faire	1,03	0,47	2,29	0,936	1,07	0,43	2,69	0,880
6 - Lorsque je suis seul(e), je me sens désemparé(e) et incapable de m'occuper de moi-même	1,51	0,73	3,15	0,268	0,61	0,27	1,37	0,230
7 - Quand une relation proche prend fin, j'ai besoin de m'engager immédiatement dans une autre relation	1,34	0,68	2,61	0,398	0,53	0,23	1,22	0,134
8 - Je suis terrifié(e) à l'idée de devoir m'assumer tout(e) seul(e)	0,91	0,43	1,93	0,806	1,96	0,80	4,79	0,140

; IC : Intervalle de confiance ; MCI : Mild Cognitive Impairment ; OR : Odds ratio

Tableau 42. Analyse bivariée des traits de la personnalité dépendante en fonction des troubles cognitifs, Congo, EPIDEMCA, 2011-2012

	Indemnes				MCI				Démence				MCI versus Indemnes				Démence versus Indemnes			
	n	%	dm	n	%	dm	n	%	dm	n	%	dm	OR (IC _{95%})	p	OR (IC _{95%})	p				
1 - Je ne peux prendre aucune décision sans le conseil ou le soutien des autres	215	27,18	2	22	39,29	0	36	63,16	6	1,73	(0,99-3,03)	0,054	4,59	(2,62-8,04)	<0,001					
2 - Je préfère que ce soit les autres qui soient responsables pour moi	124	15,68	2	18	32,14	0	30	52,63	6	2,55	(1,41-4,61)	0,002	5,98	(3,43-10,40)	<0,001					
3 - Je crains de perdre le soutien des autres si je ne suis pas d'accord avec eux	214	27,05	2	20	35,71	0	32	56,14	6	1,50	(0,85-2,65)	0,164	3,45	(2,00-5,96)	<0,001					
4 - J'ai de la peine à commencer quelque chose si je dois le faire tout(e) seul(e)	117	14,79	2	18	32,14	0	23	40,35	6	2,73	(1,51-4,94)	0,001	3,90	(2,22-6,85)	<0,001					
5 - J'ai tellement envie que les gens m'aident que j'en viens à me porter volontaire pour des choses qu'en fait je préférerais ne pas faire	80	10,11	2	16	28,57	0	22	38,6	6	3,55	(1,90-6,64)	<0,001	5,59	(3,12-9,99)	<0,001					
6 - Lorsque je suis seul(e), je me sens désespéré(e) et incapable de m'occuper de moi-même	94	11,88	2	12	21,43	0	28	49,12	6	2,02	(1,03-3,97)	0,040	7,16	(4,08-12,56)	<0,001					
7 - Quand une relation proche prend fin, j'ai besoin de m'engager immédiatement dans une autre relation	225	28,45	2	18	32,14	0	24	42,11	6	1,19	(0,67-2,13)	0,555	1,83	(1,06-3,16)	0,031					
8 - Je suis terrifié(e) à l'idée de devoir m'assumer tout(e) seul(e)	104	13,15	2	17	30,36	0	23	40,35	6	2,88	(1,57-5,28)	0,001	4,47	(2,53-7,89)	<0,001					

dm : données manquantes ; IC : Intervalle de confiance ; MCI : Mild Cognitive Impairment ; OR : Odds ratio

dm : données manquantes ; IC : Intervalle de confiance ; MCI : Mild Cognitive Impairment ; OR : Odds ratio

Tableau 43. Analyse multivariée des traits de la personnalité dépendante en fonction des troubles cognitifs, Congo, EPIDEMCA, 2011-2012

	MCI <i>versus</i> Indemnes			Démence <i>versus</i> Indemnes				
	OR	IC _{95%}	p	OR	IC _{95%}	p		
1 - Je ne peux prendre aucune décision sans le conseil ou le soutien des autres	1,01	0,41	2,51	0,982	2,65	0,74	9,54	0,135
2 - Je préfère que ce soit les autres qui soient responsables pour moi	1,55	0,61	3,96	0,355	1,30	0,39	4,31	0,669
3 - Je crains de perdre le soutien des autres si je ne suis pas d'accord avec eux	0,69	0,29	1,66	0,413	0,93	0,31	2,84	0,903
4 - J'ai de la peine à commencer quelque chose si je dois le faire tout(e) seul(e)	1,02	0,39	2,70	0,962	0,49	0,13	1,88	0,302
5 - J'ai tellement envie que les gens m'aiment que j'en viens à me porter volontaire pour des choses qu'en fait je préférerais ne pas faire	2,18	0,81	5,87	0,122	2,68	0,77	9,26	0,120
6 - Lorsque je suis seul(e), je me sens désespéré(e) et incapable de m'occuper de moi-même	0,94	0,35	2,56	0,906	5,55	1,87	16,42	0,002
7 - Quand une relation proche prend fin, j'ai besoin de m'engager immédiatement dans une autre relation	0,93	0,44	1,95	0,843	1,02	0,39	2,64	0,971
8 - Je suis terrifié(e) à l'idée de devoir m'assumer tout(e) seul(e)	1,61	0,68	3,81	0,281	0,78	0,24	2,49	0,673

CN : Cognitivement normal IC : Intervalle de confiance ; MCI : Mild Cognitive Impairment ; OR : Odds ratio

3. Facteurs nutritionnels associés aux troubles cognitifs

3.1 Dénutrition et troubles cognitifs (Article 3)

S. Pilleron, P. Jésus, J-C. Desport, P. Mbelesso, B. Ndamba-Bandzouzi, J-P. Clément, J-F. Dartigues, P-M. Preux, M. Guerchet, and the EPIDEMCA group. Association between undernutrition and cognitive disorders in elderly people in Central Africa. *En révision pour le British Journal of Nutrition*.

Title: Association between undernutrition and cognitive disorders in elderly in Central Africa

Running title: Undernutrition and cognitive disorders

Sophie Pilleron^{1,2}, Pierre Jésus^{1,2,3}, Jean-Claude Desport^{1,2,3*}, Pascal Mbelesso⁴, Bébène Ndamba-Bandzouzi⁵, Jean-Pierre Clément⁶, Jean-François Dartigues⁷, Pierre-Marie Preux^{1,2,8}, Maëlen Guerchet^{1,2}, and the EPIDEMCA group (Maëlen Guerchet, Bébène Ndamba-Bandzouzi, Pascal Mbelesso, Sophie Pilleron, Iléana Désormais, Philippe Lacroix, Victor Aboyans, Jean-Claude Desport, Pierre Jésus, Achille Tchalla, Benoît Marin, Jean-Pierre Clément, Jean-Charles Lambert, Jean-François Dartigues and Pierre-Marie Preux)

Authors' affiliation:

¹ INSERM UMR1094, Tropical Neuroepidemiology, Limoges, France

² Univ Limoges, School of Medicine, Institute of Neuroepidemiology and Tropical Neurology, CNRS FR 3503 GEIST, Limoges, France

³ Dept. of Nutrition, University Hospital of Limoges, Limoges, France

⁴ Dept. of Neurology, Amitié Hospital, Bangui, Central African Republic

⁵ Dept. of Neurology, University Hospital of Brazzaville, Brazzaville, Republic of Congo

⁶ Hospital and University Federation of Adult and Geriatric Psychiatry, Limoges, France

⁷ INSERM U897, Bordeaux University, Bordeaux, France

⁸ University Hospital of Limoges, Centre of Epidemiology, Biostatistic, and Research Methodology, CEBIMER, Limoges, France

Key words Undernutrition, Mild Cognitive Impairment, Dementia, Africa

* To whom correspondence should be addressed, e-mail: nutrition@unilim.fr; phone: Phone: +33 5 55 05 66 21

²Current address : IENT, Faculté de médecine, 2 rue Dr Marcland, 87025 Limoges Cedex, France

⁴Current address : Unité de nutrition, CHU Dupuytren, 2 Avenue Martin Luther King, 87042 Limoges Cedex, France

⁸ Current address : ISPED, Université Victor Segalen Bordeaux 2, 146 Rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux cedex

1

ABBREVIATIONS USED: ABI: Anckle-brachial index; AMC: Arm muscular circumference; ANR: Agence nationale de la recherche; CAR: Central African Republic; CI: Confidence Interval; CN: Cognitively normal; CSI-D: Community Screening Interview for Dementia; DPD: Dependent personality disorder; DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual; EDAC: Etude des démences en Afrique Centrale (Study of dementia in Central Africa); EPIDEMCA: Epidemiology of Dementia in Central Africa; MCI: Mild Cognitive Impairment; MUAC: Mid-upper arm circumference; OR: Odd ratio; PAD: Peripheral artery disease; RGPH: Recensement general de la population et de l'habitat; ROC: Republic of Congo; TST: Triceps skinfold thickness.

*Document non libre de droits,
non reproduit par respect du droit d'auteur.*

3.2 Consommation alimentaire et troubles cognitifs

3.2.1 Article 4

S. Pilleron, J-C. Desport, P. Jésus, P. Mbelesso, B. Ndamba-Bandzouzi, J-F. Dartigues, J-P. Clément, P-M. Preux, M. Guerchet. Diet, alcohol consumption and cognitive disorders in Central Africa : a study from the EPIDEMCA program. *Accepté par Journal of Nutrition, Health and Aging.*

*Document non libre de droits,
non reproduit par respect du droit d'auteur.*

3.2.2 Analyse complémentaire

Dans la littérature, la consommation de poisson a été associée à une diminution du risque de démence (366,371), alors que la viande à une augmentation de ce risque (366,390). En RCA, la consommation de poisson ne pouvait pas être distinguée de celle de la viande puisqu'une seule question interrogeait la consommation des deux groupes d'aliments. Au Congo, le questionnaire a été légèrement modifié pour pouvoir distinguer ces deux groupes d'aliments. Nous avons donc souhaité répéter les analyses au Congo avec ces deux variables distinctes pour voir si cela changeait nos résultats.

En analyse bivariée, il n'existait pas d'association significative entre les troubles cognitifs et la consommation de viande (test global – $p=0,401$) ou de poisson (test global – $p=0,323$). Nous n'avons donc pas poursuivi les analyses.

Partie 4. Discussion générale

Cette thèse avait pour objectif d'étudier l'association entre les troubles cognitifs et les facteurs psychosociaux d'une part, et nutritionnels d'autre part, à partir des données du programme EPIDEMCA conduit en Afrique centrale. À l'heure actuelle, même si différentes pistes sont explorées, aucun traitement curatif de la démence ou permettant de modifier significativement le cours du syndrome démentiel n'existe encore. Même si ces derniers existaient, il n'est pas évident que les populations africaines y aient facilement accès. Il est donc primordial de trouver des solutions non médicamenteuses pour diminuer le risque de démence mais aussi pour ralentir le processus démentiel. Avant cela, il est nécessaire de connaître les facteurs qui influencent le risque des troubles cognitifs et particulièrement de démence pour pouvoir développer des interventions efficaces. La recherche sur les facteurs de risque des troubles cognitifs permet également d'identifier des sujets à risque le plus précocement possible pour (1) avoir le temps d'agir afin de ralentir le processus démentiel et (2) laisser le temps aux familles de préparer la prise en charge de la personne atteinte.

À ce jour, la majorité des études menées en Afrique portant sur les troubles cognitifs sont des études de prévalence (20–26,139–141,144–146). Si certaines ont analysé les facteurs associés à la démence (24,28,149,156,157,558), aucune ne s'est intéressée au MCI, exception faite d'une étude égyptienne (158) qui a montré que les sujets MCI étaient à risque de malnutrition. Pourtant, dans une perspective d'identification des sujets à risque, il est important de s'intéresser à ce stade du syndrome démentiel. Ce travail de thèse apporte des éléments sur les facteurs associés au MCI.

L'originalité de nos travaux repose aussi sur le fait qu'il s'agit des premières études menées sur le continent africain s'intéressant à la relation entre les troubles cognitifs et les facteurs psychosociaux et nutritionnels. Les précédentes études menées par notre équipe avaient déjà considéré ces facteurs, excepté le trouble de la personnalité dépendante, comme de potentiels facteurs associés (23,156), mais elles ne s'y étaient pas spécifiquement intéressées. De plus, ces études n'avaient pas analysé le MCI et s'étaient limitées aux capitales des pays étudiés.

1. Facteurs psychosociaux

1.1 Les événements de vie stressants

Nous n'avons pas étudié l'ensemble des facteurs psychosociaux, termes qui englobent beaucoup de concepts. Nous avons choisi de nous intéresser aux événements de vie stressants (EVS) puisque l'étude EDAC précédemment menée par notre équipe dans les capitales de RCA et du Congo avait montré que certains EVS étaient significativement associés à la démence (156). Cependant, cette étude n'avait étudié ni le MCI ni l'accumulation d'événements de vie. Notre étude a pallié ces manques.

Sur l'échantillon total, nous avons trouvé une association positive entre le MCI et le nombre d'événements stressants survenus à partir de 65 ans d'une part et une maladie grave chez un enfant, d'autre part. En RCA, nous avons observé une augmentation de la probabilité d'avoir un MCI avec l'augmentation du nombre d'EVS rapportés sur la vie entière mais aussi par période. Nous avons également montré que vivre, après 65 ans, une maladie physique grave chez un de ses enfants était également associé à une augmentation de la probabilité d'avoir un MCI. Au Congo, aucune association avec le MCI n'a été observée.

Sur l'échantillon total et également dans l'échantillon limité aux sujets congolais, nous n'avons pas prouvé l'existence d'une association entre les EVS pris individuellement et la démence. En revanche, en RCA, le fait d'avoir déménagé après l'âge de 65 ans était associé à une augmentation de la probabilité d'être dément. Par ailleurs, les événements vécus avant l'âge de 16 ans ne modifiaient pas la relation entre les EVS survenus plus tard et les troubles cognitifs quel que soit l'échantillon utilisé.

Nos résultats concernant le nombre d'EVS survenus à partir de l'âge de 65 ans observés sur l'échantillon total et en RCA contredisent ceux de Peavy *et al.* qui avaient constaté que le nombre d'EVS récents ne permettait pas de prédire la transition entre la cognition normale et le MCI chez les sujets âgés de 65 ans et plus (192). En revanche, les résultats de Peavy *et al.* vont dans le même sens que les résultats observés au Congo. Cependant, la comparaison directe est difficile puisque les méthodologies (schéma transversal contre longitudinal), les outils (le questionnaire de Persson et Skoog contre le *Life Events and Difficulties Schedule*) ainsi que les échantillons (1772 participants issus de la population générale contre 62 volontaires) sont différents.

Concernant l'association des EVS à la démence, nous n'avons observé qu'une seule association et uniquement en RCA : l'association avec le déménagement récent. Un des symptômes de la démence étant la perte d'autonomie, cette association pourrait être expliquée par un besoin plus important d'aide, de soins et d'attention. Globalement, nos résultats ne confirment pas les conclusions des études précédentes suggérant que les EVS sont associés à une augmentation du risque de démence (184,186,187). Cependant, ils sont en accord avec ceux de deux études récentes qui ont conclu à l'absence d'association (196,197). En outre, nos résultats ont partiellement confirmé les conclusions de l'étude EDAC, précédemment menée en Afrique centrale. Cette étude avait montré que le décès parental avant l'âge de 16 ans ainsi qu'un déménagement après l'âge de 65 ans étaient indépendamment associés à la démence (156). Cependant, une fois encore, la comparaison directe avec nos résultats apparaît difficile du fait des différences méthodologiques.

Concernant les EVS individuels, une maladie grave chez un enfant survenue après 65 ans a été associée au MCI, mais pas à la démence dans l'analyse de l'échantillon total ni dans l'analyse limitée à la RCA. Cet événement était associé à la démence dans l'étude de Persson et Skoog (184), mais pas dans l'étude EDAC (156). Cependant, ces deux études n'ont pas étudié l'association avec le MCI. Nous ne pouvons pas exclure que cette association ait été trouvée par chance. Cependant, la faible valeur du p et le fait que cette association soit maintenue après de multiples ajustements ne conforte pas cette hypothèse. En revanche, du fait du schéma transversal de l'étude, nous ne pouvons pas savoir si cet événement s'est produit auparavant ou s'il est concomitant à l'apparition des symptômes de MCI.

Dans aucune de nos analyses, les EVS survenus pendant l'enfance, en particulier le décès parental, ont été retrouvés comme associés aux troubles cognitifs, ce qui va à l'encontre des résultats de plusieurs études (186,187,187). Plusieurs éléments peuvent expliquer cette absence d'association. Les enfants africains vivent au sein d'une famille élargie, dans laquelle de nombreuses personnes sont impliquées dans leur éducation. Il est probable que ce système familial spécifique protège les enfants des conséquences psychologiques délétères des EVS et notamment du décès parental. En effet, le soutien social, apporté, ici, par la famille élargie, a été associé à de meilleures performances mnésiques pendant la petite enfance (559). Par ailleurs, le soutien social ainsi que le réseau social ont été associés à une diminution du risque de troubles cognitifs (13,126,179,560).

Exception faite de l'association observée entre un déménagement récent et la démence en RCA, nous avons été surpris de n'observer aucune relation entre les EVS et la démence alors que nos résultats suggèrent un lien significatif avec le MCI, considéré comme la phase prodromale de la démence. Dans notre étude, il est peu probable que cela s'explique par l'absence réelle d'association, même si cela a été suggéré par des études récentes (196,197), puisque la plupart des sujets MCI vont probablement développer une démence dans les années à venir (561). Cela peut donc s'expliquer par le fait que les personnes atteintes de démence éprouvent des difficultés à se souvenir des événements survenus des années auparavant en raison de troubles mnésiques. De plus, il est probable que les informants, généralement les petits-enfants interrogés à la place du sujet âgé en cas de difficultés évidentes de communication chez ce dernier, ne connaissaient pas ces événements. Cela pourrait également expliquer pourquoi les sujets atteints de démence ont rapporté moins d'EVS que les sujets MCI et pourquoi les pourcentages de la plupart des EVS sont plus élevés chez les sujets MCI que chez les sujets déments.

L'absence d'association entre les EVS et les troubles cognitifs observée dans notre étude peut avoir d'autres explications liées à la spécificité de notre contexte. Les événements interrogés dans notre étude ont été sélectionnés initialement par Persson et Skoog pour une population suédoise, différente culturellement des populations africaines étudiées dans le cadre du programme EPIDEMCA. Il se peut donc que les événements considérés comme stressants pour la plupart des personnes suédoises ou plus globalement occidentales, puissent engendrer moins de stress dans notre échantillon rendant ainsi le questionnaire peu adapté à notre contexte spécifique. En effet, au cours des dernières décennies, les populations centrafricaine et congolaise ont été confrontées à des conflits et des guerres civiles provoquant un stress probablement plus élevé que celui provoqué par les événements interrogés dans notre étude. Par ailleurs, dans notre contexte, les femmes ont eu un grand nombre d'enfants et le taux de mortalité est élevé. Il n'est donc pas rare que les sujets aient connu la mort d'un ou plusieurs enfants. Notre échantillon serait donc, en quelque sorte, « habitué » à la maladie et à la mort ; or, la plupart des items du questionnaire concernent la maladie ou le décès d'un proche.

En outre, le questionnaire de Persson et Skoog n'évalue pas l'impact émotionnel/psychologique des EVS sur les sujets. Or, le même événement peut être vécu émotionnellement de différentes manières selon les personnes. Le questionnaire utilisé ne permet pas non plus d'évaluer l'occurrence des événements, en particulier ceux liés à la mort

ou à la maladie. Enfin, nous n'avons pas d'information sur l'effet potentiel d'autres facteurs qui pourraient influencer sur la manière dont le stress affecte les individus tels que la résilience, les stratégies d'adaptation ou les traits de personnalité (164).

1.2 Le trouble de la personnalité dépendante

Notre étude a montré que le trouble de la personnalité dépendante (TPD) est significativement associé aux troubles cognitifs indépendamment des facteurs traditionnels des troubles cognitifs tels que l'âge, le sexe, les facteurs vasculaires et les symptômes dépressifs. Nos résultats vont dans le même sens que les deux précédentes études qui se sont intéressées à la question (185,229). De plus, nos résultats sont cohérents avec ceux des études ayant montré que le névrosisme et l'évitement du danger sont des facteurs de risque de troubles cognitifs (247,248).

En RCA, les OR calculés pour l'association entre le TPD et la démence étaient tous inférieurs à 1 alors qu'ils étaient supérieurs à 1 au Congo. Le faible nombre de cas atteints de démence et ayant un TPD en RCA ($n = 8$) pourrait expliquer cette différence. En outre, d'autres facteurs tels que les valeurs culturelles, la familiarité avec l'interrogatoire par questionnaire, le niveau d'éducation différents dans chaque pays peuvent également affecter les réponses aux questions.

Du fait du schéma transversal de notre étude, nous ne sommes pas en mesure de déterminer si le TPD est un facteur de risque ou s'il est apparu avec les symptômes cognitifs de la démence. Plusieurs arguments vont dans le sens que le TPD puisse être un facteur de risque. Les sujets ayant un TPD sont plus susceptibles d'être névrotiques (259) et donc sujets à la détresse psychologique (233). Plusieurs études ont associé la prédisposition à la détresse psychologique aux troubles cognitifs et à la démence (233,238,239). Le mécanisme proposé implique l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS), le névrosisme ayant été associé à une diminution de la réponse de l'axe HHS (302). Le TPD a été positivement corrélé à la dimension « évitement du danger » du modèle de Cloninger (264), elle-même associée à une baisse de l'activité de la voie sérotoninergique (562). Les sujets ayant un TPD aurait donc une activité sérotoninergique plus faible ce qui favoriserait le développement d'une démence (289). Par ailleurs, ces sujets sont prédisposés à la dépression (288) et plusieurs études suggèrent que la dépression est un facteur de risque de démence (563), en particulier par son effet toxique sur les neurones hippocampiques (564). D'autres arguments penchent en faveur

du fait que le TPD puisse survenir avec le processus démentiel. En effet, plusieurs études ont montré des changements de personnalité chez les sujets MCI et déments avec une augmentation du névrosisme et une diminution de la conscienciosité (214–216). Ces changements reflèteraient l'impact des dommages cérébraux liés à la démence (214). Des études longitudinales paraissent nécessaires pour analyser la temporalité des associations observées.

Notre prévalence du TPD (> 14%) est étonnamment élevée par rapport à d'autres études en population (274,565) ; cela peut avoir plusieurs explications. D'abord, nous avons travaillé chez des sujets âgés ; or il est reconnu que les critères du DSM-IV pour les troubles de la personnalité sont davantage ciblées sur le mode de vie d'adultes jeunes et ne sont pas adaptés à cette population spécifique (285). Ensuite, les sujets âgés étant fréquemment l'objet de maladies physiques peuvent en conséquence se montrer enclins à répondre «vrai» à la plupart des critères du fait de leur maladie et non du fait de perturbations psychologiques. Ceci pourrait donc conduire à une surestimation de la prévalence (566). Par ailleurs, le PDQ4 + a été utilisé, ici, comme un outil de dépistage et non comme un outil diagnostique. Le taux de faux-positifs étant élevé, le PDQ-4+ a pu donc dépister des personnes comme dépendantes alors qu'elles ne l'étaient pas (567). Enfin, une étude suggère que les personnes vivant dans une société traditionnelle, comme c'est le cas de notre zone d'étude, auraient des scores de personnalité dépendante plus élevés que celles vivant dans une société plus occidentalisée (568), pouvant également expliquer la forte prévalence observée. Cette hypothèse trouve une confirmation dans l'observation d'une prévalence de TPD plus élevée en RCA qu'au Congo, plus occidentalisé que la RCA.

La personnalité dépendante est un concept dépendant de la culture (569). Or, le domaine du PDQ-4+ correspondant au TPD reprend les critères diagnostiques du DSM-IV. Selon cette classification, un trouble de la personnalité est « *un mode durable des conduites et de l'expérience vécue qui dévie notablement de ce qui est attendu dans la culture de l'individu* » (29). La culture peut donc influencer la structure sous-tendant les troubles de la personnalité et avoir un impact sur l'expression des troubles (568). Certains auteurs considèrent que ces critères adaptés à une société individualiste comme aux États-Unis ne seraient pas adaptés aux sociétés collectivistes (569), comme celles des pays africains. La culture formate la façon dont un individu voit la relation entre les autres et lui-même sur un spectre allant de l'individualisme au collectivisme (570). Les personnes individualistes s'imaginent plus

différenciées de leur famille ou de leurs amis que les personnes collectivistes. Dans les cultures collectivistes, les individus reportent leur but à ceux qui en bénéficieront le mieux et l'intérêt est porté à la coopération et l'alliance avec les autres. Ce manque d'entrain vers des désirs et des buts individuels peut expliquer les prévalences plus élevées de TPD observées dans les cultures collectivistes (570).

Dans la plupart des cas, les informants ont répondu au PDQ-4+ pour les personnes âgées lorsque celles-ci ne pouvaient pas répondre par elles-mêmes. Ce fut le cas pour 53,5% (n=62) des sujets MCI et 63,7% (n=86) des sujets déments. À notre connaissance, aucune étude n'a évalué la validité du PDQ-4+ quand les informants répondent en lieu et place des personnes âgées. Les normes sociales peuvent limiter les réponses des informants, généralement plus jeunes que les participants (enfants ou petits-enfants). En outre, le PDQ-4+ posant des questions psychologiques, les réponses faisant référence au Moi, la fiabilité des réponses des informants est donc incertaine. Cependant, nos résultats ont montré que la source d'information (participant ou informant) ne modérait pas l'association entre les troubles cognitifs et le TPD.

Nous ne pouvons pas exclure que les items du PDQ-4+ aient évalué la personnalité des participants au moment de l'étude plutôt que la personnalité prémorbide, notamment du fait que les items aient été posés au présent de l'indicatif. Il est donc possible que, dans notre étude, le TPD soit un symptôme des troubles cognitifs ou la traduction d'une plus grande dépendance des sujets du fait de la présence de troubles cognitifs.

L'analyse bivariée de l'association entre chacun des critères diagnostiques et les troubles cognitifs montrent un schéma de réponses différent entre les participants de la RCA et ceux du Congo. Au Congo, la force des associations est toujours plus élevée chez les sujets déments que chez les sujets MCI alors que l'inverse est observé en RCA. Ces résultats peuvent s'expliquer en partie par l'effet de la culture déjà mentionné plus haut.

Il n'est pas exclu que les quelques associations observées en analyse multivariée soient liées au hasard, notamment du fait de la multiplication des tests. Si nous prenons une valeur seuil de p plus conservatrice, comme $p < 0,01$, seule l'association observée au Congo entre l'item 6 (« Lorsque je suis seul(e), je me sens désemparé(e) et incapable de m'occuper de moi-même ») et la démence serait considérée comme significative. Si nous considérons qu'il s'agit de l'évaluation des traits de personnalité au moment de l'enquête, il est concevable

qu'une personne démente se sente désemparée et incapable de s'occuper d'elle même toute seule du fait de la perte d'autonomie due à la pathologie démentielle.

2. Facteurs nutritionnels

Là aussi, les études présentées dans notre thèse font partie des premières à être publiées pour le continent africain.

2.1 La dénutrition

Jusqu'ici, la dénutrition avait été considérée comme un potentiel facteur associé à la démence dans trois études africaines (24,156,160). Toutes ces études avaient utilisé l'IMC, qui présente l'inconvénient de ne pas pouvoir distinguer les différents compartiments corporels, notamment la masse maigre de la masse grasse. Par ailleurs, l'IMC pourrait ne pas être valide chez les sujets âgés du fait des modifications corporelles liées à l'âge, notamment de la diminution de la taille. Notre étude sur la dénutrition apporte de nouvelles informations dans la mesure où nous avons utilisé d'autres marqueurs : le périmètre brachial (PB) et la circonférence musculaire brachiale (CMB). Le PB et la CMB sont utilisés, ici, comme des proxy de la masse maigre.

Notre étude montre que la dénutrition est associée aux troubles cognitifs mais différemment selon le pays. Au Congo, la dénutrition définie par une CMB <5^{ème} percentile a été associée à une probabilité plus élevée de MCI. Même si les associations avec les autres indicateurs de dénutrition ne sont pas significatives, leur direction indique également une probabilité plus élevée de MCI. Peu d'études ont étudié la relation entre le MCI et la perte de poids, un IMC faible ou la dénutrition (158,354,571) et la plupart d'entre elles ont été menées dans les milieux hospitaliers. Toutes ont cependant montré une détérioration de l'état nutritionnel chez les sujets MCI par rapport aux sujets indemnes. En outre, plusieurs études longitudinales ont montré qu'un faible IMC était associé aux stades précliniques de la MA (343,347). Nos résultats observés dans la population générale âgée du Congo sont donc compatibles avec la littérature.

En RCA, la dénutrition n'est pas significativement associée au MCI quelque soit l'indicateur de dénutrition utilisé, mais la direction des associations tend à montrer une diminution de la probabilité d'avoir un MCI chez les sujets dénutris (OR <1), allant à l'encontre de ce qui a été observé au Congo. C'est comme si les sujets centrafricains étaient protégés de la perte de

poids à un stade très précoce des troubles cognitifs, et qu'ils rattrapèrent leur retard par la suite. Un facteur qui pourrait les protéger de la perte de poids est d'être entourés d'aidants (328). En RCA, le pourcentage de personnes vivant seules était plus faible que celui observé au Congo (4,19% vs 6,72%, $p = 0,020$) et le nombre moyen de personnes vivant dans le ménage était significativement plus élevé dans la capitale de RCA que dans la capitale du Congo ($9,2 \pm 5,4$ vs $5,6 \pm 3,5$, $p < 0,001$).

En RCA, la dénutrition a été associée à une probabilité plus élevée de démence quel que soit l'indicateur utilisé. Au Congo, l'ampleur et la direction des associations étaient similaires à celles observées en RCA, ce qui suggère une augmentation de la probabilité d'être dément chez les sujets dénutris dans ces deux pays. Ces résultats sont cohérents non seulement avec ceux d'autres études menées dans les pays africains (24,156,160) et dans d'autres pays à revenus faible et moyen (320,352,353), mais aussi avec les résultats de plusieurs grandes études longitudinales concluant qu'un faible IMC était un facteur de risque de démence (99,345,572).

Au Congo, l'association estimée entre le MCI et la dénutrition définie par la CMB était plus forte que lorsque le PB ou l'IMC étaient utilisés. Ceci suggère que dans les premiers stades du syndrome démentiel, la dénutrition est préférentiellement liée à une perte musculaire. Le PB et l'IMC ne permettent pas de distinguer entre la masse maigre et la masse grasse alors que la CMB évalue spécifiquement la masse musculaire, composant principal de la masse maigre. Ceci est cohérent avec les résultats publiés par Burns *et al.* (573) qui ont trouvé que la diminution de la masse maigre était associée aux stades précoces de la MA. Cependant, ces résultats contredisent les conclusions des études rapportées par Abellan *et al.* qui n'ont pas trouvé d'association entre la sarcopénie et les troubles cognitifs chez les femmes âgées de 75 ou plus (574) et par Wirth *et al.* qui n'ont pas trouvé d'association entre les troubles cognitifs légers ou modérés et la masse non grasse (575).

Notre étude fournit des données, rares sur le continent africain, sur la prévalence de la dénutrition chez les personnes atteintes de démence et de MCI. Dans la présente étude, chez les sujets MCI, la prévalence de dénutrition variait, selon l'indicateur utilisé, de 10,0% à 30,5% en RCA et de 32,0% à 42,0% au Congo. Il est difficile de comparer ces chiffres avec la littérature car il existe très peu d'études fournissant des données de prévalence de la dénutrition chez les sujets MCI, et la majorité a été réalisée dans le cadre clinique. Sur le continent africain, une seule étude égyptienne menée dans une institution a montré une

prévalence de dénutrition évaluée par le MNA de 17,6% (8/46) (158). Dans une étude réalisée en milieu hospitalier en Allemagne, la prévalence de l'IMC $<20 \text{ kg/m}^2$ était de 6,8% chez les sujets âgés ayant de légers troubles cognitifs et 7,4% chez ceux ayant des troubles cognitifs modérés (575). Dans une autre étude en milieu hospitalier réalisée en Italie, 47% des sujets MCI étaient dénutris tel que défini par le MNA (571).

La prévalence de la dénutrition chez les sujets déments varie de 30,8% à 65,6% en RCA et de 28,9% à 52,3% au Congo. Une précédente étude menée dans les capitales de la RCA et du Congo a rapporté une prévalence de 34,5% avec un IMC $<18,5 \text{ kg/m}^2$ (397), ce qui est inférieur à la prévalence retrouvée dans notre étude (42,2%). Cette différence pourrait être due à la différence de méthode d'échantillonnage. Néanmoins, au cours de l'intervalle de trois ans séparant les deux études, les prix alimentaires ont fortement augmenté, notamment à Brazzaville. Cela peut aussi expliquer la prévalence de dénutrition plus élevée dans notre étude (21,6% dans notre étude contre 19,2% dans l'étude EDAC (397)). La prévalence de la dénutrition (IMC $<18,5 \text{ kg/m}^2$) observée dans les régions rurales (47,8% et 43,2% en RCA et au Congo, respectivement) était légèrement inférieure à celle observée dans une zone rurale du Bénin, où la prévalence de dénutrition était de 52% chez sujets ayant des troubles cognitifs (22). Une autre étude menée à Cotonou, zone urbaine du Bénin, a montré une prévalence de 23% chez les sujets déments (23), ce qui est inférieur à la prévalence observée dans notre étude à Bangui (26,5%) mais supérieur à celle de Brazzaville (16,8%). Ces différences peuvent s'expliquer par la méthode d'échantillonnage mais aussi par la différence de niveau socio-économique entre ces pays.

Plusieurs revues de la littérature ont suggéré que la perte de poids, pouvant conduire à la dénutrition, serait davantage une conséquence qu'une cause de démence (305,328,576). Plusieurs mécanismes, différents en fonction de la progression du syndrome démentiel, pourraient expliquer la perte de poids (328). Au début, la perte de poids pourrait être liée à l'hypermétabolisme et/ou à l'augmentation de l'activité physique liée à des comportements moteurs anormaux, une tendance à l'agitation et à l'agressivité (328). À un stade plus avancé, la perte de poids pourrait être associée à une réduction de l'apport alimentaire en raison d'oubli de s'alimenter, d'une diminution de l'appétit suite à des changements cérébraux liés à la démence, de la présence de maladies chroniques concomitantes, de la dépression ou encore de médicaments ayant un effet satiétogène (328).

Notre étude comporte certaines limites. Il n'existe pas de seuil pour l'IMC, le PB ou la CMB pour définir la dénutrition pour la population âgée africaine. Nous avons donc choisi les seuils recommandés pour les adultes par l'OMS (316). Cependant, la composition corporelle évolue avec l'âge ; la masse maigre diminue tandis que la masse grasse augmente (577). Nous ne pouvons donc pas assurer la validité de ces seuils dans notre population âgée. Par ailleurs, le faible nombre de cas prévalents de MCI et de démence par pays peut affecter la précision des estimations et conduire à des associations non significatives. Cela a également empêché l'analyse de l'effet de la sévérité de la démence sur la dénutrition ; plusieurs études ont montré une association entre la sévérité de la démence et la perte de poids (352,353). Le faible nombre de cas prévalents a par ailleurs empêché l'analyse de l'association de la dénutrition avec le type de démence, mais les études antérieures menées sur le sujet n'ont pas montré de différence selon l'étiologie (571,578). Sur l'échantillon total, la valeur de l'IMC n'était pas disponible pour 5,6% des sujets, la valeur de PB pour 4,1% des sujets et celle de la CMB pour 5,7%. Les sujets sans mesure anthropométrique étaient plus âgés que ceux ayant des mesures, plus fragiles selon le SOF Index (579) et plus nombreux à présenter des troubles cognitifs. Cela a pu conduire à une sous-estimation des associations observées.

2.2 La consommation alimentaire

La consommation alimentaire avait été précédemment analysée dans l'étude EDAC menée par notre équipe dans les capitales de RCA et du Congo dans l'objectif d'étudier les facteurs nutritionnels associés à la démence (397). Les résultats de cette analyse ont montré qu'une consommation faible de fruits d'une part et de viande et/ou poisson d'autre part était associée à une diminution de la probabilité d'être dément. L'originalité de notre étude par rapport à la précédente réside dans le fait qu'elle porte non seulement sur la relation avec la démence mais aussi avec le MCI, que la zone d'étude a inclus des zones rurales et que l'échantillon est représentatif de la population âgée des capitales des deux pays investigués.

En milieu rural de la RCA, une faible consommation d'oléagineux était associée à une probabilité plus élevée de présenter des troubles cognitifs. En zone urbaine, l'ampleur des associations suggère, au contraire, une diminution de la probabilité de présenter des troubles cognitifs même si les associations n'atteignent pas la significativité. Les oléagineux sont la principale source alimentaire d'acides gras monoinsaturés (AGMI) qui ont été associés à une diminution du risque de troubles cognitifs dans plusieurs études (390,392,393,395). Ceci est cohérent avec nos résultats trouvés en zone rurale, mais pas avec ceux obtenus en zone

urbaine. La différence d'association peut s'expliquer par la différence des types d'oléagineux consommés dans ces deux zones. En zone rurale de la RCA, le principal type trouvé est l'huile d'arachide tandis qu'en zone urbaine, il s'agit de l'huile de graines de courge, de l'huile de karité et de l'huile de sésame. Comme nous avons travaillé au niveau des groupes d'aliments et non au niveau des aliments, notre analyse ne pouvait pas faire la distinction entre le type d'huile consommée. Or, ces huiles ont une composition différente en acides gras. L'huile d'arachide est principalement composée d'acides gras insaturés (78,2%), dont 46,2% d'AGMI et 32,0% d'AGPI (580). Cette composition est semblable à celle de l'huile de sésame (72,4% d'acides gras insaturés dont 39,7% d'AGMI et 41,7% d'AGPI) (580) et à celle de l'huile de graines de courge (78-79% d'acides gras insaturés dont de 28,2 à 34,0% d'AGMI et de 43,0 à 53,0% d'AGPI) (581). Cependant, l'huile de karité contient des quantités moindres d'acides gras insaturés (49,2%), principalement représentés par les AGMI (44,0%) et par conséquent, elle contient des quantités plus élevées d'acides gras saturés (46,6%) (580), qui ont été associés à un risque accru de troubles cognitifs dans des études antérieures (392,393).

L'analyse au niveau du groupe d'aliments et non au niveau de l'aliment même peut aussi expliquer pourquoi nous n'avons observé aucune autre association. Cependant, ayant utilisé le même questionnaire, l'étude EDAC a montré que les personnes atteintes de démence avaient une plus faible consommation de fruits et de viande/poisson que les non-déments (397). Néanmoins, la comparaison directe avec nos résultats est rendue difficile par la différence de méthodologie et de stratégie d'analyse entre les deux études.

Dans notre contexte, 75% de notre échantillon vivaient avec leurs enfants adultes, généralement en charge des repas. Les repas sont préparés pour l'ensemble du foyer, signifiant que chaque membre du foyer consomme le même repas, ainsi seule la quantité pourrait différer entre les membres. On sait que la prise alimentaire diminue avec la sévérité de la démence du fait des dommages cérébraux, des symptômes sensoriels, psychologiques et comportementaux, de facteurs sociaux, de la santé bucco-dentaire et des troubles moteurs (pour revue, voir (305)). Le fait d'avoir évalué seulement la fréquence et non la quantité consommée peut expliquer en partie l'absence d'association observée avec la plupart des groupes d'aliments dans notre étude.

Dans notre étude, la consommation d'alcool est associée à une plus faible probabilité de troubles cognitifs en RCA. La plupart des buveurs d'alcool étaient de petits consommateurs puisqu'environ 88% en RCA et 73% au Congo ont déclaré boire moins de sept unités d'alcool

au cours d'une semaine normale. Ces résultats sont cohérents avec ceux de plusieurs études occidentales (491,582), même si d'autres sont contradictoires (121,478). Une consommation modérée d'alcool serait associée à un risque réduit de démence par la diminution des facteurs de risque vasculaire (pour revue, voir (582)).

Au Congo, les résultats de l'analyse complémentaire, prenant en compte la viande et le poisson de façon séparée n'a montré aucune association avec les troubles cognitifs. Ce résultats va à l'encontre de ce qui avait été précédemment décrit dans la littérature. En effet, la consommation de poisson a été associée à une diminution du risque de démence en raison principalement de sa teneur en acides gras n-3 alors qu'une consommation importante de viande a, quant à elle, été associée à un risque plus élevé dans les pays occidentaux ainsi que dans les pays à revenu faible et moyen (366,396).

De manière générale, peu d'études occidentales ont analysé la relation entre le MCI et la consommation alimentaire, la plupart d'entre elles s'étant particulièrement intéressées à l'adhésion au régime méditerranéen (124,444) ; or ce régime ne correspond pas aux habitudes alimentaires de nos contextes.

3. Limites méthodologiques

Nos études comportent un certain nombre de limites méthodologiques qu'il faut considérer. Certaines ont été déjà évoquées ci-dessus dans la discussion de chacune des études.

3.1 Le schéma d'étude

Le schéma transversal du programme EPIDEMCA ne permet pas de connaître la temporalité des associations observées et donc de déterminer si les facteurs étudiés dans notre thèse sont des causes ou des conséquences des troubles cognitifs, excepté pour les EVS, qui, même s'ils peuvent être concomitants, ne peuvent pas être une conséquence (sauf le déménagement). Seules les études longitudinales permettent de dire si tel ou tel facteur est facteur de risque, protecteur ou ni l'un ni l'autre. Par ailleurs, du fait du schéma transversal et du fait que nous travaillons sur une population âgée, il n'est pas exclu que nos études soient entachées d'un biais de survie sélective, c'est-à-dire que nous avons exclu de notre étude les sujets décédés précocement qui auraient présentés les facteurs d'exposition recherchés. Ce biais a pu conduire à une sous-estimation des associations observées.

3.2 La zone d'étude

Le programme EPIDEMCA est multicentrique puisqu'il a été conduit dans quatre sites : deux zones urbaines et deux zones rurales. Les études multicentriques sont intéressantes car elles permettent d'étudier une population davantage diversifiée, ce qui facilite la généralisation des résultats. Cependant, les différences d'association observées entre le Congo et la RCA dans la majorité de nos études questionnent la pertinence de regrouper ces deux pays qui, même s'ils partagent des racines communes et une culture proche, sont très différents. Ce fait avait déjà été souligné dans une publication issue du projet EDAC portant sur l'association entre l'AOMI et la démence (583). La principale différence entre ces deux pays tient au niveau socio-économique, ce qui peut expliquer la différence d'association entre les troubles cognitifs et les facteurs nutritionnels. En effet, le Congo est plus développé, plus riche et plus occidentalisé que la RCA. Par ailleurs, même si elles partagent les mêmes origines, les populations de ces deux pays ont connu des histoires différentes. La perception des événements de vie comme stressants peut donc être différente. Dans une perspective interventionnelle, l'analyse des facteurs par pays semble plus appropriée puisqu'elle permet d'identifier de possibles voies d'intervention spécifiques au contexte.

3.3 La taille d'échantillon

L'objectif principal du programme EPIDEMCA étant la détermination de la prévalence de la démence dans quatre sites d'Afrique Centrale, la taille d'échantillon nécessaire a été calculée en conséquence, soit 500 sujets par site. Elle n'était pas adaptée à l'analyse des facteurs associés, notamment quand ces derniers étaient peu fréquents dans la population ; cela a pu conduire à un manque de puissance statistique.

3.4 L'évaluation des troubles cognitifs

Le diagnostic de démence se fait essentiellement d'un point de vue clinique à l'aide d'une liste de critères, ceux du DSM étant les plus utilisés en recherche. C'est le cas également dans les pays à faible et moyen revenus, notamment africains. Il n'y a pas diagnostic de démence, s'il n'y a pas déficits cognitifs. Pour juger de l'atteinte des fonctions cognitives, on utilise des tests neuropsychologiques qui évaluent différents domaines cognitifs. Dans les pays occidentaux, l'outil le plus fréquemment utilisé en recherche est le *Mini-Mental State Examination* (MMSE) qui évalue l'orientation, la mémoire, l'attention, le calcul, le rappel et le langage (584). Même si un certain nombre de versions de ce test ont été validées dans différents contextes (585), ce test n'est pas adapté aux populations illettrées ou faiblement éduquées (585,586). Or, l'Afrique sub-saharienne se caractérise par un fort taux d'illettrisme notamment chez les sujets âgés. Des outils spécifiques ont donc été créés pour pallier ces difficultés (pour revue voir (587)). Le plus fréquemment utilisé dans les études de prévalence menées en Afrique (tableau 8) est le *Community Screening Interview for Dementia* (CSI-D) qui combine une évaluation cognitive du sujet à l'interrogatoire d'un informant (143). Il s'agit d'un outil transculturel qui n'est pas influencé par le niveau d'éducation des sujets interrogés. Il évalue la mémoire, la pensée abstraite, le jugement, les dysfonctionnements des fonctions corticales supérieures (aphasie, apraxie, agnosie, difficultés constructives), le changement de personnalité ainsi que le comportement au travail et en société conformément aux critères cliniques de la démence du DSM-III (533). Dans les études épidémiologiques de prévalence de la démence en population générale, les limites logistiques et financières ne permettent souvent pas de proposer un examen clinique à toutes les personnes sélectionnées. Dans notre étude, l'évaluation des troubles cognitifs a donc été réalisée en deux étapes. La première phase permet de dépister les sujets ayant potentiellement des troubles cognitifs qui seront vus, lors d'une seconde phase, par un neurologue afin de confirmer le diagnostic de démence et d'en définir l'étiologie. Ce schéma a été utilisé dans les études de prévalence

précédemment menées par l'UMR INSERM 1094 au Bénin (22,23) et en Afrique Centrale (26) mais aussi par d'autres équipes au Nigéria (20), au Sénégal (144), en Tanzanie (25) et en Afrique du Sud (139,141) (tableau 8). L'inconvénient majeur de cette approche est le risque de perdus de vue, en particulier si la durée entre les deux phases est importante. Le programme EPIDEMCA a enregistré 14,3% de perdus de vue entre les deux phases séparées de 3 à 14 semaines. Nous avons donc pu perdre des sujets déments ou MCI. Les précédentes études utilisant le CSI-D menées en Afrique sub-saharienne montrent des taux de perdus de vue allant de 4,5% à 15,4% (20,22,23,25,26), ces taux dépendant de la durée séparant les deux phases.

Une identification des sujets ayant des troubles cognitifs menée en une seule phase sans examen clinique serait l'idéal. Le groupe d'étude sur la démence, *10/66 Dementia Research Group*, a proposé (588) et développé une méthodologie combinant plusieurs outils permettant un dépistage des cas de démence en une seule phase à l'aide d'un algorithme (142). Ces études en une seule phase tendent à fournir des prévalences supérieures à celles des études en deux phases utilisant les critères du DSM-IV (589,590). L'explication résiderait dans le fait que l'algorithme du 10/66 permettrait de diagnostiquer la démence à un stade plus précoce que ne le font les critères du DSM-IV (590). Ce type de schéma a été également utilisé pour l'identification des sujets MCI dans plusieurs pays à faible et moyen revenu (591).

3.5 Les outils: étaient-ils adaptés ?

La question se pose notamment pour l'analyse des facteurs psychosociaux. Les outils utilisés ont été validés (pour la personnalité dépendante) et appliqués, à l'origine, pour des pays industrialisés (Suède pour le questionnaire des EVS et USA pour le PDQ-4+) mais à notre connaissance, le PDQ-4+ n'a pas été validé dans le contexte africain.

3.5.1 Les événements de vie stressants

Nous avons utilisé le questionnaire développé par Persson et Skoog pour interroger les EVS. Ce questionnaire présente l'avantage majeur d'interroger la survenue d'événements stressants sur l'ensemble de la vie des sujets, ce que ne font pas les autres questionnaires qui se limitent aux événements survenus l'année précédente voire les quelques années précédentes (LEDS, *Life Event Inventory*, etc.). De plus, ce questionnaire n'a pas besoin de validation car il ne s'agit que de lister certains événements. La majorité de ces événements concernent le décès ou la maladie chez des êtres chers. Cependant, si ce type d'événements engendre un stress

pour la plupart des personnes vivant dans des pays occidentaux, on peut se demander si ces événements sont perçus de la même façon dans des pays où les taux de morbidité et de mortalité sont élevés, comme c'est le cas dans nos zones d'étude. Par ailleurs, nos sites d'étude, notamment les capitales, ont connu des guerres civiles et des troubles militaro-politiques (pillages, émeutes, combats) au cours de la dernière décennie qui ont eu des retentissements importants sur la vie des sujets et ont pu engendrer des traumatismes. Selon le modèle transactionnel de Lazarus et Folkman, c'est l'évaluation faite par le sujet d'un événement comme stressant qui est nocif (164). Cette évaluation dépend de facteurs personnels tels que la personnalité, les capacités de *coping* (« ensemble des efforts cognitifs et comportementaux, constamment changeants, destinés à gérer les demandes externes et/ou internes perçues comme consommant ou excédant les ressources de la personne») et de résilience (« capacité à réussir à vivre et à se développer positivement, de manière socialement acceptable, en dépit du stress et d'une adversité qui comportent normalement le risque grave d'une issue négative ») mais aussi de facteurs extérieurs tels que le soutien social perçu et le réseau social. Notre étude n'a pas apporté d'information sur les facteurs qui pourraient modérer la relation entre le stress et les troubles cognitifs.

3.5.2 Le trouble de la personnalité dépendante

Dans notre étude, l'évaluation du trouble de la personnalité dépendante a été réalisée à l'aide du domaine correspondant du *Personality Diagnostic Questionnaire 4+* développé par Hyler en 1994. Ce questionnaire est une liste de critères reprenant les huit critères diagnostiques du DSM-IV correspondant au trouble de la personnalité dépendante.

Dans la discussion des résultats, nous avons déjà vu le problème lié à la culture de la validité des listes de critères utilisant le DSM-IV.

Certains auteurs questionnent la validité du diagnostic des troubles de la personnalité posés à l'aide du DSM-IV chez les personnes âgées (285,286). En effet, les critères diagnostiques ont été établis en prenant comme référence une population adulte et active (566). Plusieurs études suggèrent que la catégorisation des troubles de la personnalité selon le DSM-IV ne serait pas valide pour les personnes âgées (285). Balsis *et al.* ont montré que 29% des critères du DSM-IV contiennent un biais de mesure conduisant à une surestimation ou à une sous-estimation des troubles chez la personne âgée, la personnalité dépendante étant probablement sous-estimée (286).

4. Perspectives

Les perspectives de recherche faisant suite à ce travail de thèse peuvent être distinguées selon leur terme.

À court terme, la poursuite de l'exploitation de la base de données issue du programme EPIDEMCA permettra d'analyser d'autres facteurs psychosociaux et nutritionnels en relation avec les troubles cognitifs. En effet, on analysera d'une part les facteurs de risque précoces des troubles cognitifs, facteurs liés à l'enfance des sujets (lieu d'habitation, statut nutritionnel évalué à l'aide de proxy tels que le périmètre crânien et la longueur de jambe, le niveau d'éducation, avoir vécu une famine ou une disette avant l'âge de 15 ans) et d'autre part les symptômes dépressifs et anxieux comme facteurs associés aux troubles cognitifs. Du point de vue nutritionnel, nous nous intéresserons d'abord à l'excès d'adiposité avec l'analyse de l'IMC et du tour de taille puis à l'analyse des habitudes alimentaires.

À moyen terme, nous analyserons longitudinalement les facteurs psychosociaux et nutritionnels grâce au suivi des participants EPIDEMCA congolais dans le cadre du projet EPIDEMCA-FU. Ce projet a permis de revoir les participants congolais durant les étés 2013 et 2014, soit environ 9-12 mois puis près de deux ans après l'inclusion dans le programme EPIDEMCA. Ces analyses longitudinales permettront de pallier l'aspect transversal de nos travaux. Le projet EPIDEMCA-FU aurait du initialement être mené également en RCA mais du fait des conflits armés depuis 2012, il n'a pas été possible d'y mener à bien le projet.

À plus long terme, nous approfondirons l'étude de la relation entre la consommation alimentaire et les troubles cognitifs grâce à une collaboration avec l'unité INSERM de Bordeaux.

Pour ce qui est des facteurs psychosociaux, avant de poursuivre les investigations, il est aujourd'hui primordial d'adapter voire de développer des outils spécifiques à nos contextes d'étude. Concernant les événements de vie stressants, il serait intéressant de conduire une étude qualitative pour identifier les événements vécus comme les plus stressants pour nos populations d'intérêt. Il serait aussi intéressant d'élargir l'étude des événements stressants au stress post-traumatique, qui a été associé à une augmentation des troubles cognitifs dans plusieurs études menées dans les pays occidentaux (592,593). Concernant la personnalité dépendante, il serait intéressant d'approfondir l'analyse de la personnalité non seulement en étudiant les autres troubles de la personnalité mais aussi en analysant la relation entre les

troubles cognitifs et les dimensions de la personnalité telles que définies par le NEO-PI, outil largement utilisé en recherche.

Conclusion

Les travaux de cette thèse ont permis de contribuer à l'amélioration des connaissances sur l'épidémiologie des troubles cognitifs en Afrique Centrale, puisque, pour la première fois, les facteurs psychosociaux et les facteurs nutritionnels ont été étudiés de manière spécifique.

Nos résultats montrent que ces facteurs sont associés aux troubles cognitifs chez les personnes âgées en Afrique, comme cela a été précédemment montré dans les pays occidentaux. Néanmoins, nos études ne sont qu'exploratoires ; nos résultats devront être confirmés par des études ultérieures, si possible longitudinales, spécifiquement conçues pour répondre à cet effet, préalable nécessaire à la planification d'actions de prévention pertinentes et ciblées.

Les perspectives de recherche issues des travaux présentés dans ce document porteront d'abord sur la poursuite de l'exploitation des données nutritionnelles et psychosociales de la base de données du programme EPIDEMCA, puis sur l'analyse longitudinale des relations entre les troubles cognitifs et les facteurs psychosociaux d'une part et nutritionnels d'autre part grâce au suivi des participants congolais dans le cadre du projet EPIDEMCA-FU 2012-2014. Enfin, les investigations des relations envisagées dans le cadre de ce document devront être menées de façon plus approfondie et plus spécifique au travers de projets de recherche spécifiquement conçus.

Références

1. Teri L, McCurry SM, Logsdon RG. Memory, thinking, and aging. What we know about what we know. *West J Med*. 1997 Oct;167(4):269–75.
2. Sofi F, Valecchi D, Bacci D, Abbate R, Gensini GF, Casini A, et al. Physical activity and risk of cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *J Intern Med*. 2011 Jan;269(1):107–17.
3. Reitz C, Brayne C, Mayeux R. Epidemiology of Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol*. 2011 Mar;7(3):137–52.
4. Van der Flier WM, Scheltens P. Epidemiology and risk factors of dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005 Dec;76 Suppl 5:v2–7.
5. Rockwood K, Middleton L. Physical activity and the maintenance of cognitive function. *Alzheimers Dement*. 2007 Apr;3(2 Suppl):S38–44.
6. Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L, Andersen K, Di Carlo A, Breteler MM, et al. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology*. 2000;54(11 Suppl 5):S4–9.
7. Gao S, Hendrie HC, Hall KS, Hui S. The relationships between age, sex, and the incidence of dementia and Alzheimer disease: a meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry*. 1998 Sep;55(9):809–15.
8. Farrer LA, Cupples LA, Haines JL, Hyman B, Kukull WA, Mayeux R, et al. Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium. *JAMA*. 1997 Oct 22;278(16):1349–56.
9. Rubinsztein DC, Easton DF. Apolipoprotein E genetic variation and Alzheimer's disease. a meta-analysis. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 1999 Jun;10(3):199–209.
10. Qiu C, Xu W, Fratiglioni L. Vascular and psychosocial factors in Alzheimer's disease: epidemiological evidence toward intervention. *J Alzheimers Dis*. 2010;20(3):689–97.
11. Solfrizzi V, Panza F, Frisardi V, Seripa D, Logroscino G, Imbimbo BP, et al. Diet and Alzheimer's disease risk factors or prevention: the current evidence. *Expert Rev Neurother*. 2011 May;11(5):677–708.
12. Norton S, Matthews FE, Barnes DE, Yaffe K, Brayne C. Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data. *Lancet Neurol*. 2014 Aug;13(8):788–94.
13. Fratiglioni L, Paillard-Borg S, Winblad B. An active and socially integrated lifestyle in late life protect against dementia. *Lancet Neurol*. 2004;(3):343–53.
14. White L. Educational attainment and mid-life stress as risk factors for dementia in late life. *Brain J Neurol*. 2010 Aug;133(Pt 8):2180–2.
15. Pison G. Le vieillissement démographique sera plus rapide au Sud qu'au Nord. *Population & Sociétés*. 2009 Juin;(457).
16. Prince M, Guerchet M, Prina M. Policy Brief for Heads of Government: The Global Impact of Dementia 2013–2050 [Internet]. London: Alzheimer's Disease International; 2013 Dec p. 8. Available from: <http://www.alz.co.uk/research/GlobalImpactDementia2013.pdf>
17. Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet*. 2005 Dec 17;366(9503):2112–7.

18. Whiting DR, Hayes L, Unwin NC. Diabetes in Africa. Challenges to health care for diabetes in Africa. *J Cardiovasc Risk*. 2003 Apr;10(2):103–10.
19. Beran D, Yudkin JS. Diabetes care in sub-Saharan Africa. *Lancet*. 2006 Nov 11;368(9548):1689–95.
20. Hendrie HC, Osuntokun BO, Hall KS, Ogunniyi AO, Hui SL, Unverzagt FW, et al. Prevalence of Alzheimer's disease and dementia in two communities: Nigerian Africans and African Americans. *Am J Psychiatry*. 1995 Oct;152(10):1485–92.
21. Yusuf AJ, Baiyewu O, Sheikh TL, Shehu AU. Prevalence of dementia and dementia subtypes among community-dwelling elderly people in northern Nigeria. *Int Psychogeriatr*. 2011 Apr;23(3):379–86.
22. Guerchet M, Houinato D, Paraiso MN, von Ahnen N, Nubukpo P, Otto M, et al. Cognitive impairment and dementia in elderly people living in rural Benin, west Africa. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2009;27(1):34–41.
23. Paraiso MN, Guerchet M, Saizonou J, Cowppli-Bony P, Mouanga AM, Nubukpo P, et al. Prevalence of Dementia among Elderly People Living in Cotonou, an Urban Area of Benin (West Africa). *Neuroepidemiology*. 2011 Jun 16;36(4):245–51.
24. Ochayi B. Risk factors for dementia in central Nigeria. *Aging Ment Health*. 2006 Nov;10(6):616–20.
25. Longdon AR, Paddick S-M, Kisoli A, Dotchin C, Gray WK, Dewhurst F, et al. The prevalence of dementia in rural Tanzania: a cross-sectional community-based study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2013 Jul;28(7):728–37.
26. Guerchet M, M'belesso P, Mouanga AM, Bandzouzi B, Tabo A, Houinato DS, et al. Prevalence of dementia in elderly living in two cities of Central Africa: the EDAC survey. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2010;30(3):261–8.
27. Gureje O, Ogunniyi A, Baiyewu O, Price B, Unverzagt FW, Evans RM, et al. APOE epsilon4 is not associated with Alzheimer's disease in elderly Nigerians. *Ann Neurol*. 2006 Jan;59(1):182–5.
28. Hall K, Gureje O, Gao S, Ogunniyi A, Hui SL, Baiyewu O, et al. Risk factors and Alzheimer's disease: a comparative study of two communities. *Aust N Z J Psychiatry*. 1998 Oct;32(5):698–706.
29. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed., text revised. Washington, D.C; 2000.
30. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: Dsm-5. Édition : 5th edition. Washington, D.C: American Psychiatric Publishing; 2013.
31. Organisation mondiale de la santé. CIM-10/ICD-10, Classification internationale des troubles mentaux et des troubles du comportement. Critères diagnostiques pour la recherche. Paris: Masson; 1994.
32. Qiu C, De Ronchi D, Fratiglioni L. The epidemiology of the dementias: an update. *Curr Opin Psychiatry*. 2007 Jul;20(4):380–5.
33. Kalaria RN, Akinyemi R, Ihara M. Does vascular pathology contribute to Alzheimer changes? *J Neurol Sci*. 2012 Nov;322(1-2):141–7.
34. Korczyn AD, Vakhapova V, Grinberg LT. Vascular dementia. *J Neurol Sci*. 2012 Nov;322(1-2):2–10.
35. Masellis M, Sherborn K, Neto PR, Sadovnick DA, Hsiung G-YR, Black SE, et al. Early-onset dementias: diagnostic and etiological considerations. *Alzheimers Res Ther*. 2013 Jul 31;5(Suppl 1):S7.
36. Lambert MA, Bickel H, Prince M, Fratiglioni L, Von Strauss E, Frydecka D, et al. Estimating the

- burden of early onset dementia; systematic review of disease prevalence. *Eur J Neurol*. 2014 Apr;21(4):563–9.
37. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol (Berl)*. 1991;82(4):239–59.
38. Dickson DW. Neuropathology of Alzheimer's disease and other dementias. *Clin Geriatr Med*. 2001 May;17(2):209–28.
39. Patterson C, Feightner JW, Garcia A, Hsiung G-YR, MacKnight C, Sadovnick AD. Diagnosis and treatment of dementia: 1. Risk assessment and primary prevention of Alzheimer disease. *CMAJ*. 2008 Feb 26;178(5):548–56.
40. Cárdenas AM, Ardiles AO, Barraza N, Baéz-Matus X, Caviedes P. Role of tau protein in neuronal damage in Alzheimer's disease and Down syndrome. *Arch Med Res*. 2012 Nov;43(8):645–54.
41. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. 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 Jul;34(7):939–44.
42. Gabelle A, Touchon J, Lehmann S. Les biomarqueurs du LCR et du plasma : utilisation diagnostique et pronostique dans la maladie d'Alzheimer et les syndromes apparentés. *Prat Neurol - FMC*. 2013 Apr;4(2):65–72.
43. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol*. 2007 Aug;6(8):734–46.
44. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Cummings JL, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, et al. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *Lancet Neurol*. 2010 Nov;9(11):1118–27.
45. Cummings JL, Dubois B, Molinuevo JL, Scheltens P. International Work Group Criteria for the Diagnosis of Alzheimer Disease. *Med Clin North Am*. 2013 May;97(3):363–8.
46. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med*. 2004 Sep;256(3):183–94.
47. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011 May;7(3):270–9.
48. Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimers Dement*. 2013;9(1):63–75.e2.
49. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population division. World population prospects - The 2012 Revision. New York: United Nations; 2013.
50. Ward A, Arrighi HM, Michels S, Cedarbaum JM. Mild cognitive impairment: disparity of incidence and prevalence estimates. *Alzheimers Dement*. 2012 Jan;8(1):14–21.
51. Launer LJ, Andersen K, Dewey ME, Letenneur L, Ott A, Amaducci LA, et al. Rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease: results from EURODEM pooled analyses. EURODEM Incidence Research Group and Work Groups. *European Studies of Dementia. Neurology*. 1999 Jan 1;52(1):78–84.
52. Prince M, Acosta D, Ferri CP, Guerra M, Huang Y, Llibre Rodriguez JJ, et al. Dementia incidence and mortality in middle-income countries, and associations with indicators of cognitive reserve: a 10/66 Dementia Research Group population-based cohort study. *Lancet*. 2012 Jul 7;380(9836):50–8.

53. Todd S, Barr S, Roberts M, Passmore AP. Survival in dementia and predictors of mortality: a review. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2013 Nov;28(11):1109–24.
54. Jorm AF, Jolley D. The incidence of dementia: a meta-analysis. *Neurology*. 1998 Sep;51(3):728–33.
55. Miech RA, Breitner JCS, Zandi PP, Khachaturian AS, Anthony JC, Mayer L. Incidence of AD may decline in the early 90s for men, later for women: The Cache County study. *Neurology*. 2002 Jan 22;58(2):209–18.
56. Kukull WA, Higdon R, Bowen JD, McCormick WC, Teri L, Schellenberg GD, et al. Dementia and Alzheimer disease incidence: a prospective cohort study. *Arch Neurol*. 2002 Nov;59(11):1737–46.
57. Borenstein AR, Wu Y, Bowen JD, McCormick WC, Uomoto J, McCurry SM, et al. Incidence rates of dementia, Alzheimer disease, and vascular dementia in the Japanese American population in Seattle, WA: the Kame Project. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2014 Mar;28(1):23–9.
58. Andersen K, Launer LJ, Dewey ME, Letenneur L, Ott A, Copeland JR, et al. Gender differences in the incidence of AD and vascular dementia: The EURODEM Studies. EURODEM Incidence Research Group. *Neurology*. 1999 Dec 10;53(9):1992–7.
59. Di Carlo A, Baldereschi M, Amaducci L, Lepore V, Bracco L, Maggi S, et al. Incidence of dementia, Alzheimer's disease, and vascular dementia in Italy. The ILSA Study. *J Am Geriatr Soc*. 2002 Jan;50(1):41–8.
60. Lobo A, Lopez-Anton R, Santabàrbara J, de-la-Cámara C, Ventura T, Quintanilla MA, et al. Incidence and lifetime risk of dementia and Alzheimer's disease in a Southern European population. *Acta Psychiatr Scand*. 2011 Nov;124(5):372–83.
61. Yoshitake T, Kiyohara Y, Kato I, Ohmura T, Iwamoto H, Nakayama K, et al. Incidence and risk factors of vascular dementia and Alzheimer's disease in a defined elderly Japanese population: the Hisayama Study. *Neurology*. 1995 Jun;45(6):1161–8.
62. Hebert LE. Is the Risk of Developing Alzheimer's Disease Greater for Women than for Men? *Am J Epidemiol*. 2001 Jan 15;153(2):132–6.
63. Bachman DL, Wolf PA, Linn RT, Knoefel JE, Cobb JL, Belanger AJ, et al. Incidence of dementia and probable Alzheimer's disease in a general population: the Framingham Study. *Neurology*. 1993 Mar;43(3 Pt 1):515–9.
64. Fitzpatrick AL, Kuller LH, Ives DG, Lopez OL, Jagust W, Breitner JCS, et al. Incidence and prevalence of dementia in the Cardiovascular Health Study. *J Am Geriatr Soc*. 2004 Feb;52(2):195–204.
65. 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 Dec;23(6):1256–61.
66. Roberts RO, Geda YE, Knopman DS, Cha RH, Pankratz VS, Boeve BF, et al. The incidence of MCI differs by subtype and is higher in men: the Mayo Clinic Study of Aging. *Neurology*. 2012 Jan 31;78(5):342–51.
67. Petersen RC, Roberts RO, Knopman DS, Geda YE, Cha RH, Pankratz VS, et al. Prevalence of mild cognitive impairment is higher in men. The Mayo Clinic Study of Aging. *Neurology*. 2010 Sep 7;75(10):889–97.
68. Chêne G, Beiser A, Au R, Preis SR, Wolf PA, Dufouil C, et al. Gender and incidence of dementia in the Framingham Heart Study from mid-adult life. *Alzheimers Dement*. 2014 Jan 10;
69. Gatz M, Reynolds CA, Fratiglioni L, Johansson B, Mortimer JA, Berg S, et al. Role of genes and

environments for explaining Alzheimer disease. *Arch Gen Psychiatry*. 2006 Feb;63(2):168–74.

70. Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel D, George-Hyslop PH, Pericak-Vance MA, Joo SH, et al. Association of apolipoprotein E allele epsilon 4 with late-onset familial and sporadic Alzheimer's disease. *Neurology*. 1993 Aug;43(8):1467–72.

71. Liu C-C, Kanekiyo T, Xu H, Bu G. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms, and therapy. *Nat Rev Neurol*. 2013 Feb;9(2):106–18.

72. Osuntokun BO, Sahota A, Ogunniyi AO, Gureje O, Baiyewu O, Adeyinka A, et al. Lack of an association between apolipoprotein E epsilon 4 and Alzheimer's disease in elderly Nigerians. *Ann Neurol*. 1995 Sep;38(3):463–5.

73. Bagyinszky E, Youn YC, An SSA, Kim S. The genetics of Alzheimer's disease. *Clin Interv Aging*. 2014;9:535–51.

74. Lambert J-C, Heath S, Even G, Campion D, Sleegers K, Hiltunen M, et al. Genome-wide association study identifies variants at CLU and CR1 associated with Alzheimer's disease. *Nat Genet*. 2009 Oct;41(10):1094–9.

75. Hollingworth P, Harold D, Sims R, Gerrish A, Lambert J-C, Carrasquillo MM, et al. Common variants at ABCA7, MS4A6A/MS4A4E, EPHA1, CD33 and CD2AP are associated with Alzheimer's disease. *Nat Genet*. 2011 May;43(5):429–35.

76. Barnes DE, Yaffe K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *Lancet Neurol*. 2011 Sep;10(9):819–28.

77. Caamaño-Isorna F, Corral M, Montes-Martínez A, Takkouche B. Education and dementia: a meta-analytic study. *Neuroepidemiology*. 2006;26(4):226–32.

78. De Ronchi D, Fratiglioni L, Rucci P, Paternicò A, Graziani S, Dalmonte E. The effect of education on dementia occurrence in an Italian population with middle to high socioeconomic status. *Neurology*. 1998 May;50(5):1231–8.

79. Gatz M, Mortimer JA, Fratiglioni L, Johansson B, Berg S, Andel R, et al. Accounting for the relationship between low education and dementia: a twin study. *Physiol Behav*. 2007 Sep 10;92(1-2):232–7.

80. Geerlings MI, Schmand B, Jonker C, Lindeboom J, Bouter LM. Education and incident Alzheimer's disease: a biased association due to selective attrition and use of a two-step diagnostic procedure? *Int J Epidemiol*. 1999 Jun;28(3):492–7.

81. Karp A, Kåreholt I, Qiu C, Bellander T, Winblad B, Fratiglioni L. Relation of education and occupation-based socioeconomic status to incident Alzheimer's disease. *Am J Epidemiol*. 2004 Jan 15;159(2):175–83.

82. Letenneur L, Gilleron V, Commenges D, Helmer C, Orgogozo JM, Dartigues JF. Are sex and educational level independent predictors of dementia and Alzheimer's disease? Incidence data from the PAQUID project. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999 Feb;66(2):177–83.

83. Ott A, Breteler MM, van Harskamp F, Claus JJ, van der Cammen TJ, Grobbee DE, et al. Prevalence of Alzheimer's disease and vascular dementia: association with education. The Rotterdam study. *BMJ*. 1995 Apr 15;310(6985):970–3.

84. Qiu C, Bäckman L, Winblad B, Agüero-Torres H, Fratiglioni L. The influence of education on clinically diagnosed dementia incidence and mortality data from the Kungsholmen Project. *Arch Neurol*. 2001 Dec;58(12):2034–9.

85. Cobb JL, Wolf PA, Au R, White R, D'Agostino RB. The effect of education on the incidence of dementia and Alzheimer's disease in the Framingham Study. *Neurology*. 1995 Sep;45(9):1707–12.
86. Stern Y. Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*. 2012 Nov;11(11):1006–12.
87. ECLIPSE Collaborative Members, Brayne C, Ince PG, Keage HAD, McKeith IG, Matthews FE, et al. Education, the brain and dementia: neuroprotection or compensation? *Brain J Neurol*. 2010 Aug;133(Pt 8):2210–6.
88. Lloyd-Jones DM, Evans JC, Levy D. Hypertension in adults across the age spectrum: current outcomes and control in the community. *JAMA*. 2005 Jul 27;294(4):466–72.
89. Sierra C, Doménech M, Camafort M, Coca A. Hypertension and mild cognitive impairment. *Curr Hypertens Rep*. 2012 Dec;14(6):548–55.
90. Nagai M, Hoshida S, Kario K. Hypertension and dementia. *Am J Hypertens*. 2010 Feb;23(2):116–24.
91. Sato N, Morishita R. Roles of vascular and metabolic components in cognitive dysfunction of Alzheimer disease: short- and long-term modification by non-genetic risk factors. *Front Aging Neurosci*. 2013;5:64.
92. Valenzuela M, Esler M, Ritchie K, Brodaty H. Antihypertensives for combating dementia? A perspective on candidate molecular mechanisms and population-based prevention. *Transl Psychiatry*. 2012;2:e107.
93. International Diabetes Federation. *Diabetes Atlas 6th edition*. International Diabetes Federation; 2013.
94. Ninomiya T. Diabetes mellitus and dementia. *Curr Diab Rep*. 2014 May;14(5):487.
95. Dahl AK, Löppönen M, Isoaho R, Berg S, Kivelä S-L. Overweight and obesity in old age are not associated with greater dementia risk. *J Am Geriatr Soc*. 2008 Dec;56(12):2261–6.
96. Fitzpatrick AL, Kuller LH, Lopez OL, Diehr P, O'Meara ES, Longstreth WT Jr, et al. Midlife and late-life obesity and the risk of dementia: cardiovascular health study. *Arch Neurol*. 2009 Mar;66(3):336–42.
97. Gustafson D, Rothenberg E, Blennow K, Steen B, Skoog I. An 18-year follow-up of overweight and risk of Alzheimer disease. *Arch Intern Med*. 2003 Jul 14;163(13):1524–8.
98. Hassing LB, Dahl AK, Thorvaldsson V, Berg S, Gatz M, Pedersen NL, et al. Overweight in midlife and risk of dementia: a 40-year follow-up study. *Int J Obes* 2005. 2009 Aug;33(8):893–8.
99. Hughes TF, Borenstein AR, Schofield E, Wu Y, Larson EB. Association between late-life body mass index and dementia: The Kame Project. *Neurology*. 2009 May 19;72(20):1741–6.
100. Kivipelto M, Ngandu T, Fratiglioni L, Viitanen M, Kåreholt I, Winblad B, et al. Obesity and vascular risk factors at midlife and the risk of dementia and Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2005 Oct;62(10):1556–60.
101. Whitmer RA, Gustafson DR, Barrett-Connor E, Haan MN, Gunderson EP, Yaffe K. Central obesity and increased risk of dementia more than three decades later. *Neurology*. 2008 Sep 30;71(14):1057–64.
102. Whitmer RA, Gunderson EP, Barrett-Connor E, Quesenberry CP Jr, Yaffe K. Obesity in middle age and future risk of dementia: a 27 year longitudinal population based study. *BMJ*. 2005 Jun 11;330(7504):1360.
103. Xu WL, Atti AR, Gatz M, Pedersen NL, Johansson B, Fratiglioni L. Midlife overweight and obesity increase late-life dementia risk: a population-based twin study. *Neurology*. 2011 May 3;76(18):1568–74.

104. Jagust W, Harvey D, Mungas D, Haan M. Central obesity and the aging brain. *Arch Neurol*. 2005 Oct;62(10):1545–8.
105. Anstey KJ, Cherbuin N, Budge M, Young J. Body mass index in midlife and late-life as a risk factor for dementia: a meta-analysis of prospective studies. *Obes Rev*. 2011 May;12(5):e426–437.
106. Luchsinger JA, Gustafson DR. Adiposity and Alzheimer's disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2009 Jan;12(1):15–21.
107. Luchsinger JA. Adiposity, hyperinsulinemia, diabetes and Alzheimer's disease. An epidemiological perspective. *Eur J Pharmacol*. 2008 May 6;585(1):119–29.
108. Luchsinger JA, Mayeux R. Adiposity and Alzheimer's Disease. *Curr Alzheimer Res*. 2007 Apr;4(2):127–34.
109. Farris W, Mansourian S, Chang Y, Lindsley L, Eckman EA, Frosch MP, et al. Insulin-degrading enzyme regulates the levels of insulin, amyloid β -protein, and the β -amyloid precursor protein intracellular domain in vivo. *Proc Natl Acad Sci*. 2003 Apr 1;100(7):4162–7.
110. Yamagishi S, Nakamura K, Inoue H, Kikuchi S, Takeuchi M. Serum or cerebrospinal fluid levels of glyceraldehyde-derived advanced glycation end products (AGEs) may be a promising biomarker for early detection of Alzheimer's disease. *Med Hypotheses*. 2005;64(6):1205–7.
111. Almeida OP, Hulse GK, Lawrence D, Flicker L. Smoking as a risk factor for Alzheimer's disease: contrasting evidence from a systematic review of case-control and cohort studies. *Addict Abingdon Engl*. 2002 Jan;97(1):15–28.
112. Juan D, Zhou DHD, Li J, Wang JYJ, Gao C, Chen M. A 2-year follow-up study of cigarette smoking and risk of dementia. *Eur J Neurol*. 2004 Apr;11(4):277–82.
113. Reitz C, den Heijer T, van Duijn C, Hofman A, Breteler MMB. Relation between smoking and risk of dementia and Alzheimer disease: the Rotterdam Study. *Neurology*. 2007 Sep 4;69(10):998–1005.
114. Rusanen M, Kivipelto M, Quesenberry CP Jr, Zhou J, Whitmer RA. Heavy smoking in midlife and long-term risk of Alzheimer disease and vascular dementia. *Arch Intern Med*. 2011 Feb 28;171(4):333–9.
115. Anstey KJ, von Sanden C, 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 Aug 15;166(4):367–78.
116. Peters R, Poulter R, Warner J, Beckett N, Burch L, Bulpitt C. Smoking, dementia and cognitive decline in the elderly, a systematic review. *BMC Geriatr*. 2008;8:36.
117. Cotman CW, Berchtold NC. Physical activity and the maintenance of cognition: learning from animal models. *Alzheimers Dement*. 2007 Apr;3(2 Suppl):S30–37.
118. Kramer AF, Erickson KI. Effects of physical activity on cognition, well-being, and brain: human interventions. *Alzheimers Dement*. 2007 Apr;3(2 Suppl):S45–51.
119. Hamer M, Chida Y. Physical activity and risk of neurodegenerative disease: a systematic review of prospective evidence. *Psychol Med*. 2009 Jan;39(1):3–11.
120. Scarmeas N, Luchsinger JA, Brickman AM, Cosentino S, Schupf N, Xin-Tang M, et al. Physical activity and Alzheimer disease course. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2011 May;19(5):471–81.
121. Neafsey EJ, Collins MA. Moderate alcohol consumption and cognitive risk. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2011;7:465–84.

122. Järvenpää T, Rinne JO, Koskenvuo M, Räihä I, Kaprio J. Binge drinking in midlife and dementia risk. *Epidemiol Camb Mass*. 2005 Nov;16(6):766–71.
123. Morris MC. Nutritional determinants of cognitive aging and dementia. *Proc Nutr Soc*. 2012 Feb;71(1):1–13.
124. Scarmeas N, Stern Y, Mayeux R, Manly JJ, Schupf N, Luchsinger JA. Mediterranean diet and mild cognitive impairment. *Arch Neurol*. 2009 Feb;66(2):216–25.
125. Solfrizzi V, Frisardi V, Seripa D, Logroscino G, Imbimbo BP, D’Onofrio G, et al. Mediterranean diet in predementia and dementia syndromes. *Curr Alzheimer Res*. 2011 Aug;8(5):520–42.
126. Pillai JA, Verghese J. Social networks and their role in preventing dementia. *Indian J Psychiatry*. 2009 Jan;51 Suppl 1:S22–28.
127. 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 Apr 15;355(9212):1315–9.
128. Saczynski JS, Pfeifer LA, Masaki K, Korf ESC, Laurin D, White L, et al. The effect of social engagement on incident dementia: the Honolulu-Asia Aging Study. *Am J Epidemiol*. 2006 Mar 1;163(5):433–40.
129. Helmer C, Damon D, Letenneur L, Fabrigoule C, Barberger-Gateau P, Lafont S, et al. Marital status and risk of Alzheimer’s disease: a French population-based cohort study. *Neurology*. 1999 Dec 10;53(9):1953–8.
130. Håkansson K, Rovio S, Helkala E-L, Vilska A-R, Winblad B, Soininen H, et al. Association between mid-life marital status and cognitive function in later life: population based cohort study. *BMJ*. 2009;339:b2462.
131. Holwerda TJ, Deeg DJH, Beekman ATF, van Tilburg TG, Stek ML, Jonker C, et al. Feelings of loneliness, but not social isolation, predict dementia onset: results from the Amsterdam Study of the Elderly (AMSTEL). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014 Feb;85(2):135–42.
132. Wilson RS, Krueger KR, Arnold SE, Schneider JA, Kelly JF, Barnes LL, et al. Loneliness and risk of Alzheimer disease. *Arch Gen Psychiatry*. 2007 Feb;64(2):234–40.
133. Kessler RC, Bromet EJ. The epidemiology of depression across cultures. *Annu Rev Public Health*. 2013;34:119–38.
134. Park JH, Lee SB, Lee TJ, Lee DY, Jhoo JH, Youn JC, et al. Depression in vascular dementia is quantitatively and qualitatively different from depression in Alzheimer’s disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2007;23(2):67–73.
135. Ballard C, Bannister C, Solis M, Oyebode F, Wilcock G. The prevalence, associations and symptoms of depression amongst dementia sufferers. *J Affect Disord*. 1996 Jan 22;36(3-4):135–44.
136. Ballard C, Neill D, O’Brien J, McKeith IG, Ince P, Perry R. Anxiety, depression and psychosis in vascular dementia: prevalence and associations. *J Affect Disord*. 2000 Aug;59(2):97–106.
137. Byers AL, Yaffe K. Depression and risk of developing dementia. *Nat Rev Neurol*. 2011 Jun;7(6):323–31.
138. Ineichen B. The epidemiology of dementia in Africa: a review. *Soc Sci Med* 1982. 2000 Jun;50(11):1673–7.
139. Ben-Arie O, Swartz L, Teggin AF, Elk R. The coloured elderly in Cape Town--a psychosocial, psychiatric and medical community survey. Part II. Prevalence of psychiatric disorders. *S Afr Med J*. 1983 Dec

24;64(27):1056–61.

140. Van der Poel R, Heyns P. Algorithmic case prediction in relation to local clinician diagnosis in an indigenous South African population. 27th International Conference of Alzheimer's Disease International (ADI). London, England; 2012.

141. Ramlall S, Chipps J, Pillay BJ, Bhigjee AL. Mild cognitive impairment and dementia in a heterogeneous elderly population: prevalence and risk profile. *Afr J Psychiatry*. 2013 Nov 19;16(6).

142. Prince M, Acosta D, Chiu H, Scazufca M, Varghese M. Dementia diagnosis in developing countries: a cross-cultural validation study. *Lancet*. 2003 Mar 15;361(9361):909–17.

143. Hall K, Hendrie H, Brittain H, Norton J. The development of a dementia screening interview in two distinct languages. *Int J Methods Psychiatr Res*. 1993;(3):1–28.

144. Touré K, Coumé M, Ndiaye-Ndongo ND, Thiam MH, Zunzunegui MV, Bacher Y, et al. Prévalence de la démence dans une population de personnes âgées sénégalaises. *Afr J Neurol Sci [Internet]*. 2008 [cited 2011 Oct 3];27(2). Available from: http://ajns.paans.org/article.php3?id_article=275

145. Farrag A, Farwiz HM, Khedr EH, Mahfouz RM, Omran SM. Prevalence of Alzheimer's disease and other dementing disorders: Assiut-Upper Egypt study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 1998 Dec;9(6):323–8.

146. El Tallawy HN, Farghly WMA, Shehata GA, Rageh TA, Hakeem NA, Abo-Elfetoh N, et al. Prevalence of dementia in Al Kharga District, New Valley Governorate, Egypt. *Neuroepidemiology*. 2012;38(3):130–7.

147. George-Carey R, Adeloye D, Chan KY, Paul A, Kolčić I, Campbell H, et al. An estimate of the prevalence of dementia in Africa: A systematic analysis. *J Glob Health*. 2012 Dec;2(2):20401.

148. Hendrie HC, Ogunniyi A, Hall KS, Baiyewu O, Unverzagt FW, Gureje O, et al. Incidence of Dementia and Alzheimer Disease in 2 Communities. *JAMA*. 2001 février;285(6):739–747.

149. Gureje O, Ogunniyi A, Kola L, Abiona T. Incidence of and risk factors for dementia in the Ibadan study of aging. *J Am Geriatr Soc*. 2011 May;59(5):869–74.

150. Perkins AJ, Hui SL, Ogunniyi A, Gureje O, Baiyewu O, Unverzagt FW, et al. Risk of mortality for dementia in a developing country: the Yoruba in Nigeria. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2002 Jun;17(6):566–73.

151. Guerchet M, Zhou Z, Bandzouzi B, Mbelesso P, Mouanga A, Dartigues J-F, et al. Démences et troubles cognitifs en Afrique Centrale: Suivi à deux ans (étude EDAC). Toulouse, France; 2012.

152. In t' Veld BA, Ruitenberg A, Hofman A, Launer LJ, van Duijn CM, Stijnen T, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the risk of Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2001 Nov 22;345(21):1515–21.

153. Chen C-H, Mizuno T, Elston R, Kariuki MM, Hall K, Unverzagt F, et al. A comparative study to screen dementia and APOE genotypes in an ageing East African population. *Neurobiol Aging*. 2010 May;31(5):732–40.

154. Touré K, Coumé M, Ndiaye-Ndongo ND, Thiam MH, Zunzunegui MV, Bacher Y, et al. Facteurs de risque de démence dans une population de personnes âgées sénégalaises. *Afr J Neurol Sci [Internet]*. 2009 [cited 2011 Oct 3];28(1). Available from: http://ajns.paans.org/article.php3?id_article=292

155. Paraíso MN. Épidémiologie de la démence des personnes âgées de 65 ans et plus au Bénin (Afrique de l'Ouest). Université de Limoges; 2010.

156. Guerchet M, Mouanga AM, M'belesso P, Tabo A, Bandzouzi B, Paraíso MN, et al. Factors Associated with Dementia Among Elderly People Living in Two Cities in Central Africa: The EDAC Multicenter Study. *J Alzheimers Dis*. 2012 Jan 1;29(1):15–24.

157. Guerchet M, Mbelesso P, Mouanga AM, Tabo A, Bandzouzi B, Clément J-P, et al. Association between a low ankle-brachial index and dementia in a general elderly population in Central Africa (Epidemiology of Dementia in Central Africa Study). *J Am Geriatr Soc*. 2013 Jul;61(7):1135–40.
158. Khater MS, Abouelezz NF. Nutritional status in older adults with mild cognitive impairment living in elderly homes in Cairo, Egypt. *J Nutr Health Aging*. 2011 Feb;15(2):104–8.
159. Ogunniyi A, Lane KA, Baiyewu O, Gao S, Gureje O, Unverzagt FW, et al. Hypertension and incident dementia in community-dwelling elderly Yoruba Nigerians. *Acta Neurol Scand* [Internet]. 2011 Feb 8 [cited 2011 Oct 3]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21303353>
160. Ogunniyi A, Gao S, Unverzagt FW, Baiyewu O, Gureje O, Nguyen JT, et al. Weight loss and incident dementia in elderly Yoruba Nigerians: a 10-year follow-up study. *Int Psychogeriatr*. 2011 Apr;23(3):387–94.
161. Ogunniyi A, Hall KS, Gureje O, Baiyewu O, Gao S, Unverzagt FW, et al. Risk factors for incident Alzheimer's disease in African Americans and Yoruba. *Metab Brain Dis*. 2006 Sep;21(2-3):235–40.
162. Hendrie HC, Murrell J, Baiyewu O, Lane KA, Purnell C, Ogunniyi A, et al. APOE ϵ 4 and the risk for Alzheimer disease and cognitive decline in African Americans and Yoruba. *Int Psychogeriatr*. 2014 Jun;26(6):977–85.
163. Cohen S, Kessler RC, Underwood Gordon L. Measuring stress: A guide for Health and Social Scientists. Oxford University Press. New York: Oxford; 1995.
164. Lazarus RS, Folkman S. Stress, Appraisal, and Coping. Springer Publishing Company; 1984. 461 p.
165. Ogden J. Psychologie de la santé: A Textbook. De Boeck Supérieur; 2008. 442 p.
166. Selye H. The stress of life. McGraw-Hill; 1984. 515 p.
167. Guillet L, Hermand D. Critique de la mesure du stress. *Année Psychol*. 2006;106(1):129–64.
168. Holmes TH, Rahe RH. The social readjustment rating scale. *J Psychosom Res*. 1967 Aug;11(2):213–8.
169. Paykel ES, Prusoff BA, Uhlenhuth EH. Scaling of life events. *Arch Gen Psychiatry*. 1971 Oct;25(4):340–7.
170. Brown GW, Harris T. Social Origins of Depression: A study of psychiatric disorder in women. Routledge; 2012. 402 p.
171. Ward L, Mathias JL, Hitchings SE. Relationships between bereavement and cognitive functioning in older adults. *Gerontology*. 2007;53(6):362–72.
172. Peavy GM, Lange KL, Salmon DP, Patterson TL, Goldman S, Gamst AC, et al. The effects of prolonged stress and APOE genotype on memory and cortisol in older adults. *Biol Psychiatry*. 2007 Sep 1;62(5):472–8.
173. Rosnick CB, Small BJ, McEvoy CL, Borenstein AR, Mortimer JA. Negative life events and cognitive performance in a population of older adults. *J Aging Health*. 2007 Aug;19(4):612–29.
174. Zuelsdorff ML, Engelman CD, Friedman EM, Kosciak RL, Jonaitis EM, Rue AL, et al. Stressful events, social support, and cognitive function in middle-aged adults with a family history of Alzheimer's disease. *J Aging Health*. 2013 Sep;25(6):944–59.
175. Vidarsdottir H, Fang F, Chang M, Aspelund T, Fall K, Jonsdottir MK, et al. Spousal loss and cognitive function in later life: a 25-year follow-up in the AGES-Reykjavik study. *Am J Epidemiol*. 2014 Mar 15;179(6):674–83.

176. Sands JD. The relationship of stressful life events to intellectual functioning in women over 65. *Int J Aging Hum Dev*. 1981 1982;14(1):11–22.
177. Grimby A, Berg S. Stressful life events and cognitive functioning in late life. *Aging Milan Italy*. 1995 Feb;7(1):35–9.
178. Peavy GM, Salmon DP, Jacobson MW, Hervey A, Gamst AC, Wolfson T, et al. Effects of chronic stress on memory decline in cognitively normal and mildly impaired older adults. *Am J Psychiatry*. 2009 Dec;166(12):1384–91.
179. Dickinson WJ, Potter GG, Hybels CF, McQuoid DR, Steffens DC. Change in stress and social support as predictors of cognitive decline in older adults with and without depression. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2011 Dec;26(12):1267–74.
180. Comijs HC, van den Kommer TN, Minnaar RWM, Penninx BWJH, Deeg DJH. Accumulated and differential effects of life events on cognitive decline in older persons: depending on depression, baseline cognition, or ApoE epsilon4 status? *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 2011 Jul;66 Suppl 1:i111–120.
181. Tschanz JT, Pfister R, Wanzek J, Corcoran C, Smith K, Tschanz BT, et al. Stressful life events and cognitive decline in late life: moderation by education and age. The Cache County Study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2012 Oct 4;
182. VonDras DD, Powless MR, Olson AK, Wheeler D, Snudden AL. Differential effects of everyday stress on the episodic memory test performances of young, mid-life, and older adults. *Aging Ment Health*. 2005 Jan;9(1):60–70.
183. Amaducci LA, Fratiglioni L, Rocca WA, Fieschi C, Livrea P, Pedone D, et al. Risk factors for clinically diagnosed Alzheimer's disease: a case-control study of an Italian population. *Neurology*. 1986 Jul;36(7):922–31.
184. Persson G, Skoog I. A prospective population study of psychosocial risk factors for late onset dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1996;11:15–22.
185. Clément J-P, Darthout N, Nubukpo P. Evènements de vie, personnalité et démence. *Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 2003 Juin;1(2):129–38.
186. Norton MC, Østbye T, Smith KR, Munger RG, Tschanz JT. Early parental death and late-life dementia risk: findings from the Cache County Study. *Age Ageing*. 2009 May;38(3):340–3.
187. Norton MC, Smith KR, Østbye T, Tschanz JT, Schwartz S, Corcoran C, et al. Early parental death and remarriage of widowed parents as risk factors for Alzheimer disease: the Cache County study. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2011 Sep;19(9):814–24.
188. Whalley LJ, Staff RT, Murray AD, Deary IJ, Starr JM. Genetic and environmental factors in late onset dementia: possible role for early parental death. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2013 Jan;28(1):75–81.
189. Ravona-Springer R, Beeri MS, Goldbourt U. Younger age at crisis following parental death in male children and adolescents is associated with higher risk for dementia at old age. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2012 Jan;26(1):68–73.
190. Johansson L, Guo X, Waern M, Ostling S, Gustafson D, Bengtsson C, et al. Midlife psychological stress and risk of dementia: a 35-year longitudinal population study. *Brain J Neurol*. 2010 Aug;133(Pt 8):2217–24.
191. Johansson L, Skoog I, Gustafson DR, Olesen PJ, Waern M, Bengtsson C, et al. Midlife psychological distress associated with late-life brain atrophy and white matter lesions: a 32-year population study of women.

Psychosom Med. 2012 Mar;74(2):120–5.

192. Peavy GM, Jacobson MW, Salmon DP, Gamst AC, Patterson TL, Goldman S, et al. The Influence of Chronic Stress on Dementia-related Diagnostic Change in Older Adults. *Alzheimer Dis Assoc Disord* [Internet]. 2011 Oct 26 [cited 2012 Apr 3]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22037597>

193. Tsolaki M, Papaliagkas V, Kounti F, Messini C, Boziki M, Anogianakis G, et al. Severely stressful events and dementia: a study of an elderly Greek demented population. *Psychiatry Res*. 2010 Mar 30;176(1):51–4.

194. Orrell M, Bebbington P. Life events and senile dementia. Affective symptoms. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. 1995 May;166(5):613–20.

195. Motomura N, Ohkubo F, Tomota Y, Akagi H, Asano A, Seo T. Premorbid psychosocial behavior in demented patients. *Int J Neurosci*. 1998 Sep;95(3-4):167–72.

196. Sundström A, Rönnlund M, Adolfsson R, Nilsson L-G. Stressful life events are not associated with the development of dementia. *Int Psychogeriatr*. 2013 Nov 4;1–8.

197. Fountoulakis KN, Pavlidis I, Tsolaki M. Life events and dementia: what is the nature of their relationship? *Psychiatry Res*. 2011 Nov 30;190(1):156–8.

198. Chaudhry M, Hasnain S, Snitz BE, Wang X, Rosenthal S, Demirci FY, et al. Association of APOE polymorphisms and stressful life events with dementia in a Pakistani population. *Neurosci Lett*. 2014 Jun 6;570:42–6.

199. Pardon M-C, Rattray I. What do we know about the long-term consequences of stress on ageing and the progression of age-related neurodegenerative disorders? *Neurosci Biobehav Rev*. 2008 Aug;32(6):1103–20.

200. Marin M-F, Lord C, Andrews J, Juster R-P, Sindi S, Arseneault-Lapierre G, et al. Chronic stress, cognitive functioning and mental health. *Neurobiol Learn Mem*. 2011 Nov;96(4):583–95.

201. Rothman SM, Mattson MP. Adverse stress, hippocampal networks, and Alzheimer's disease. *Neuromolecular Med*. 2010 Mar;12(1):56–70.

202. Sapolsky RM, Krey LC, McEwen BS. The neuroendocrinology of stress and aging: the glucocorticoid cascade hypothesis. *Endocr Rev*. 1986 Aug;7(3):284–301.

203. Hansenne M. Psychologie de la personnalité. De Boeck Supérieur; 2004. 342 p.

204. Lucas RE, Donnellan MB. Personality development across the life span: longitudinal analyses with a national sample from Germany. *J Pers Soc Psychol*. 2011 Oct;101(4):847–61.

205. Field D. Continuity and change in personality in old age--evidence from five longitudinal studies: introduction to a special issue. *J Gerontol*. 1991 Nov;46(6):P271–274.

206. Specht J, Egloff B, Schmukle SC. Stability and change of personality across the life course: the impact of age and major life events on mean-level and rank-order stability of the Big Five. *J Pers Soc Psychol*. 2011 Oct;101(4):862–82.

207. Billstedt E, Skoog I, Duberstein P, Marlow T, Hällström T, André M, et al. A 37-year prospective study of neuroticism and extraversion in women followed from mid-life to late life. *Acta Psychiatr Scand*. 2014 Jan;129(1):35–43.

208. Costa PT, McCrae RR, Adaptation Française: Jean-Pierre Rolland. NEO PI-R: inventaire de personnalité-révisé. Hogrefe; 2007.

209. Hansenne M. Le modèle biosocial de la personnalité de Cloninger. *Année Psychol.* 2001;101(1):155–81.
210. De Fruyt F, Van De Wiele L, Van Heeringen C. Cloninger's psychobiological model of temperament and character and the five-factor model of personality. *Personal Individ Differ.* 2000;29:441–52.
211. MacDonald DA, Holland D. Examination of relations between the NEO Personality Inventory-Revised and the Temperament and Character Inventory. *Psychol Rep.* 2002 Dec;91(3 Pt 1):921–30.
212. Bricaud M. Relations entre deux modèles de personnalité au sein d'une population de personnes âgées : modèles à sept dimensions de Cloninger et à cinq facteurs de Costa et McCrae. Limoges, France: Université de Limoges, Faculté de médecine; 2010.
213. Balsis S, Carpenter BD, Storandt M. Personality change precedes clinical diagnosis of dementia of the Alzheimer type. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci.* 2005 Mar;60(2):P98–P101.
214. Robins Wahlin T-B, Byrne GJ. Personality changes in Alzheimer's disease: a systematic review. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2011 Oct;26(10):1019–29.
215. Donati A, Studer J, Petrillo S, Pocnet C, Popp J, Rossier J, et al. The evolution of personality in patients with mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2013;36(5-6):329–39.
216. Mendez Rubio M, Antonietti JP, Donati A, Rossier J, von Gunten A. Personality Traits and Behavioural and Psychological Symptoms in Patients with Mild Cognitive Impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2013 Jan 29;35(1-2):87–97.
217. Petry S, Cummings J. Personality alterations in dementia of the Alzheimer type. *Arch Neurol.* 1988 Nov 1;45(11):1187–90.
218. Aitken L, Simpson S, Burns A. Personality change in dementia. *Int Psychogeriatr.* 1999 Sep;11(3):263–71.
219. Talassi E, Cipriani G, Bianchetti A, Trabucchi M. Personality changes in Alzheimer's disease. *Aging Ment Health.* 2007 Sep;11(5):526–31.
220. Bózzola F, Gorelick P. Personality changes in Alzheimer's disease. *Arch Neurol.* 1992 Mar 1;49(3):297–300.
221. Sollberger M, Neuhaus J, Ketelle R, Stanley CM, Beckman V, Growdon M, et al. Interpersonal traits change as a function of disease type and severity in degenerative brain diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011 Jul;82(7):732–9.
222. Lykou E, Rankin KP, Chatziantoniou L, Boulas C, Papatriantafyllou O, Tsaousis I, et al. Big 5 personality changes in Greek bvFTD, AD, and MCI patients. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2013 Sep;27(3):258–64.
223. Torrente F, Pose M, Gleichgerrcht E, Torralva T, López P, Cetkovich-Bakmas M, et al. Personality Changes in Dementia: Are They Disease Specific and Universal? *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2014 Jul-Sep;28(3):261–8.
224. Persson G, Berg S, Nilsson L, Svanborg A. Subclinical dementia. Relation to cognition, personality and psychopathology: A nine-year prospective study. *Int J Geriatr Psychiatry.* 1991;6(4):239–47.
225. Boyle LL, Lyness JM, Duberstein PR, Karuza J, King DA, Messing S, et al. Trait neuroticism, depression, and cognitive function in older primary care patients. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2010 Apr;18(4):305–12.

226. Ducheck JM, Balota DA, Storandt M, Larsen R. The power of personality in discriminating between healthy aging and early-stage Alzheimer's disease. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci.* 2007 Nov;62(6):P353–361.
227. Archer N, Brown RG, Reeves S, Nicholas H, Boothby H, Lovestone S. Midlife Neuroticism and the age of onset of Alzheimer's disease. *Psychol Med.* 2009 Apr;39(4):665–73.
228. Glosser G, Clark C, Freundlich B, Kliner-Krenzel L, Flaherty P, Stern M. A controlled investigation of current and premorbid personality: Characteristics of Parkinson's disease patients. *Mov Disord.* 1995 Mar;10(2):201–6.
229. Nicholas H, Moran P, Foy C, Brown RG, Lovestone S, Bryant S, et al. Are abnormal premorbid personality traits associated with Alzheimer's disease? - A case-control study. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2010 Apr;25(4):345–51.
230. Meins W, Dammast J. Do personality traits predict the occurrence of Alzheimer's disease? *Int J Geriatr Psychiatry.* 2000 Feb;15(2):120–4.
231. Pocnet C, Rossier J, Antonietti J-P, von Gunten A. Personality traits and behavioral and psychological symptoms in patients at an early stage of Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2013 Mar;28(3):276–83.
232. Crowe M, Andel R, Pedersen NL, Fratiglioni L, Gatz M. Personality and risk of cognitive impairment 25 years later. *Psychol Aging.* 2006 Sep;21(3):573–80.
233. Wilson RS, Barnes LL, Bennett DA, Li Y, Bienias JL, Mendes de Leon CF, et al. Proneness to psychological distress and risk of Alzheimer disease in a biracial community. *Neurology.* 2005 Jan 25;64(2):380–2.
234. Wilson RS, Evans DA, Bienias JL, Mendes de Leon CF, Schneider JA, Bennett DA. Proneness to psychological distress is associated with risk of Alzheimer's disease. *Neurology.* 2003 Dec 9;61(11):1479–85.
235. Wilson RS, Fleischman DA, Myers RA, Bennett DA, Bienias JL, Gilley DW, et al. Premorbid proneness to distress and episodic memory impairment in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004 Feb;75(2):191–5.
236. Wilson RS, Schneider JA, Boyle PA, Arnold SE, Tang Y, Bennett DA. Chronic distress and incidence of mild cognitive impairment. *Neurology.* 2007 Jun 12;68(24):2085–92.
237. Wilson RS, Arnold SE, Schneider JA, Kelly JF, Tang Y, Bennett DA. Chronic psychological distress and risk of Alzheimer's disease in old age. *Neuroepidemiology.* 2006;27(3):143–53.
238. Wilson RS, Arnold SE, Schneider JA, Li Y, Bennett DA. Chronic distress, age-related neuropathology, and late-life dementia. *Psychosom Med.* 2007 Jan;69(1):47–53.
239. Wilson RS, Begenly CT, Boyle PA, Schneider JA, Bennett DA. Vulnerability to stress, anxiety, and development of dementia in old age. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2011 Apr;19(4):327–34.
240. Wilson RS, Bennett DA, Mendes de Leon CF, Bienias JL, Morris MC, Evans DA. Distress proneness and cognitive decline in a population of older persons. *Psychoneuroendocrinology.* 2005 Jan;30(1):11–7.
241. Wilson RS, Schneider JA, Arnold SE, Bienias JL, Bennett DA. Conscientiousness and the incidence of Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Arch Gen Psychiatry.* 2007 Oct;64(10):1204–12.
242. Kuzma E, Sattler C, Toro P, Schönknecht P, Schröder J. Premorbid personality traits and their course in mild cognitive impairment: results from a prospective population-based study in Germany. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2011;32(3):171–7.

243. Hock RS, Lee HB, Bienvenu OJ, Nestadt G, Samuels JF, Parisi JM, et al. Personality and Cognitive Decline in the Baltimore Epidemiologic Catchment Area Follow-up Study. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2014 Sep;22(9):917-25.
244. Duberstein PR, Chapman BP, Tindle HA, Sink KM, Bamonti P, Robbins J, et al. Personality and risk for Alzheimer's disease in adults 72 years of age and older: a 6-year follow-up. *Psychol Aging*. 2011 Jun;26(2):351-62.
245. Wang H-X, Karp A, Herlitz A, Crowe M, Kåreholt I, Winblad B, et al. Personality and lifestyle in relation to dementia incidence. *Neurology*. 2009 Jan 20;72(3):253-9.
246. Dar-Nimrod I, Chapman BP, Franks P, Robbins J, Porsteinsson A, Mapstone M, et al. Personality Factors Moderate the Associations Between Apolipoprotein Genotype and Cognitive Function as Well as Late Onset Alzheimer Disease. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2012 Dec;20(12):1026-35.
247. Low L-F, Harrison F, Lackersteen SM. Does Personality Affect Risk for Dementia? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2013 Aug;21(8):713-28.
248. Wilson RS, Boyle PA, Buchman AS, Yu L, Arnold SE, Bennett DA. Harm avoidance and risk of Alzheimer's disease. *Psychosom Med*. 2011 Oct;73(8):690-6.
249. Wilson RS, Boyle PA, Levine SR, Yu L, Hoganson GM, Buchman AS, et al. Harm avoidance and cerebral infarction. *Neuropsychology*. 2014 Mar;28(2):305-11.
250. Ekselius L, Tillfors M, Furmark T, Fredrikson M. Personality disorders in the general population: DSM-IV and ICD-10 defined prevalence as related to sociodemographic profile. *Personal Individ Differ*. 2001 Jan 19;30(2):311-20.
251. Camus V, de Mendonça Lima CA, Gaillard M, Simeone I, Wertheimer J. Are personality disorders more frequent in early onset geriatric depression? *J Affect Disord*. 1997 Dec;46(3):297-302.
252. Saczynski JS, Beiser A, Seshadri S, Auerbach S, Wolf PA, Au R. Depressive symptoms and risk of dementia: the Framingham Heart Study. *Neurology*. 2010 Jul 6;75(1):35-41.
253. Loas G, Corcos M. *Psychopathologie de la personnalité dépendante*. Dunod; 2006. 205 p.
254. Bornstein RF. Reconceptualizing personality pathology in DSM-5: limitations in evidence for eliminating dependent personality disorder and other DSM-IV syndromes. *J Personal Disord*. 2011 Apr;25(2):235-47.
255. Livesley WJ, Schroeder ML, Jackson DN. Dependent Personality Disorder and Attachment Problems. *J Personal Disord*. 1990 Jun;4(2):131-40.
256. Gude T, Karterud S, Pedersen G, Falkum E. The quality of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition dependent personality disorder prototype. *Compr Psychiatry*. 2006 Dec;47(6):456-62.
257. Morgan TA, Clark LA. Passive-submissive and active-emotional trait dependency: evidence for a two-factor model. *J Pers*. 2010 Aug 1;78(4):1325-52.
258. Pincus AL, Gurtman MB. The three faces of interpersonal dependency: structural analyses of self-report dependency measures. *J Pers Soc Psychol*. 1995 Oct;69(4):744-58.
259. Bornstein RF, Cecero JJ. Deconstructing Dependency in a Five-Factor World: A Meta-Analytic Review. *J Pers Assess*. 2000;74(2):324-43.
260. Samuel DB, Widiger TA. A meta-analytic review of the relationships between the five-factor model

and DSM-IV-TR personality disorders: a facet level analysis. *Clin Psychol Rev*. 2008 Dec;28(8):1326–42.

261. Miller JD, Lynam DR. Dependent personality disorder: comparing an expert generated and empirically derived five-factor model personality disorder count. *Assessment*. 2008 Mar;15(1):4–15.

262. Haigler ED, Widiger TA. Experimental manipulation of NEO-PI-R items. *J Pers Assess*. 2001 Oct;77(2):339–58.

263. Lowe JR, Edmundson M, Widiger TA. Assessment of dependency, agreeableness, and their relationship. *Psychol Assess*. 2009 Dec;21(4):543–53.

264. Mulder RT, Joyce PR, Sullivan PF, Bulik CM, Carter FA. The relationship among three models of personality psychopathology: DSM-III-R personality disorder, TCI scores and DSQ defences. *Psychol Med*. 1999 Jul;29(4):943–51.

265. Bricaud M, Calvet B, Viéban F, Prado-Jean A, Clément J-P. [PerCaDim study: relationship between categorical and dimensional approaches of personality]. *L'Encéphale*. 2012 Sep;38(4):288–95.

266. Gore WL, Presnall JR, Miller JD, Lynam DR, Widiger TA. A five-factor measure of dependent personality traits. *J Pers Assess*. 2012;94(5):488–99.

267. Loas G, Monestes J-L, Wallier J, Berthoz S, Corcos M. [The Dependent Personality Questionnaire (DPQ): French translation and validation study in a population of 138 hospitalized psychiatric patients]. *L'Encéphale*. 2010 Apr;36(2):111–5.

268. Spitzer RL, Williams JW, Gibbon M, First MB. The structured clinical interview for dsm-iii-r (scid): I: history, rationale, and description. *Arch Gen Psychiatry*. 1992 Aug 1;49(8):624–9.

269. Pfohl B, Blum N, Zimmerman M. Structured Interview for DSM-IV Personality. American Psychiatric Pub; 1997. 52 p.

270. Millon T, Millon C, Davis R, Grossman S. MCMI_III manual. 4th ed. Minneapolis, MN: Pearson; 2009.

271. Klein MH, Benjamin LS, Rosenfeld R, Treece C, Husted J, Greist JH. The Wisconsin Personality Disorders Inventory: Development, Reliability, and Validity. *J Personal Disord*. 1993 Dec;7(4):285–303.

272. Kenan MM, Kendjelic EM, Molinari VA, Williams W, Norris M, Kunik ME. Age-related differences in the frequency of personality disorders among inpatient veterans. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2000 Sep;15(9):831–7.

273. Loranger AW. Dependent personality disorder. Age, sex, and axis I comorbidity. *J Nerv Ment Dis*. 1996 Jan;184(1):17–21.

274. Loranger AW, Sartorius N, Andreoli A, Berger P, Buchheim P, Channabasavanna SM, et al. The International Personality Disorder Examination. The World Health Organization/Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration international pilot study of personality disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 1994 Mar;51(3):215–24.

275. Mezzich JE, Fabrega Jr H, Coffman GA, Glavin Y-FW. Comprehensively diagnosing geriatric patients. *Compr Psychiatry*. 1987 Jan;28(1):68–76.

276. Zimmerman M, Pfohl B, Coryell WH, Corenthal C, Stangl D. Major depression and personality disorder. *J Affect Disord*. 1991 Aug;22(4):199–210.

277. Zimmerman M, Pfohl B, Coryell W, Stangl D, Corenthal C. Diagnosing personality disorder in depressed patients. A comparison of patient and informant interviews. *Arch Gen Psychiatry*. 1988

Aug;45(8):733–7.

278. Zimmerman M, Coryell W. DSM-III personality disorder diagnoses in a nonpatient sample. Demographic correlates and comorbidity. *Arch Gen Psychiatry*. 1989 Aug;46(8):682–9.

279. Lenzenweger MF. Epidemiology of Personality Disorders. *Psychiatr Clin North Am*. 2008 Sep;31(3):395–403.

280. Zanarini MC, Frankenburg FR, Hennen J, Reich DB, Silk KR. The McLean Study of Adult Development (MSAD): overview and implications of the first six years of prospective follow-up. *J Personal Disord*. 2005 Oct;19(5):505–23.

281. Gutiérrez F, Vall G, Peri JM, Baillés E, Ferraz L, Gárriz M, et al. Personality disorder features through the life course. *J Personal Disord*. 2012 Oct;26(5):763–74.

282. Ames A, Molinari V. Prevalence of Personality Disorders in Community-Living Elderly. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 1994 Jul 1;7(3):189–94.

283. Cohen BJ, Nestadt G, Samuels JF, Romanoski AJ, McHugh PR, Rabins PV. Personality disorder in later life: a community study. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. 1994 Oct;165(4):493–9.

284. Samuels JF, Nestadt G, Romanoski AJ, Folstein MF, McHugh PR. DSM-III personality disorders in the community. *Am J Psychiatry*. 1994 Jul;151(7):1055–62.

285. Mohlman J, Gainer Sirota K, Papp LA, Staples AM, King A, Gorenstein EE. Clinical Interviewing With Older Adults. *Cogn Behav Pract*. 2012;19:89–100.

286. Balsis S, Woods CM, Gleason MEJ, Oltmanns TF. Overdiagnosis and Underdiagnosis of Personality Disorders in Older Adults. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2007 Sep;15(9):742–53.

287. Reich J. The morbidity of DSM-III-R dependent personality disorder. *J Nerv Ment Dis*. 1996 Jan;184(1):22–6.

288. Bornstein RF. Comorbidity of Dependent Personality Disorder and other Psychological Disorders: An Integrative Review. *J Personal Disord*. 1995 Dec;9(4):286–303.

289. Rodríguez JJ, Noristani HN, Verkhatsky A. The serotonergic system in ageing and Alzheimer's disease. *Prog Neurobiol*. 2012 Oct;99(1):15–41.

290. Feldberg W, Myers RD. Effects on temperature of amines injected into the cerebral ventricles. A new concept of temperature regulation. *J Physiol*. 1964 Sep;173:226–31.

291. Lucki I. 5-HT₁ receptors and behavior. *Neurosci Biobehav Rev*. 1992;16(1):83–93.

292. Ciarleglio CM, Resuehr HES, McMahon DG. Interactions of the serotonin and circadian systems: nature and nurture in rhythms and blues. *Neuroscience*. 2011 Dec 1;197:8–16.

293. Bardin L. The complex role of serotonin and 5-HT receptors in chronic pain. *Behav Pharmacol*. 2011 Sep;22(5-6):390–404.

294. Di Matteo V, Pierucci M, Esposito E, Crescimanno G, Benigno A, Di Giovanni G. Serotonin modulation of the basal ganglia circuitry: therapeutic implication for Parkinson's disease and other motor disorders. *Prog Brain Res*. 2008;172:423–63.

295. Meneses A, Liy-Salmeron G. Serotonin and emotion, learning and memory. *Rev Neurosci*. 2012;23(5-6):543–53.

296. Benninghoff J, van der Ven A, Schloesser RJ, Moessner R, Möller HJ, Rujescu D. The complex role of the serotonin transporter in adult neurogenesis and neuroplasticity. A critical review. *World J Biol Psychiatry*. 2012 Apr;13(4):240–7.
297. Maron E, Nutt D, Shlik J. Neuroimaging of serotonin system in anxiety disorders. *Curr Pharm Des*. 2012;18(35):5699–708.
298. Kishi T, Yoshimura R, Fukuo Y, Okochi T, Matsunaga S, Umene-Nakano W, et al. The serotonin 1A receptor gene confer susceptibility to mood disorders: results from an extended meta-analysis of patients with major depression and bipolar disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2013 Mar;263(2):105–18.
299. Iqbal N, van Praag HM. The role of serotonin in schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol*. 1995;5 Suppl:11–23.
300. Scott MM, Deneris ES. Making and breaking serotonin neurons and autism. *Int J Dev Neurosci*. 2005 May;23(2-3):277–85.
301. Cirrito JR, Disabato BM, Restivo JL, Verges DK, Goebel WD, Sathyan A, et al. Serotonin signaling is associated with lower amyloid- β levels and plaques in transgenic mice and humans. *Proc Natl Acad Sci*. 2011 Sep 6;108(36):14968–73.
302. Oswald LM, Zandi P, Nestadt G, Potash JB, Kalaydjian AE, Wand GS. Relationship between cortisol responses to stress and personality. *Neuropsychopharmacology*. 2006 Jul;31(7):1583–91.
303. Samuels J, Eaton WW, Bienvenu OJ 3rd, Brown CH, Costa PT Jr, Nestadt G. Prevalence and correlates of personality disorders in a community sample. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. 2002 Jun;180:536–42.
304. Overholser JC. The dependent personality and interpersonal problems. *J Nerv Ment Dis*. 1996 Jan;184(1):8–16.
305. Prince M, Albanese E, Guerchet M, Prina M. Nutrition and Dementia [Internet]. London: Alzheimer's Disease International; 2014 Feb p. 88. Available from: <http://www.alz.co.uk/nutrition-report>
306. Clausen F, Sandberg E, Ingstad B, Hjortdahl P. Morbidity and health care utilisation among elderly people in Mmankgodi village, Botswana. *J Epidemiol Community Health*. 2000 Jan;54(1):58–63.
307. Blaney S, Beaudry M, Latham M, Thibault M. Nutritional status and dietary adequacy in rural communities of a protected area in Gabon. *Public Health Nutr*. 2009 Oct;12(10):1946–59.
308. Cheserek MJ, Waudo JN, Tuitoek PJ, Msuya JM, Kikafunda JK. Nutritional vulnerability of older persons living in urban areas of Lake Victoria Basin in East Africa: a cross sectional survey. *J Nutr Gerontol Geriatr*. 2012;31(1):86–96.
309. Kikafunda JK, Lukwago FB. Nutritional status and functional ability of the elderly aged 60 to 90 years in the Mpigi district of central Uganda. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif*. 2005 Jan;21(1):59–66.
310. Chilima DM, Ismail SJ. Anthropometric characteristics of older people in rural Malawi. *Eur J Clin Nutr*. 1998 Sep;52(9):643–9.
311. Salva A, Coll-Planas L, Bruce S, De Groot L, Andrieu S, Abellan G, et al. Nutritional assessment of residents in long-term care facilities (LTCFs): recommendations of the task force on nutrition and ageing of the IAGG European region and the IANA. *J Nutr Health Aging*. 2009 Jun;13(6):475–83.
312. Hansen M-LH, Waldorff FB, Waldemar G. Prognostic factors for weight loss over 1-year period in patients recently diagnosed with mild Alzheimer Disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2011 Sep;25(3):269–75.
313. Soto ME, Secher M, Gillette-Guyonnet S, Abellan van Kan G, Andrieu S, Nourhashemi F, et al.

Weight loss and rapid cognitive decline in community-dwelling patients with Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2012;28(3):647–54.

314. Besser LM, Gill DP, Monsell SE, Brenowitz W, Meranus DH, Kukull W, et al. Body mass index, weight change, and clinical progression in mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2014 Mar;28(1):36–43.

315. Wallace JI, Schwartz RS, LaCroix AZ, Uhlmann RF, Pearlman RA. Involuntary weight loss in older outpatients: incidence and clinical significance. *J Am Geriatr Soc.* 1995 Apr;43(4):329–37.

316. World Health Organization. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. Technical Report Series No. 854. World Health Organization; 1984.

317. Hickson M. Malnutrition and ageing. *Postgrad Med J.* 2006 Jan;82(963):2–8.

318. Stevens J. Impact of age on associations between weight and mortality. *Nutr Rev.* 2000 May;58(5):129–37.

319. Haute Autorité de Santé. Stratégie de prise en charge en cas de dénutrition protéino-énergétique chez la personne âgée. Recommandations. Haute Autorité de Santé (HAS); 2007 Avril.

320. Prince M, Acosta D, Ferri CP, Guerra M, Huang Y, Jacob KS, et al. The association between common physical impairments and dementia in low and middle income countries, and, among people with dementia, their association with cognitive function and disability. A 10/66 Dementia Research Group population-based study. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2011 May;26(5):511–9.

321. Bauer JM, Kaiser MJ, Anthony P, Guigoz Y, Sieber CC. The Mini Nutritional Assessment(R)--Its History, Today's Practice, and Future Perspectives. *Nutr Clin Pract.* 2008 Aug 1;23(4):388–96.

322. Gurney JM, Jelliffe DB. Arm anthropometry in nutritional assessment: nomogram for rapid calculation of muscle circumference and cross-sectional muscle and fat areas. *Am J Clin Nutr.* 1973 Sep;26(9):912–5.

323. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gómez JM, et al. Bioelectrical impedance analysis--part I: review of principles and methods. *Clin Nutr Edinb Scotl.* 2004 Oct;23(5):1226–43.

324. Green SM, Watson R. Nutritional screening and assessment tools for older adults: literature review. *J Adv Nurs.* 2006 May;54(4):477–90.

325. Posner BM, Jette AM, Smith KW, Miller DR. Nutrition and health risks in the elderly: the nutrition screening initiative. *Am J Public Health.* 1993 Jul;83(7):972–8.

326. Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP, Johnston N, Whittaker S, Mendelson RA, et al. What is subjective global assessment of nutritional status? *JPEN.* 1987 Feb;11(1):8–13.

327. Aziz NA, Marck MA, Pijl H, Olde Rikkert MGM, Bloem BR, Roos RAC. Weight loss in neurodegenerative disorders. *J Neurol.* 2009 Jan 22;255(12):1872–80.

328. Sergi G, De Rui M, Coin A, Inelmen EM, Manzato E. Weight loss and Alzheimer's disease: temporal and aetiological connections. *Proc Nutr Soc.* 2013 Feb;72(1):160–5.

329. Crogan NL, Pasvogel A. The influence of protein-calorie malnutrition on quality of life in nursing homes. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2003 Feb;58(2):159–64.

330. Spaccavento S, Del Prete M, Craca A, Fiore P. Influence of nutritional status on cognitive, functional and neuropsychiatric deficits in Alzheimer's disease. *Arch Gerontol Geriatr.* 2009 Jun;48(3):356–60.

331. Payette H, Coulombe C, Boutier V, Gray-Donald K. Nutrition risk factors for institutionalization in a

free-living functionally dependent elderly population. *J Clin Epidemiol*. 2000 Jun;53(6):579–87.

332. Harboun M, Dorenlot P, Cohen N, Steinhagen-Thiessen E, Ankri J. Impact of hip fracture, heart failure and weight loss on the risk of institutionalization of community-dwelling patients with dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2008 Dec;23(12):1245–52.

333. White H, Pieper C, Schmader K. The association of weight change in Alzheimer's disease with severity of disease and mortality: a longitudinal analysis. *J Am Geriatr Soc*. 1998 Oct;46(10):1223–7.

334. Gillette-Guyonnet S, Nourhashemi F, Andrieu S, de Glisezinski I, Ousset PJ, Riviere D, et al. Weight loss in Alzheimer disease. *Am J Clin Nutr*. 2000 Feb;71(2):637S–642S.

335. Sullivan DH, Morley JE, Johnson LE, Barber A, Olson JS, Stevens MR, et al. The GAIN (Geriatric Anorexia Nutrition) registry: the impact of appetite and weight on mortality in a long-term care population. *J Nutr Health Aging*. 2002;6(4):275–81.

336. Guérin O, Andrieu S, Schneider SM, Cortes F, Cantet C, Gillette-Guyonnet S, et al. Characteristics of Alzheimer's disease patients with a rapid weight loss during a six-year follow-up. *Clin Nutr Edinb Scotl*. 2009 Apr;28(2):141–6.

337. Gillette Guyonnet S, Abellan Van Kan G, Alix E, Andrieu S, Belmin J, Berrut G, et al. IANA (International Academy on Nutrition and Aging) Expert Group: weight loss and Alzheimer's disease. *J Nutr Health Aging*. 2007 Feb;11(1):38–48.

338. Renvall MJ, Spindler AA, Nichols JF, Ramsdell JW. Body composition of patients with Alzheimer's disease. *J Am Diet Assoc*. 1993 Jan;93(1):47–52.

339. Berlinger WG, Potter JF. Low Body Mass Index in demented outpatients. *J Am Geriatr Soc*. 1991 Oct;39(10):973–8.

340. Burns A, Marsh A, Bender DA. Dietary intake and clinical, anthropometric and biochemical indices of malnutrition in elderly demented patients and non-demented subjects. *Psychol Med*. 1989 May;19(2):383–91.

341. White H, Pieper C, Schmader K, Fillenbaum G. Weight change in Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc*. 1996 Mar;44(3):265–72.

342. Cronin-Stubbs D, Beckett LA, Scherr PA, Field TS, Chown MJ, Pilgrim DM, et al. Weight loss in people with Alzheimer's disease: a prospective population based analysis. *BMJ*. 1997 Jan 18;314(7075):178–9.

343. Barrett-Connor E, Edelstein S, Corey-Bloom J, Wiederholt W. Weight loss precedes dementia in community-dwelling older adults. *J Nutr Health Aging*. 1998;2(2):113–4.

344. Nourhashemi F, Deschamps V, Larrieu S, Letenneur L, Dartigues J-F, Barberger-Gateau P, et al. Body mass index and incidence of dementia: the PAQUID study. *Neurology*. 2003 Jan 14;60(1):117–9.

345. Buchman AS, Wilson RS, Bienias JL, Shah RC, Evans DA, Bennett DA. Change in body mass index and risk of incident Alzheimer disease. *Neurology*. 2005 Sep 27;65(6):892–7.

346. Stewart R, Masaki K, Xue Q-L, Peila R, Petrovitch H, White LR, et al. A 32-year prospective study of change in body weight and incident dementia: the Honolulu-Asia Aging Study. *Arch Neurol*. 2005 Jan;62(1):55–60.

347. Johnson DK, Wilkins CH, Morris JC. Accelerated weight loss may precede diagnosis in Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2006 Sep;63(9):1312–7.

348. Shatenstein B, Kergoat M-J, Reid I. Poor Nutrient Intakes during 1-Year Follow-Up with Community-Dwelling Older Adults with Early-Stage Alzheimer Dementia Compared to Cognitively Intact Matched

Controls. *J Am Diet Assoc.* 2007 Dec;107(12):2091–9.

349. Knopman DS, Edland SD, Cha RH, Petersen RC, Rocca WA. Incident dementia in women is preceded by weight loss by at least a decade. *Neurology.* 2007 Aug 21;69(8):739–46.

350. Laitala VS, Kaprio J, Koskenvuo M, Riih   I, Rinne JO, Silventoinen K. Association and causal relationship of midlife obesity and related metabolic disorders with old age cognition. *Curr Alzheimer Res.* 2011 Sep;8(6):699–706.

351. Olde Rikkert MGM, Verhey FR, Sijben JWC, Bouwman FH, Dautzenberg PLJ, Lansink M, et al. Differences in Nutritional Status between very Mild Alzheimer’s Disease Patients and Healthy Controls. *J Alzheimers Dis.* 2014;41(1):261–71.

352. Taylor CL, Albanese E, Stewart R. The association of dementia with upper arm and waist circumference in seven low- and middle-income countries: the 10/66 cross-sectional surveys. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2012 Aug;67(8):897–904.

353. Albanese E, Taylor C, Siervo M, Stewart R, Prince MJ, Acosta D. Dementia severity and weight loss: A comparison across eight cohorts. The 10/66 study. *Alzheimers Dement.* 2013 Nov;9(6):649–56.

354. Chu L-W, Tam S, Lee PWH, Yik P-Y, Song Y, Cheung BM, et al. Late-life body mass index and waist circumference in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer’s disease. *J Alzheimers Dis.* 2009;17(1):223–32.

355. Volkert D, Schrader E. Dietary assessment methods for older persons: what is the best approach? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2013 Sep;16(5):534–40.

356. Bir   G, Hulshof KFAM, Ovesen L, Amorim Cruz JA, EFCOSUM Group. Selection of methodology to assess food intake. *Eur J Clin Nutr.* 2002 May;56 Suppl 2:S25–32.

357. Willett W. *Nutritional Epidemiology.* 3th ed. New York: Oxford University Press; 2013.

358. Cade J*, Thompson R, Burley V, Warm D. Development, validation and utilisation of food-frequency questionnaires – a review. *Public Health Nutr.* 2002 Aug 1;5(4):567–87.

359. Willett WC, Reynolds RD, Cottrell-Hoehner S, Sampson L, Browne ML. Validation of a semi-quantitative food frequency questionnaire: comparison with a 1-year diet record. *J Am Diet Assoc.* 1987 Jan;87(1):43–7.

360. Van Staveren WA, de Groot LC, Blauw YH, van der Wielen RP. Assessing diets of elderly people: problems and approaches. *Am J Clin Nutr.* 1994 Jan;59(1 Suppl):221S–223S.

361. Boeing H. Nutritional epidemiology: New perspectives for understanding the diet-disease relationship? *Eur J Clin Nutr.* 2013 May;67(5):424–9.

362. Kuhnle GGC. Nutritional biomarkers for objective dietary assessment. *J Sci Food Agric.* 2012 Apr;92(6):1145–9.

363. Loeff M, Walach H. The omega-6/omega-3 ratio and dementia or cognitive decline: a systematic review on human studies and biological evidence. *J Nutr Gerontol Geriatr.* 2013;32(1):1–23.

364. Simopoulos AP. Essential fatty acids in health and chronic disease. *Am J Clin Nutr.* 1999 Sep;70(3 Suppl):560S–569S.

365. Kuehl FA Jr, Egan RW. Prostaglandins, arachidonic acid, and inflammation. *Science.* 1980 Nov 28;210(4473):978–84.

366. Albanese E, Dangour AD, Uauy R, Acosta D, Guerra M, Guerra SSG, et al. Dietary fish and meat intake and dementia in Latin America, China, and India: a 10/66 Dementia Research Group population-based study. *Am J Clin Nutr.* 2009 Aug;90(2):392–400.
367. Kalmijn S, van Boxtel MPJ, Ocké M, Verschuren WMM, Kromhout D, Launer LJ. Dietary intake of fatty acids and fish in relation to cognitive performance at middle age. *Neurology.* 2004 Jan 27;62(2):275–80.
368. Lin P-Y, Chiu C-C, Huang S-Y, Su K-P. A meta-analytic review of polyunsaturated fatty acid compositions in dementia. *J Clin Psychiatry.* 2012 Sep;73(9):1245–54.
369. Kalmijn S, Launer LJ, Ott A, Witteman JC, Hofman A, Breteler MM. Dietary fat intake and the risk of incident dementia in the Rotterdam Study. *Ann Neurol.* 1997 Nov;42(5):776–82.
370. Devore EE, Grodstein F, van Rooij FJA, Hofman A, Rosner B, Stampfer MJ, et al. Dietary intake of fish and omega-3 fatty acids in relation to long-term dementia risk. *Am J Clin Nutr.* 2009 Jul;90(1):170–6.
371. Barberger-Gateau P, Raffaitin C, Letenneur L, Berr C, Tzourio C, Dartigues JF, et al. Dietary patterns and risk of dementia: the Three-City cohort study. *Neurology.* 2007 Nov 13;69(20):1921–30.
372. Morris MC, Evans DA, Tangney CC, Bienias JL, Wilson RS. Fish consumption and cognitive decline with age in a large community study. *Arch Neurol.* 2005 Dec;62(12):1849–53.
373. Morris MC, Evans DA, Bienias JL, Tangney CC, Bennett DA, Wilson RS, et al. Consumption of fish and n-3 fatty acids and risk of incident Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 2003 Jul;60(7):940–6.
374. Van Gelder BM, Tijhuis M, Kalmijn S, Kromhout D. Fish consumption, n-3 fatty acids, and subsequent 5-y cognitive decline in elderly men: the Zutphen Elderly Study. *Am J Clin Nutr.* 2007 Apr;85(4):1142–7.
375. Larrieu S, Letenneur L, Helmer C, Dartigues JF, Barberger-Gateau P. Nutritional factors and risk of incident dementia in the PAQUID longitudinal cohort. *J Nutr Health Aging.* 2004;8(3):150–4.
376. Okereke OI, Rosner BA, Kim DH, Kang JH, Cook NR, Manson JE, et al. Dietary fat types and 4-year cognitive change in community-dwelling older women. *Ann Neurol.* 2012 Jul;72(1):124–34.
377. Roberts RO, Cerhan JR, Geda YE, Knopman DS, Cha RH, Christianson TJH, et al. Polyunsaturated fatty acids and reduced odds of MCI: the Mayo Clinic Study of Aging. *J Alzheimers Dis.* 2010;21(3):853–65.
378. Kröger E, Verreault R, Carmichael P-H, Lindsay J, Julien P, Dewailly E, et al. Omega-3 fatty acids and risk of dementia: the Canadian Study of Health and Aging. *Am J Clin Nutr.* 2009 Jul;90(1):184–92.
379. Rönnekaa E, Zethelius B, Vessby B, Lannfelt L, Byberg L, Kilander L. Serum fatty-acid composition and the risk of Alzheimer's disease: a longitudinal population-based study. *Eur J Clin Nutr.* 2012 Aug;66(8):885–90.
380. Tan ZS, Harris WS, Beiser AS, Au R, Himali JJ, Debette S, et al. Red blood cell ω -3 fatty acid levels and markers of accelerated brain aging. *Neurology.* 2012 Feb 28;78(9):658–64.
381. Luchtman DW, Song C. Cognitive enhancement by omega-3 fatty acids from child-hood to old age: findings from animal and clinical studies. *Neuropharmacology.* 2013 Jan;64:550–65.
382. Sydenham E, Dangour AD, Lim W-S. Omega 3 fatty acid for the prevention of cognitive decline and dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;6:CD005379.
383. Dangour AD, Andreeva VA, Sydenham E, Uauy R. Omega 3 fatty acids and cognitive health in older people. *Br J Nutr.* 2012 Jun;107 Suppl 2:S152–158.
384. Stough C, Downey L, Silber B, Lloyd J, Kure C, Wesnes K, et al. The effects of 90-day

supplementation with the omega-3 essential fatty acid docosahexaenoic acid (DHA) on cognitive function and visual acuity in a healthy aging population. *Neurobiol Aging*. 2012 Apr;33(4):824.e1–3.

385. Sinn N, Milte CM, Street SJ, Buckley JD, Coates AM, Petkov J, et al. Effects of n-3 fatty acids, EPA v. DHA, on depressive symptoms, quality of life, memory and executive function in older adults with mild cognitive impairment: a 6-month randomised controlled trial. *Br J Nutr*. 2012 Jun;107(11):1682–93.

386. Rondanelli M, Opizzi A, Faliva M, Mozzoni M, Antoniello N, Cazzola R, et al. Effects of a diet integration with an oily emulsion of DHA-phospholipids containing melatonin and tryptophan in elderly patients suffering from mild cognitive impairment. *Nutr Neurosci*. 2012 Mar;15(2):46–54.

387. Ortega RM, Requejo AM, Andrés P, López-Sobaler AM, Quintas ME, Redondo MR, et al. Dietary intake and cognitive function in a group of elderly people. *Am J Clin Nutr*. 1997 Oct;66(4):803–9.

388. Solfrizzi V, Panza F, Torres F, Mastroianni F, Del Parigi A, Venezia A, et al. High monounsaturated fatty acids intake protects against age-related cognitive decline. *Neurology*. 1999 May 12;52(8):1563–9.

389. Berr C, Portet F, Carriere I, Akbaraly TN, Fear C, Gourlet V, et al. Olive oil and cognition: results from the three-city study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2009;28(4):357–64.

390. Solfrizzi V, Colacicco AM, D'Introno A, Capurso C, Torres F, Rizzo C, et al. Dietary intake of unsaturated fatty acids and age-related cognitive decline: a 8.5-year follow-up of the Italian Longitudinal Study on Aging. *Neurobiol Aging*. 2006 Nov;27(11):1694–704.

391. Psaltopoulou T, Kyrozi A, Stathopoulos P, Trichopoulos D, Vassilopoulos D, Trichopoulou A. Diet, physical activity and cognitive impairment among elders: the EPIC-Greece cohort (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition). *Public Health Nutr*. 2008 Oct;11(10):1054–62.

392. Morris MC, Evans DA, Bienias JL, Tangney CC, Bennett DA, Aggarwal N, et al. Dietary fats and the risk of incident Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2003 Feb;60(2):194–200.

393. Morris MC, Evans DA, Bienias JL, Tangney CC, Wilson RS. Dietary fat intake and 6-year cognitive change in an older biracial community population. *Neurology*. 2004 May 11;62(9):1573–9.

394. Solfrizzi V, Colacicco AM, D'Introno A, Capurso C, Del Parigi A, Capurso SA, et al. Dietary fatty acids intakes and rate of mild cognitive impairment. The Italian Longitudinal Study on Aging. *Exp Gerontol*. 2006 Jun;41(6):619–27.

395. Naqvi AZ, Harty B, Mukamal KJ, Stoddard AM, Vitolins M, Dunn JE. Monounsaturated, trans, and saturated Fatty acids and cognitive decline in women. *J Am Geriatr Soc*. 2011 May;59(5):837–43.

396. Barberger-Gateau P, Letenneur L, Deschamps V, Pérès K, Dartigues J-F, Renaud S. Fish, meat, and risk of dementia: cohort study. *BMJ*. 2002 Oct 26;325(7370):932–3.

397. De Rouvray C, Jésus P, Guerchet M, Fayemendy P, Clément J-P, Preux P-M, et al. The nutritional status of older people with and without dementia living in an urban setting in Central Africa: the EDAC study. *J Nutr Health Aging*. 2014. (*in press*).

398. Engelhart MJ, Geerlings MI, Ruitenberg A, Van Swieten JC, Hofman A, Witteman JCM, et al. Diet and risk of dementia: Does fat matter?: The Rotterdam Study. *Neurology*. 2002 Dec 24;59(12):1915–21.

399. Kalmijn S, Feskens EJ, Launer LJ, Kromhout D. Polyunsaturated fatty acids, antioxidants, and cognitive function in very old men. *Am J Epidemiol*. 1997 Jan 1;145(1):33–41.

400. Luchsinger JA, Tang M-X, Shea S, Mayeux R. Caloric intake and the risk of Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2002 Aug;59(8):1258–63.

401. Devore EE, Stampfer MJ, Breteler MMB, Rosner B, Kang JH, Okereke O, et al. Dietary fat intake and cognitive decline in women with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009 Apr;32(4):635–40.
402. Eskelinen MH, Ngandu T, Helkala E, Tuomilehto J, Nissinen A, Soininen H, et al. Fat intake at midlife and cognitive impairment later in life: a population-based CAIDE study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2008 Jul;23(7):741–7.
403. Yaffe K, Barrett-Connor E, Lin F, Grady D. Serum lipoprotein levels, statin use, and cognitive function in older women. *Arch Neurol*. 2002 Mar;59(3):378–84.
404. Mielke MM, Zandi PP, Sjögren M, Gustafson D, Ostling S, Steen B, et al. High total cholesterol levels in late life associated with a reduced risk of dementia. *Neurology*. 2005 May 24;64(10):1689–95.
405. Romas SN, Tang MX, Berglund L, Mayeux R. APOE genotype, plasma lipids, lipoproteins, and AD in community elderly. *Neurology*. 1999 Aug 11;53(3):517–21.
406. Reitz C, Tang M-X, Luchsinger J, Mayeux R. Relation of plasma lipids to Alzheimer disease and vascular dementia. *Arch Neurol*. 2004 May;61(5):705–14.
407. Notkola IL, Sulkava R, Pekkanen J, Erkinjuntti T, Ehnholm C, Kivinen P, et al. Serum total cholesterol, apolipoprotein E epsilon 4 allele, and Alzheimer's disease. *Neuroepidemiology*. 1998;17(1):14–20.
408. Kivipelto M, Helkala EL, Laakso MP, Hänninen T, Hallikainen M, Alhainen K, et al. Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study. *BMJ*. 2001 Jun 16;322(7300):1447–51.
409. Kalmijn S, Foley D, White L, Burchfiel CM, Curb JD, Petrovitch H, et al. Metabolic cardiovascular syndrome and risk of dementia in Japanese-American elderly men. The Honolulu-Asia aging study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000 Oct;20(10):2255–60.
410. Tan ZS, Seshadri S, Beiser A, Wilson PWF, Kiel DP, Tocco M, et al. Plasma total cholesterol level as a risk factor for Alzheimer disease: the Framingham Study. *Arch Intern Med*. 2003 May 12;163(9):1053–7.
411. Evans RM, Hui S, Perkins A, Lahiri DK, Poirier J, Farlow MR. Cholesterol and APOE genotype interact to influence Alzheimer disease progression. *Neurology*. 2004 May 25;62(10):1869–71.
412. Cherubini A, Andres-Lacueva C, Martin A, Lauretani F, Iorio AD, Bartali B, et al. Low plasma N-3 fatty acids and dementia in older persons: the InCHIANTI study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2007 Oct;62(10):1120–6.
413. Beydoun MA, Kaufman JS, Sloane PD, Heiss G, Ibrahim J. n-3 Fatty acids, hypertension and risk of cognitive decline among older adults in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Public Health Nutr*. 2008 Jan;11(1):17–29.
414. Conquer JA, Tierney MC, Zecevic J, Bettger WJ, Fisher RH. Fatty acid analysis of blood plasma of patients with Alzheimer's disease, other types of dementia, and cognitive impairment. *Lipids*. 2000 Dec;35(12):1305–12.
415. Féart C, Torrès MJM, Samieri C, Jutand M-A, Peuchant E, Simopoulos AP, et al. Adherence to a Mediterranean diet and plasma fatty acids: data from the Bordeaux sample of the Three-City study. *Br J Nutr*. 2011 Jul;106(1):149–58.
416. González S, Huerta JM, Fernández S, Patterson AM, Lasheras C. The relationship between dietary lipids and cognitive performance in an elderly population. *Int J Food Sci Nutr*. 2010 Mar;61(2):217–25.
417. Vercambre M-N, Boutron-Ruault M-C, Ritchie K, Clavel-Chapelon F, Berr C. Long-term association

of food and nutrient intakes with cognitive and functional decline: a 13-year follow-up study of elderly French women. *Br J Nutr*. 2009 Aug;102(03):419.

418. Beydoun MA, Kaufman JS, Satia JA, Rosamond W, Folsom AR. Plasma n-3 fatty acids and the risk of cognitive decline in older adults: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Clin Nutr*. 2007 Apr;85(4):1103–11.

419. Samieri C, Féart C, Letenneur L, Dartigues J-F, Pérès K, Auriacombe S, et al. Low plasma eicosapentaenoic acid and depressive symptomatology are independent predictors of dementia risk. *Am J Clin Nutr*. 2008 Sep;88(3):714–21.

420. Heude B, Ducimetière P, Berr C, EVA Study. Cognitive decline and fatty acid composition of erythrocyte membranes--The EVA Study. *Am J Clin Nutr*. 2003 Apr;77(4):803–8.

421. Whalley LJ, Deary IJ, Starr JM, Wahle KW, Rance KA, Bourne VJ, et al. n-3 Fatty acid erythrocyte membrane content, APOE varepsilon4, and cognitive variation: an observational follow-up study in late adulthood. *Am J Clin Nutr*. 2008 Feb;87(2):449–54.

422. Kotani S, Sakaguchi E, Warashina S, Matsukawa N, Ishikura Y, Kiso Y, et al. Dietary supplementation of arachidonic and docosahexaenoic acids improves cognitive dysfunction. *Neurosci Res*. 2006 Oct;56(2):159–64.

423. Milte CM, Sinn N, Street SJ, Buckley JD, Coates AM, Howe PRC. Erythrocyte polyunsaturated fatty acid status, memory, cognition and mood in older adults with mild cognitive impairment and healthy controls. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2011 Jun;84(5-6):153–61.

424. Brooksbank BW, Martinez M. Lipid abnormalities in the brain in adult Down's syndrome and Alzheimer's disease. *Mol Chem Neuropathol Spons Int Soc Neurochem World Fed Neurol Res Groups Neurochem Cerebrospinal Fluid*. 1989 Dec;11(3):157–85.

425. Igarashi M, Ma K, Gao F, Kim H-W, Rapoport SI, Rao JS. Disturbed choline plasmalogen and phospholipid fatty acid concentrations in Alzheimer's disease prefrontal cortex. *J Alzheimers Dis*. 2011;24(3):507–17.

426. Crichton GE, Bryan J, Murphy KJ. Dietary antioxidants, cognitive function and dementia--a systematic review. *Plant Foods Hum Nutr Dordr Neth*. 2013 Sep;68(3):279–92.

427. Devore EE, Grodstein F, van Rooij FJA, Hofman A, Stampfer MJ, Witteman JCM, et al. Dietary antioxidants and long-term risk of dementia. *Arch Neurol*. 2010 Jul;67(7):819–25.

428. Commenges D, Scotet V, Renaud S, Jacqmin-Gadda H, Barberger-Gateau P, Dartigues JF. Intake of flavonoids and risk of dementia. *Eur J Epidemiol*. 2000 Apr;16(4):357–63.

429. Morris MC, Evans DA, Bienias JL, Tangney CC, Bennett DA, Aggarwal N, et al. Dietary intake of antioxidant nutrients and the risk of incident Alzheimer disease in a biracial community study. *JAMA*. 2002 Jun 26;287(24):3230–7.

430. Laurin D, Masaki KH, Foley DJ, White LR, Launer LJ. Midlife dietary intake of antioxidants and risk of late-life incident dementia: the Honolulu-Asia Aging Study. *Am J Epidemiol*. 2004 May 15;159(10):959–67.

431. Paleologos M, Cumming RG, Lazarus R. Cohort study of vitamin C intake and cognitive impairment. *Am J Epidemiol*. 1998 Jul 1;148(1):45–50.

432. Luchsinger JA, Tang M-X, Shea S, Mayeux R. Antioxidant vitamin intake and risk of Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2003 Feb;60(2):203–8.

433. Lee L, Kang S, Lee H, Lee B-H, Park J, Kim J-H, et al. Relationships between dietary intake and cognitive function level in Korean elderly people. *Public Health*. 2001 Mar;115(2):133–8.
434. Engelhart MJ, Geerlings MI, Ruitenberg A, van Swieten JC, Hofman A, Witteman JCM, et al. Dietary intake of antioxidants and risk of Alzheimer disease. *JAMA*. 2002 Jun 26;287(24):3223–9.
435. Gale CR, Martyn CN, Cooper C. Cognitive impairment and mortality in a cohort of elderly people. *BMJ*. 1996 Mar 9;312(7031):608–11.
436. Morris MC, Evans DA, Tangney CC, Bienias JL, Wilson RS, Aggarwal NT, et al. Relation of the tocopherol forms to incident Alzheimer disease and to cognitive change. *Am J Clin Nutr*. 2005 Feb;81(2):508–14.
437. Ng T-P, Feng L, Niti M, Kua E-H, Yap K-B. Tea consumption and cognitive impairment and decline in older Chinese adults. *Am J Clin Nutr*. 2008 Jul;88(1):224–31.
438. Nurk E, Refsum H, Drevon CA, Tell GS, Nygaard HA, Engedal K, et al. Intake of flavonoid-rich wine, tea, and chocolate by elderly men and women is associated with better cognitive test performance. *J Nutr*. 2009 Jan;139(1):120–7.
439. Butchart C, Kyle J, McNeill G, Corley J, Gow AJ, Starr JM, et al. Flavonoid intake in relation to cognitive function in later life in the Lothian Birth Cohort 1936. *Br J Nutr*. 2011 Jul;106(1):141–8.
440. Letenneur L, Proust-Lima C, Le Gouge A, Dartigues JF, Barberger-Gateau P. Flavonoid intake and cognitive decline over a 10-year period. *Am J Epidemiol*. 2007 Jun 15;165(12):1364–71.
441. Jama JW, Launer LJ, Witteman JC, den Breeijen JH, Breteler MM, Grobbee DE, et al. Dietary antioxidants and cognitive function in a population-based sample of older persons. The Rotterdam Study. *Am J Epidemiol*. 1996 Aug 1;144(3):275–80.
442. Kesse-Guyot E, Andreeva VA, Ducros V, Jeandel C, Julia C, Hercberg S, et al. Carotenoid-rich dietary patterns during midlife and subsequent cognitive function. *Br J Nutr*. 2014 Mar 14;111(5):915–23.
443. Loeff M, Walach H. Fruit, vegetables and prevention of cognitive decline or dementia: a systematic review of cohort studies. *J Nutr Health Aging*. 2012 Jul;16(7):626–30.
444. Roberts RO, Geda YE, Cerhan JR, Knopman DS, Cha RH, Christianson TJH, et al. Vegetables, unsaturated fats, moderate alcohol intake, and mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2010;29(5):413–23.
445. Morris MC, Evans DA, Tangney CC, Bienias JL, Wilson RS. Associations of vegetable and fruit consumption with age-related cognitive change. *Neurology*. 2006 Oct 24;67(8):1370–6.
446. Kang JH, Ascherio A, Grodstein F. Fruit and vegetable consumption and cognitive decline in aging women. *Ann Neurol*. 2005 May;57(5):713–20.
447. Nooyens ACJ, Bueno-de-Mesquita HB, van Boxtel MPJ, van Gelder BM, Verhagen H, Verschuren WMM. Fruit and vegetable intake and cognitive decline in middle-aged men and women: the Doetinchem Cohort Study. *Br J Nutr*. 2011 Sep;106(5):752–61.
448. Ritchie K, Carrière I, Ritchie CW, Berr C, Artero S, Ancelin M-L. Designing prevention programmes to reduce incidence of dementia: prospective cohort study of modifiable risk factors. *BMJ*. 2010;341:c3885.
449. Hughes TF, Andel R, Small BJ, Borenstein AR, Mortimer JA, Wolk A, et al. Midlife fruit and vegetable consumption and risk of dementia in later life in Swedish twins. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2010 May;18(5):413–20.

450. Samieri C, Okereke OI, E Devore E, Grodstein F. Long-term adherence to the Mediterranean diet is associated with overall cognitive status, but not cognitive decline, in women. *J Nutr*. 2013 Apr;143(4):493–9.
451. Titova OE, Ax E, Brooks SJ, Sjögren P, Cederholm T, Kilander L, et al. Mediterranean diet habits in older individuals: associations with cognitive functioning and brain volumes. *Exp Gerontol*. 2013 Dec;48(12):1443–8.
452. Chan R, Chan D, Woo J. A cross sectional study to examine the association between dietary patterns and cognitive impairment in older Chinese people in Hong Kong. *J Nutr Health Aging*. 2013 Sep;17(9):757–65.
453. O’Leary F, Allman-Farinelli M, Samman S. Vitamin B₁₂ status, cognitive decline and dementia: a systematic review of prospective cohort studies. *Br J Nutr*. 2012 Dec 14;108(11):1948–61.
454. Morris MS. The role of B vitamins in preventing and treating cognitive impairment and decline. *Adv Nutr Bethesda Md*. 2012 Nov;3(6):801–12.
455. Hinterberger M, Fischer P. Folate and Alzheimer: when time matters. *J Neural Transm Vienna Austria 1996*. 2013 Jan;120(1):211–24.
456. Vogel T, Dali-Youcef N, Kaltenbach G, Andrès E. Homocysteine, vitamin B12, folate and cognitive functions: a systematic and critical review of the literature. *Int J Clin Pract*. 2009 Jul;63(7):1061–7.
457. Zhuo J-M, Wang H, Praticò D. Is hyperhomocysteinemia an Alzheimer’s disease (AD) risk factor, an AD marker, or neither? *Trends Pharmacol Sci*. 2011 Sep;32(9):562–71.
458. Ford AH, Almeida OP. Effect of homocysteine lowering treatment on cognitive function: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Alzheimers Dis*. 2012;29(1):133–49.
459. Morris MS, Selhub J, Jacques PF. Vitamin B-12 and folate status in relation to decline in scores on the mini-mental state examination in the framingham heart study. *J Am Geriatr Soc*. 2012 Aug;60(8):1457–64.
460. Hooshmand B, Solomon A, Kåreholt I, Rusanen M, Hänninen T, Leiviskä J, et al. Associations between serum homocysteine, holotranscobalamin, folate and cognition in the elderly: a longitudinal study. *J Intern Med*. 2012 Feb;271(2):204–12.
461. Ford AH, Flicker L, Alfonso H, Hankey GJ, Norman PE, van Bockxmeer FM, et al. Plasma homocysteine and MTHFR C677T polymorphism as risk factors for incident dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012 Jan;83(1):70–5.
462. Zylberstein DE, Lissner L, Björkelund C, Mehlig K, Thelle DS, Gustafson D, et al. Midlife homocysteine and late-life dementia in women. A prospective population study. *Neurobiol Aging*. 2011 Mar;32(3):380–6.
463. Hankey GJ, Ford AH, Yi Q, Eikelboom JW, Lees KR, Chen C, et al. Effect of B vitamins and lowering homocysteine on cognitive impairment in patients with previous stroke or transient ischemic attack: a prespecified secondary analysis of a randomized, placebo-controlled trial and meta-analysis. *Stroke J Cereb Circ*. 2013 Aug;44(8):2232–9.
464. Kwok T, Lee J, Law CB, Pan PC, Yung CY, Choi KC, et al. A randomized placebo controlled trial of homocysteine lowering to reduce cognitive decline in older demented people. *Clin Nutr Edinb Scotl*. 2011 Jun;30(3):297–302.
465. De Jager CA, Oulhaj A, Jacoby R, Refsum H, Smith AD. Cognitive and clinical outcomes of homocysteine-lowering B-vitamin treatment in mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2012 Jun;27(6):592–600.

466. Douaud G, Refsum H, de Jager CA, Jacoby R, Nichols TE, Smith SM, et al. Preventing Alzheimer's disease-related gray matter atrophy by B-vitamin treatment. *Proc Natl Acad Sci*. 2013 Jun 4;110(23):9523–8.
467. Crichton GE, Bryan J, Murphy KJ, Buckley J. Review of dairy consumption and cognitive performance in adults: findings and methodological issues. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2010;30(4):352–61.
468. Rahman A, Sawyer Baker P, Allman RM, Zamrini E. Dietary factors and cognitive impairment in community-dwelling elderly. *J Nutr Health Aging*. 2007 Feb;11(1):49–54.
469. Yamada M, Kasagi F, Sasaki H, Masunari N, Mimori Y, Suzuki G. Association between dementia and midlife risk factors: the Radiation Effects Research Foundation Adult Health Study. *J Am Geriatr Soc*. 2003 Mar;51(3):410–4.
470. Laitinen MH, Ngandu T, Rovio S, Helkala E-L, Uusitalo U, Viitanen M, et al. Fat intake at midlife and risk of dementia and Alzheimer's disease: a population-based study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2006;22(1):99–107.
471. Almeida OP, Norman P, Hankey G, Jamrozik K, Flicker L. Successful Mental Health Aging: Results From a Longitudinal Study of Older Australian Men. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2006 Jan;14(1):27–35.
472. Crichton GE, Elias MF, Dore GA, Robbins MA. Relation between dairy food intake and cognitive function: The Maine-Syracuse Longitudinal Study. *Int Dairy J Publ Assoc Int Dairy Fed*. 2012 Jan 1;22(1):15–23.
473. Crichton GE, Murphy KJ, Bryan J. Dairy intake and cognitive health in middle-aged South Australians. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2010;19(2):161–71.
474. Anastasiou CA, Yannakoulia M, Scarmeas N. Vitamin D and Cognition: An Update of the Current Evidence. *J Alzheimers Dis*. 2014;42 Suppl 3:S71-80.
475. Peters R, Peters J, Warner J, Beckett N, Bulpitt C. Alcohol, dementia and cognitive decline in the elderly: a systematic review. *Age Ageing*. 2008 Sep;37(5):505–12.
476. Broe GA, Creasey H, Jorm AF, Bennett HP, Casey B, Waite LM, et al. Health habits and risk of cognitive impairment and dementia in old age: a prospective study on the effects of exercise, smoking and alcohol consumption. *Aust N Z J Public Health*. 1998 Aug;22(5):621–3.
477. Elwood PC, Gallacher JE, Hopkinson CA, Pickering J, Rabbitt P, Stollery B, et al. Smoking, drinking, and other life style factors and cognitive function in men in the Caerphilly cohort. *J Epidemiol Community Health*. 1999 Jan;53(1):9–14.
478. Lobo E, Dufouil C, Marcos G, Quetglas B, Saz P, Guallar E, et al. Is there an association between low-to-moderate alcohol consumption and risk of cognitive decline? *Am J Epidemiol*. 2010 Sep 15;172(6):708–16.
479. Ganguli M, Vander Bilt J, Saxton JA, Shen C, Dodge HH. Alcohol consumption and cognitive function in late life: a longitudinal community study. *Neurology*. 2005 Oct 25;65(8):1210–7.
480. Deng J, Zhou DHD, Li J, Wang YJ, Gao C, Chen M. A 2-year follow-up study of alcohol consumption and risk of dementia. *Clin Neurol Neurosurg*. 2006 Jun;108(4):378–83.
481. Huang W, Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L. Alcohol consumption and incidence of dementia in a community sample aged 75 years and older. *J Clin Epidemiol*. 2002 Oct;55(10):959–64.
482. Mukamal KJ, Kuller LH, Fitzpatrick AL, Longstreth WT Jr, Mittleman MA, Siscovick DS. Prospective study of alcohol consumption and risk of dementia in older adults. *JAMA*. 2003 Mar 19;289(11):1405–13.
483. Ruitenberg A, van Swieten JC, Witteman JCM, Mehta KM, van Duijn CM, Hofman A, et al. Alcohol

consumption and risk of dementia: the Rotterdam Study. *Lancet*. 2002 Jan 26;359(9303):281–6.

484. Dufouil C, Tzourio C, Brayne C, Berr C, Amouyel P, Alpérovitch A. Influence of apolipoprotein E genotype on the risk of cognitive deterioration in moderate drinkers and smokers. *Epidemiol Camb Mass*. 2000 May;11(3):280–4.

485. Edelstein SL, Kritz-Silverstein D, Barrett-Connor E. Prospective association of smoking and alcohol use with cognitive function in an elderly cohort. *J Womens Health*. 1998 Dec;7(10):1271–81.

486. Elias PK, Elias MF, D’Agostino RB, Silbershatz H, Wolf PA. Alcohol consumption and cognitive performance in the Framingham Heart Study. *Am J Epidemiol*. 1999 Sep 15;150(6):580–9.

487. Arntzen KA, Schirmer H, Wilsgaard T, Mathiesen EB. Moderate wine consumption is associated with better cognitive test results: a 7 year follow up of 5033 subjects in the Tromsø Study. *Acta Neurol Scand Suppl*. 2010;(190):23–9.

488. Anttila T, Helkala E-L, Viitanen M, Kåreholt 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 Sep 4;329(7465):539.

489. Orgogozo JM, Dartigues JF, Lafont S, Letenneur L, Commenges D, Salamon R, et al. Wine consumption and dementia in the elderly: a prospective community study in the Bordeaux area. *Rev Neurol (Paris)*. 1997 Apr;153(3):185–92.

490. Solfrizzi V, D’Introno A, Colacicco AM, Capurso C, Del Parigi A, Baldassarre G, et al. Alcohol consumption, mild cognitive impairment, and progression to dementia. *Neurology*. 2007 May 22;68(21):1790–9.

491. Anstey KJ, Mack HA, Cherbuin N. Alcohol consumption as a risk factor for dementia and cognitive decline: meta-analysis of prospective studies. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2009 Jul;17(7):542–55.

492. Panza F, Frisardi V, Seripa D, Logroscino G, Santamato A, Imbimbo BP, et al. Alcohol consumption in mild cognitive impairment and dementia: harmful or neuroprotective? *Int J Geriatr Psychiatry*. 2012 Dec;27(12):1218–38.

493. Willett WC, Sacks F, Trichopoulou A, Drescher G, Ferro-Luzzi A, Helsing E, et al. Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. *Am J Clin Nutr*. 1995 Jun;61(6 Suppl):1402S–1406S.

494. Féart C, Samieri C, Allès B, Barberger-Gateau P. Potential benefits of adherence to the Mediterranean diet on cognitive health. *Proc Nutr Soc*. 2013 Feb;72(1):140–52.

495. Trichopoulou A, Kouris-Blazos A, Wahlqvist ML, Gnardellis C, Lagiou P, Polychronopoulos E, et al. Diet and overall survival in elderly people. *BMJ*. 1995 Dec 2;311(7018):1457–60.

496. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med*. 2003 Jun 26;348(26):2599–608.

497. Féart C, Samieri C, Barberger-Gateau P. Mediterranean diet and cognitive function in older adults. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2010 Jan;13(1):14–8.

498. Féart C, Samieri C, Rondeau V, Amieva H, Portet F, Dartigues J-F, et al. Adherence to a Mediterranean diet, cognitive decline, and risk of dementia. *JAMA*. 2009 Aug 12;302(6):638–48.

499. Tangney CC, Kwasny MJ, Li H, Wilson RS, Evans DA, Morris MC. Adherence to a Mediterranean-type dietary pattern and cognitive decline in a community population. *Am J Clin Nutr*. 2011 Mar;93(3):601–7.

500. Scarmeas N, Stern Y, Tang M-X, Mayeux R, Luchsinger JA. Mediterranean diet and risk for Alzheimer’s disease. *Ann Neurol*. 2006 Jun;59(6):912–21.

501. Scarmeas N, Luchsinger JA, Schupf N, Brickman AM, Cosentino S, Tang MX, et al. Physical activity, diet, and risk of Alzheimer disease. *JAMA*. 2009 Aug 12;302(6):627–37.
502. Scarmeas N, Luchsinger JA, Mayeux R, Stern Y. Mediterranean diet and Alzheimer disease mortality. *Neurology*. 2007 Sep 11;69(11):1084–93.
503. Cherbuin N, Anstey KJ. The Mediterranean diet is not related to cognitive change in a large prospective investigation: the PATH Through Life study. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2012 Jul;20(7):635–9.
504. Scarmeas N, Stern Y, Mayeux R, Luchsinger JA. Mediterranean diet, Alzheimer disease, and vascular mediation. *Arch Neurol*. 2006 Dec;63(12):1709–17.
505. Scarmeas N, Luchsinger JA, Stern Y, Gu Y, He J, DeCarli C, et al. Mediterranean diet and magnetic resonance imaging-assessed cerebrovascular disease. *Ann Neurol*. 2011 Feb;69(2):257–68.
506. Vercambre M-N, Grodstein F, Berr C, Kang JH. Mediterranean diet and cognitive decline in women with cardiovascular disease or risk factors. *J Acad Nutr Diet*. 2012 Jun;112(6):816–23.
507. Ye X, Scott T, Gao X, Maras JE, Bakun PJ, Tucker KL. Mediterranean diet, healthy eating index 2005, and cognitive function in middle-aged and older Puerto Rican adults. *J Acad Nutr Diet*. 2013 Feb;113(2):276–281.e1–3.
508. Katsiardanis K, Diamantaras A-A, Dessypris N, Michelakos T, Anastasiou A, Katsiardani K-P, et al. Cognitive impairment and dietary habits among elders: the Velestino Study. *J Med Food*. 2013 Apr;16(4):343–50.
509. McMillan L, Owen L, Kras M, Scholey A. Behavioural effects of a 10-day Mediterranean diet. Results from a pilot study evaluating mood and cognitive performance. *Appetite*. 2011 Feb;56(1):143–7.
510. Martínez-Lapiscina EH, Clavero P, Toledo E, Estruch R, Salas-Salvadó J, San Julián B, et al. Mediterranean diet improves cognition: the PREDIMED-NAVARRA randomised trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013 Dec;84(12):1318–25.
511. Gardener S, Gu Y, Rainey-Smith SR, Keogh JB, Clifton PM, Mathieson SL, et al. Adherence to a Mediterranean diet and Alzheimer’s disease risk in an Australian population. *Transl Psychiatry*. 2012;2:e164.
512. Wengreen H, Munger RG, Cutler A, Quach A, Bowles A, Corcoran C, et al. Prospective study of Dietary Approaches to Stop Hypertension- and Mediterranean-style dietary patterns and age-related cognitive change: the Cache County Study on Memory, Health and Aging. *Am J Clin Nutr*. 2013 Nov;98(5):1263–71.
513. Tsivgoulis G, Judd S, Letter AJ, Alexandrov AV, Howard G, Nahab F, et al. Adherence to a Mediterranean diet and risk of incident cognitive impairment. *Neurology*. 2013 Apr 30;80(18):1684–92.
514. Kesse-Guyot E, Andreeva VA, Lassale C, Ferry M, Jeandel C, Hercberg S, et al. Mediterranean diet and cognitive function: a French study. *Am J Clin Nutr*. 2013 Feb;97(2):369–76.
515. Singh B, Parsaik AK, Mielke MM, Erwin PJ, Knopman DS, Petersen RC, et al. Association of mediterranean diet with mild cognitive impairment and Alzheimer’s disease: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis*. 2014;39(2):271–82.
516. Frisardi V, Panza F, Seripa D, Imbimbo BP, Vendemiale G, Pilotto A, et al. Nutraceutical properties of Mediterranean diet and cognitive decline: possible underlying mechanisms. *J Alzheimers Dis*. 2010;22(3):715–40.
517. Akinyemi RO, Mukaetova-Ladinska EB, Attems J, Ihara M, Kalaria RN. Vascular risk factors and neurodegeneration in ageing related dementias: Alzheimer’s disease and vascular dementia. *Curr Alzheimer*

Res. 2013 Jul;10(6):642–53.

518. Sofi F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2010 Nov;92(5):1189–96.

519. Raffaitin C, Féart C, Le Goff M, Amieva H, Helmer C, Akbaraly TN, et al. Metabolic syndrome and cognitive decline in French elders: the Three-City Study. *Neurology.* 2011 Feb 8;76(6):518–25.

520. Raffaitin C, Gin H, Empana J-P, Helmer C, Berr C, Tzourio C, et al. Metabolic syndrome and risk for incident Alzheimer's disease or vascular dementia: the Three-City Study. *Diabetes Care.* 2009 Jan;32(1):169–74.

521. Profenno LA, Porsteinsson AP, Faraone SV. Meta-analysis of Alzheimer's disease risk with obesity, diabetes, and related disorders. *Biol Psychiatry.* 2010 Mar 15;67(6):505–12.

522. Kastorini C-M, Milionis HJ, Esposito K, Giugliano D, Goudevenos JA, Panagiotakos DB. The effect of Mediterranean diet on metabolic syndrome and its components: a meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals. *J Am Coll Cardiol.* 2011 Mar 15;57(11):1299–313.

523. Dai J, Jones DP, Goldberg J, Ziegler TR, Bostick RM, Wilson PW, et al. Association between adherence to the Mediterranean diet and oxidative stress. *Am J Clin Nutr.* 2008 Nov;88(5):1364–70.

524. Gaskins AJ, Rovner AJ, Mumford SL, Yeung E, Browne RW, Trevisan M, et al. Adherence to a Mediterranean diet and plasma concentrations of lipid peroxidation in premenopausal women. *Am J Clin Nutr.* 2010 Dec;92(6):1461–7.

525. Konstantinidou V, Covas M-I, Muñoz-Aguayo D, Khymenets O, de la Torre R, Saez G, et al. In vivo nutrigenomic effects of virgin olive oil polyphenols within the frame of the Mediterranean diet: a randomized controlled trial. *FASEB J.* 2010 Jul;24(7):2546–57.

526. Giugliano D, Esposito K. Mediterranean diet and metabolic diseases. *Curr Opin Lipidol.* 2008 Feb;19(1):63–8.

527. Panagiotakos DB, Dimakopoulou K, Katsouyanni K, Bellander T, Grau M, Koenig W, et al. Mediterranean diet and inflammatory response in myocardial infarction survivors. *Int J Epidemiol.* 2009 Jun;38(3):856–66.

528. Gu Y, Luchsinger JA, Stern Y, Scarmeas N. Mediterranean diet, inflammatory and metabolic biomarkers, and risk of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2010;22(2):483–92.

529. Nordmann AJ, Suter-Zimmermann K, Bucher HC, Shai I, Tuttle KR, Estruch R, et al. Meta-analysis comparing Mediterranean to low-fat diets for modification of cardiovascular risk factors. *Am J Med.* 2011 Sep;124(9):841–851.e2.

530. Gaimard M, Libali B. Vieillesse et conditions de vie des personnes âgées en République du Congo. Actes du colloque international de Meknès [Internet]. Paris: Centre de Population et Développement; 2011. Available from: <http://www.ceped.org/cdrom/meknes/spipf46b.html?article6>

531. Ogunniyi A, Osuntokun BO. Determination of ages of elderly Nigerians through historical events: validation of Ajayi-Igun 1963 listing. *West Afr J Med.* 1993 Dec;12(4):189–90.

532. Paraíso MN, Houinato D, Guerchet M, Aguéh V, Nubukpo P, Preux P-M, et al. Validation of the use of historical events to estimate the age of subjects aged 65 years and over in Cotonou (Benin). *Neuroepidemiology.* 2010;35(1):12–6.

533. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 3rd ed. Washington, D.C; 1987.
534. Baiyewu O, Unverzagt FW, Lane KA, Gureje O, Ogunniyi A, Musick B, et al. The Stick Design test: a new measure of visuoconstructional ability. *J Int Neuropsychol Soc JINS*. 2005 Sep;11(5):598–605.
535. Hall KS, Gao S, Emsley CL, Ogunniyi AO, Morgan O, Hendrie HC. Community screening interview for dementia (CSI “D”); performance in five disparate study sites. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2000 Jun;15(6):521–31.
536. Copeland JRM, Kelleher MJ, Kellett JM, Gourlay AJ. A semi-structured clinical interview for the assessment of diagnosis and mental state in the elderly: the Geriatric Mental State Schedule. Part I: Development and reliability. *Psychol Med*. 1976;6:439–49.
537. Copeland JR, Dewey ME, Griffiths-Jones HM. A computerized psychiatric diagnostic system and case nomenclature for elderly subjects: GMS and AGE CAT. *Psychol Med*. 1986 Feb;16(1):89–99.
538. Chumlea WC, Guo SS, Wholihan K, Cockram D, Kuczmarski RJ, Johnson CL. Stature prediction equations for elderly non-Hispanic white, non-Hispanic black, and Mexican-American persons developed from NHANES III data. *J Am Diet Assoc*. 1998 Feb;98(2):137–42.
539. Lohman TG, Roche AF, Martorell R. Anthropometric Standardization Reference Manual. Human Kinetics Publishers; 1988. 184 p.
540. Tchernof A, Després J-P. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol Rev*. 2013 Jan;93(1):359–404.
541. Aboyans V, Criqui MH, Abraham P, Allison MA, Creager MA, Diehm C, et al. Measurement and interpretation of the ankle-brachial index: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2012 Dec 11;126(24):2890–909.
542. Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RL. A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. 1982 Jun;140:566–72.
543. Grober E, Buschke H, Crystal H, Bang S, Dresner R. Screening for dementia by memory testing. *Neurology*. 1988 Jun;38(6):900–3.
544. Isaacs B, Kennie AT. The Set test as an aid to the detection of dementia in old people. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. 1973 Oct;123(575):467–70.
545. Zazzo R. Test des deux barrages. *Actualités Pédagogiques et Psychologiques*. Neuchâtel, Delachaux & Niestlé. 1974;7.
546. Hyler S. Personality Questionnaire (PDQ-4 +). New York: New York State Psychiatric Institute; 1994.
547. Bouvard M. Questionnaires et échelles d’évaluation de la personnalité. 3ème ed. Paris: Masson; 2002. 329 p.
548. Fossati A, Maffei C, Bagnato M, Donati D, Donini M, Fiorilli M, et al. Brief communication: criterion validity of the Personality Diagnostic Questionnaire-4+ (PDQ-4+) in a mixed psychiatric sample. *J Personal Disord*. 1998;12(2):172–8.
549. Yang J, McCrae RR, Costa PT, Yao S, Dai X, Cai T, et al. The cross-cultural generalizability of Axis-II constructs: an evaluation of two personality disorder assessment instruments in the People’s Republic of China. *J Personal Disord*. 2000;14(3):249–63.
550. Wilberg T, Dammen T, Friis S. Comparing Personality Diagnostic questionnaire-4+ with Longitudinal,

Expert, All Data (LEAD) standard diagnoses in a sample with a high prevalence of axis I and axis II disorders. *Compr Psychiatry*. 2000 Aug;41(4):295–302.

551. Davison S, Leese M, Taylor PJ. Examination of the screening properties of the personality diagnostic questionnaire 4+ (PDQ-4+) in a prison population. *J Personal Disord*. 2001 Apr;15(2):180–94.

552. Bouvard M, Vuachet M, Marchand C. Examination of the screening properties of the personality diagnostic questionnaire-4+ (PDQ-4+) in a non-clinical sample. *Clin Neuropsychiatry*. 2011;8(2):151–8.

553. Bouvard M. *Questionnaires et échelles d'évaluation de la personnalité*. Elsevier Masson; 2009.

554. Frisancho AR. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. *Am J Clin Nutr*. 1981 Nov;34(11):2540–5.

555. World Health Organisation. A global brief on hypertension. Silent killer, global public health crisis. WHO/DCO/WHO/2013.2. 2013.

556. World Health Organization. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia : report of a WHO/IDF consultation. 2006.

557. World Health Organization. Global recommendations on physical activity for health. 2010 p. 58.

558. Guerchet M, Aboyans V, Nubukpo P, Lacroix P, Clément J-P, Preux P-M. Ankle-brachial index as a marker of cognitive impairment and dementia in general population. A systematic review. *Atherosclerosis*. 2011 Jun;216(2):251–7.

559. Quas JA, Bauer A, Boyce WT. Physiological Reactivity, Social Support, and Memory in Early Childhood. *Child Dev*. 2004;75(3):797–814.

560. Crooks VC, Lubben J, Petitti DB, Little D, Chiu V. Social network, cognitive function, and dementia incidence among elderly women. *Am J Public Health*. 2008 Jul;98(7):1221–7.

561. Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, Rabins PV, et al. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol*. 2001 Dec;58(12):1985–92.

562. Cloninger CR. A systematic method for clinical description and classification of personality variants. A proposal. *Arch Gen Psychiatry*. 1987 Jun;44(6):573–88.

563. Kessing LV. Depression and the risk for dementia. *Curr Opin Psychiatry*. 2012 Nov;25(6):457–61.

564. Olazarán J, Trincado R, Bermejo-Pareja F. Cumulative effect of depression on dementia risk. *Int J Alzheimers Dis*. 2013;2013:457175.

565. Grant BF, Hasin DS, Stinson FS, Dawson DA, Chou SP, Ruan WJ, et al. Prevalence, correlates, and disability of personality disorders in the United States: results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *J Clin Psychiatry*. 2004 Jul;65(7):948–58.

566. Oltmanns TF, Balsis S. Personality disorders in later life: questions about the measurement, course, and impact of disorders. *Annu Rev Clin Psychol*. 2011;7:321–49.

567. De Reus RJM, van den Berg JF, Emmelkamp PMG. Personality diagnostic questionnaire 4+ is not useful as a screener in clinical practice. *Clin Psychol Psychother*. 2013 Feb;20(1):49–54.

568. Rossier J, Ouedraogo A, Dahourou D, Verardi S, de Stadelhofen FM. Personality and personality disorders in urban and rural Africa: results from a field trial in burkina faso. *Front Psychol*. 2013 Mar 11;4:79.

569. Chen Y, Nettles ME, Chen S-W. Rethinking dependent personality disorder: comparing different

human relatedness in cultural contexts. *J Nerv Ment Dis.* 2009 Nov;197(11):793–800.

570. Disney KL. Dependent personality disorder: A critical review. *Clin Psychol Rev.* 2013 Dec;33(8):1184–96.

571. Orsitto G. Different components of nutritional status in older inpatients with cognitive impairment. *J Nutr Health Aging.* 2012 May;16(5):468–71.

572. Gustafson DR, Bäckman K, Joas E, Waern M, Östling S, Guo X, et al. 37 years of body mass index and dementia: observations from the prospective population study of women in Gothenburg, Sweden. *J Alzheimers Dis.* 2012 Jan;28(1):163–71.

573. Burns JM, Johnson DK, Watts A, Swerdlow RH, Brooks WM. Reduced lean mass in early Alzheimer disease and its association with brain atrophy. *Arch Neurol.* 2010 Apr;67(4):428–33.

574. Abellan van Kan G, Cesari M, Gillette-Guyonnet S, Dupuy C, Nourhashemi F, Schott A-M, et al. Sarcopenia and cognitive impairment in elderly women: results from the EPIDOS cohort. *Age Ageing.* 2013 Mar;42(2):196–202.

575. Wirth R, Bauer JM, Sieber CC. Cognitive function, body weight and body composition in geriatric patients. *Z Für Gerontol Geriatr.* 2007 Feb;40(1):13–20.

576. Inelmen EM, Sergi G, Coin A, Girardi A, Manzato E. An open-ended question: Alzheimer's disease and involuntary weight loss: which comes first? *Aging Clin Exp Res.* 2010 Jun;22(3):192–7.

577. St-Onge M-P, Gallagher D. Body composition changes with aging: The cause or the result of alterations in metabolic rate and macronutrient oxidation? *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif.* 2010 Feb;26(2):152–5.

578. Faxén-Irving G, Basun H, Cederholm T. Nutritional and cognitive relationships and long-term mortality in patients with various dementia disorders. *Age Ageing.* 2005 Mar;34(2):136–41.

579. Ensrud KE, Ewing SK, Taylor BC, Fink HA, Cawthon PM, Stone KL, et al. Comparison of 2 frailty indexes for prediction of falls, disability, fractures, and death in older women. *Arch Intern Med.* 2008 Feb 25;168(4):382–9.

580. U.S. Department of Agriculture, Agricultural Research Service. USDA National Nutrient Database for Standard Reference, Release 26. [Internet]. Nutrient Data Laboratory Home Page; 2013 [cited 2014 Mar 17]. Available from: <http://www.ars.usda.gov/ba/bhnrc/ndl>

581. Younis YM, Ghirmay S, al-Shihry SS. African Cucurbita pepo L.: properties of seed and variability in fatty acid composition of seed oil. *Phytochemistry.* 2000 May;54(1):71–5.

582. Panza F, Frisardi V, Seripa D, Logroscino G, Santamato A, Imbimbo BP, et al. Alcohol consumption in mild cognitive impairment and dementia: harmful or neuroprotective? *Int J Geriatr Psychiatry.* 2012 Dec;27(12):1218–38.

583. Guerchet M, Aboyans V, Mbelesso P, Mouanga AM, Salazar J, Bandzouzi B, et al. Epidemiology of peripheral artery disease in elder general population of two cities of Central Africa: Bangui and Brazzaville. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2012 Aug;44(2):164–9.

584. 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 Nov;12(3):189–98.

585. Steis MR, Schrauf RW. A review of translations and adaptations of the Mini-Mental State Examination in languages other than English and Spanish. *Res Gerontol Nurs.* 2009 Jul;2(3):214–24.

586. Scazufca M, Almeida OP, Vallada HP, Tasse WA, Menezes PR. Limitations of the Mini-Mental State Examination for screening dementia in a community with low socioeconomic status: results from the Sao Paulo Ageing & Health Study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2009 Feb;259(1):8–15.
587. Guerchet M. Démences en Afrique Subsaharienne: outils, prévalence et facteurs de risque. Université de Limoges; 2010.
588. Prince M. Methodological issues for population-based research into dementia in developing countries. A position paper from the 10/66 Dementia Research Group. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2000 Jan;15(1):21–30.
589. Llibre Rodriguez JJ, Ferri CP, Acosta D, Guerra M, Huang Y, Jacob KS, et al. Prevalence of dementia in Latin America, India, and China: a population-based cross-sectional survey. *Lancet*. 2008 Aug 9;372(9637):464–74.
590. Paddick S-M, Longdon AR, Kisoli A, Dotchin C, Gray WK, Dewhurst F, et al. Dementia prevalence estimates in sub-Saharan Africa: comparison of two diagnostic criteria. *Glob Health Action*. 2013;6:19646.
591. Sosa AL, Albanese E, Stephan BCM, Dewey M, Acosta D, Ferri CP, et al. Prevalence, distribution, and impact of mild cognitive impairment in Latin America, China, and India: a 10/66 population-based study. *PLoS Med*. 2012 Feb;9(2):e1001170.
592. Yaffe K, Vittinghoff E, Lindquist K, Barnes D, Covinsky KE, Neylan T, et al. Post-Traumatic Stress Disorder and Risk of Dementia among U.S. Veterans. *Arch Gen Psychiatry*. 2010 Jun;67(6):608–13.
593. Sperling W, Kreil SK, Biermann T. Posttraumatic stress disorder and dementia in Holocaust survivors. *J Nerv Ment Dis*. 2011 Mar;199(3):196–8.

Annexes

Annexe 1. Liste des communications liées à la recherche

Articles

1. Guerchet M., Mbelesso P., B. Ndamba-Bandzouzi, S. Pilleron, I. Désormais, P. Lacroix, V. Aboyans, P. Jésus, J-C. Desport, A. E. Tchalla, B. Marin, J-C. Lambert, J-P. Clément, J-F Dartigues, P-M. Preux and for the EPIDEMCA group. Epidemiology of dementia in Central Africa (EPIDEMCA) : protocol for a multicentre population-based study in rural and urban areas of the Central African Republic and the Republic of Congo. SpringerPlus 2014, 3 :338
2. S. Pilleron, J-P. Clément, B. Ndamba-Bandzouzi, P. Mbelesso, J-F. Dartigues, P-M. Preux, M. Guerchet, for the EPIDEMCA group. Is dependent personality disorder associated with mild cognitive impairment and dementia in Central Africa ? A result from the EPIDEMCA program. Int Psychogeriatr. 2014 Sep 1:1-10. [Epub ahead of print]
3. S. Pilleron, J-C. Desport, P. Jésus, P. Mbelesso, B. Ndamba-Bandzouzi, J-F. Dartigues, J-P. Clément, P-M. Preux, M. Guerchet. Diet, alcohol consumption and cognitive disorders in Central Africa : a study from the EPIDEMCA program. *Journal of Nutrition, Health and Aging. (in press)*
4. S. Pilleron, M. Guerchet, B. Ndamba-Bandzouzi, P. Mbelesso, J-F. Dartigues, P-M. Preux, J-P. Clément, for the EPIDEMCA group. Association between stressful life events and cognitive disorders in Central Africa : A result from the EPIDEMCA study. *En révision à Neuroepidemiology.*
5. S. Pilleron, P. Jésus, J-C. Desport, P. Mbelesso, B. Ndamba-Bandzouzi, J-P. Clément, J-F. Dartigues, P-M. Preux, M. Guerchet, and the EPIDEMCA group. Association between undernutrition and cognitive disorders in elderly people in Central Africa. *En révision au British Journal of Nutrition.*

Communications orales

1. Maëlen Guerchet, Bébène Ndamba-Bandzouzi, Pascal Mbelesso, Sophie Pilleron, Jean-Pierre Clément, Jean-François Dartigues, Pierre-Marie Preux. Comparison of rural and urban dementia prevalences in two countries of Central Africa: the EPIDEMCA study. 25th Alzheimer's Association International Conference, Boston (USA), 13-18 juillet 2013.
2. Sophie Pilleron, Jean-Pierre Clément, Bébène Bandzouzi, Pascal Mbelesso, Maëlen Guerchet, Pierre-Marie Preux. Trouble de la personnalité dépendante et troubles cognitifs en Afrique Centrale : un résultat du programme EPIDEMCA. 29^{ème} Congrès de la Société de Psychogériatrie de Langue Française, Limoges (France), 11-13 septembre 2013.

3. Maëlen Guerchet, Bébène Ndamba-Bandzouzi, Pascal Mbelesso, Sophie Pilleron, Jean-Pierre Clément, Jean-François Dartigues, Pierre-Marie Preux. Prevalence of dementia in two countries of Central Africa: comparison of rural and urban areas in the EPIDEMCA study. 3rd International Congress of Neurology and Epidemiology, Abu Dhabi (Émirats Arabes Unis), 21-23 novembre 2013.
4. Sophie Pilleron, Maëlen Guerchet, Bébène Bandzouzi, Pascal Mbelesso, Pierre-Marie Preux, Jean-Pierre Clément. Facteurs psychosociaux des troubles cognitifs en Afrique Centrale : le programme EPIDEMCA. Journées de Neurologie de Langue Française 2014, Strasbourg (France), 1-4 avril 2014. (Conférence invitée)
5. Bébène Ndamba-Bandzouzi, Pascal Mbelesso, Maëlen Guerchet, Sophie Pilleron, Jean-Pierre Clément, Jean-François Dartigues, Pierre-Marie Preux pour le groupe EPIDEMCA. Programme EPIDEMCA- Démences en Afrique Centrale : existe-t-il une différence entre milieu rural et urbain ? 21^{ème} Congrès de la Pan African Association of Neurological Sciences, Grand-Bassam (Côte d'Ivoire), 23-25 Avril 2014.
6. Maëlen Guerchet, Pascal Mbelesso, Bébène Ndamba-Bandzouzi, Sophie Pilleron, Jean-Pierre Clément, Jean-François Dartigues, Pierre-Marie Preux and the EPIDEMCA group. Dementia in two countries of Central Africa: prevalences and associated factors in the EPIDEMCA study. 29th International Conference of Alzheimer's Disease International, San Juan (Puerto-Rico), 1-4 Mai 2014.
7. Sophie Pilleron, Pierre Jésus, Jean-Claude Desport, Bébène Ndamba-Bandzouzi, Pascal Mbelesso, Jean-Pierre Clément, Jean-François Dartigues, Pierre-Marie Preux, Maëlen Guerchet. Quelle association entre la consommation alimentaire et les troubles cognitifs chez la personne âgée en Afrique Centrale ? A partir des données du programme EPIDEMCA. 12^{ème} Réunion francophone sur la maladie d'Alzheimer, Montpellier (France), 11-13 juin 2014.
8. Sophie Pilleron, Pierre Jésus, Jean-Claude Desport, Pascal Mbelesso, Bébène Ndamba-Bandzouzi, Jean-François Dartigues, Jean-Pierre Clément, Pierre-Marie Preux, Maëlen Guerchet. La consommation alimentaire est-elle associée aux troubles cognitifs de la personne âgée en Afrique Centrale ? À partir des données du programme EPIDEMCA. Journée scientifique du GEIST 2014, Limoges (France), 5 septembre 2014.
9. Sophie Pilleron, Maëlen Guerchet, Pascal Mbelesso, Jean-François Dartigues, Pierre-Marie Preux, Jean-Pierre Clément. Le trouble de la personnalité dépendante est-il associé aux troubles cognitifs ? À partir des données du programme EPIDEMCA. VI^{ème} Congrès International d'Epidémiologie-ADEL-EPITER, Nice (France), 10-12 septembre 2014.
10. Sophie Pilleron, Pierre Jésus, Jean-Claude Desport, Pascal Mbelesso, Pierre-Marie Preux, Maëlen Guerchet. La consommation alimentaire est-elle associée aux troubles cognitifs de la personne âgée en Afrique Centrale ? À partir des données du programme EPIDEMCA. VI^{ème} Congrès International d'Epidémiologie-ADEL-EPITER, Nice (France), 10-12 septembre 2014.

Communications affichées

1. Maëlen Guérchet, Pascal Mbelesso, Bébène Ndamba-Bandzouzi, Sophie Pilleron, Jean-Pierre Clément, Jean-François Dartigues, Pierre-Marie Preux. Comparison of rural and urban dementia prevalences in two countries of Central Africa: the EPIDEMCA study. XXIth World Congress of Neurology, Vienne (Autriche), 21-26 septembre 2013. (Meilleur poster)
2. Maëlen Guérchet, Sophie Pilleron, Pierre Jésus, Jean-Claude Desport, Bébène Bandzouzi, Pascal Mbelesso, Jean-Pierre Clément. Statut nutritionnel et troubles cognitifs en Afrique Centrale : un résultat du programme EPIDEMCA. Journées de Neurologie de Langue Française 2014, Strasbourg (France), 1-4 avril 2014.
3. Sophie Pilleron, Pierre Jésus, Jean-Claude Desport, Bébène Bandzouzi, Pascal Mbelesso, Pierre-Marie Preux. Consommation alimentaire et troubles cognitifs en Afrique Centrale : un résultat du programme EPIDEMCA. Journées de Neurologie de Langue Française 2014, Strasbourg (France), 1-4 avril 2014.
4. Sophie Pilleron, Jean-Pierre Clément, Bébène Ndamba-Bandzouzi, Pascal Mbelesso, Jean-François Dartigues, Pierre-Marie Preux, Maëlen Guérchet. Existe-t-il un lien entre le trouble de la personnalité dépendante et les troubles cognitifs ? À partir des données du programme EPIDEMCA. 12^{ème} Réunion francophone sur la maladie d'Alzheimer, Montpellier (France), 11-13 juin 2014.
5. Sophie Pilleron, Maëlen Guérchet, Bébène Ndamba-Bandzouzi, Pascal Mbelesso, Jean-François Dartigues, Pierre-Marie Preux, Jean-Pierre Clément. Quelle association entre les événements de vie stressants et les troubles cognitifs en Afrique Centrale ? Un résultat du programme EPIDEMCA. Journée scientifique du GEIST 2014, Limoges (France), 5 septembre 2014.
6. Sophie Pilleron, Jean-Claude Desport, Pierre Jésus, Pascal Mbelesso, Bébène Ndamba-Bandzouzi, Jean-François Dartigues, Jean-Pierre Clément, Pierre-Marie Preux, Maëlen Guérchet. Is dietary and alcohol consumption associated with cognitive disorders in Central Africa? A study from the EPIDEMCA program. British Society for Population Studies' conference 2014, Winchester (Grande-Bretagne), 8-10 septembre 2014.
7. Sophie Pilleron, Jean-Claude Desport, Bébène Ndamba-Bandzouzi, Pierre-Marie Preux, Maëlen Guérchet, Jean-Pierre Clément. Association entre les troubles cognitifs et la dénutrition d'une part et les événements de vie stressants d'autre part en Afrique Centrale : des résultats du programme EPIDEMCA. VI^{ème} Congrès International d'Epidémiologie-ADEL-EPITER, Nice (France), 10-12 septembre 2014.
8. Sophie Pilleron, Jean-Pierre Clément, Bébène Ndamba-Bandzouzi, Pascal Mbelesso, Jean-François Dartigues, Pierre-Marie Preux, Maëlen Guérchet. Association between dependent personality disorder and cognitive disorders in Central Africa: a result from the EPIDEMCA program. 16th World Congress of Psychiatry, Madrid (Espagne), 14-18 septembre 2014.

9. Pierre Jésus, Sophie Pilleron, Maëleonn Guerchet, Bébène Ndamba-Bandzouzi, Pascal Mbelesso, Philippe Fayemendy, Pierre Marie Preux, Jean Claude Desport. Validité d'équations prédictives de mesure de la taille dans une population de 1754 personnes âgées d'Afrique Centrale : étude EPIDEMCA. JFN 2014, Bruxelles (Belgique), 10-12 décembre 2014.

Annexe 2. Questionnaire utilisé lors de la phase de dépistage

ANR - EPIDEMCA

Version Fev. 2012 pour le Congo

IDENTIFICATION

{Nom}	NOM	<A	>	{Prenom}	<A	>	
{TEL}	Numero de téléphone						#####
{ADRESSE}							
{DATENQ}	automatique						<Today-dmy>
{MAISON}	IDENTIFIANT MAISON						###
{PARTICID}	IDENTIFIANT SUJET						##
{INTERID}	IDENTIFIANT INVESTIGATEUR						##
{HOUSEID}	automatique						
{LIEU}	LIEU ENTRETIEN						#
	Domicile du sujet		1				
	Domicile d'un proche		2				
	Autre		3				
{OTHPL}	Si autre, précisez _____						
{SEXE}	SEXE (1- Homme ; 2- Femme)						#
{DDN}	DATE DE NAISSANCE						<dd/mm/yyyy>
	(obtenu auprès d'un proche ou d'une source indépendante si possible)						
{AGE}	automatique						### ans
{AGESUJET}	Age donné par le sujet						## ans
{AGEINF}	Age donné par l'informant						## ans

ESTIMATION DE L'AGE

CODE 0 Non
1 Oui

EVENEMENT 1

EVENEMENT 2

{INDEP}	Vous rappelez-vous de l'indépendance de la RCA en 1960?						#
{SOUVIND}	Si oui, vous souvenez-vous de votre âge à cette date?						#
{AGESOUV1}	Si oui, âge :						## ans
{MAGE1}	Etiez-vous déjà marié?						#
{ENFINDEP}	Si oui, combien d'enfants aviez-vous à ce moment?						##
{AGEENF1}	Si enfant, quel était l'âge du 1er (ou du seul)?						## ans
{AGEINDEP}	Age estimé :						### ans

EVENEMENT 3

{BOKA}	Vous rappelez-vous du couronnement de Bokassa en 1977?						#
{SOUVCOUR}	Vous souvenez-vous de votre âge à cette date ?						#
{AGESOUV2}	Si oui, âge :						## ans
{MAGE2}	Etiez-vous déjà marié?						#
{ENFBOKA}	Si oui, combien d'enfants aviez-vous à ce moment?						##
{AGEENF2}	Si enfant, quel était l'âge du 1er (ou du seul)?						## ans
{AGEBOKA}	Age estimé :						### ans

Age estimé par un autre moyen

ans

COMMUNITY SCREENING INTERVIEW for DEMENTIA - SUJET

APPRENTISSAGE DE LA LISTE DES 10 MOTS

Je vais maintenant vous lire une liste de mots. Je vous demande de les écouter attentivement, car je vous demanderai de les répéter quand j'aurai fini. Les mots sont sur cette fiche. Lire les dix mots, avec une seconde de pause entre chaque. Noter les réponses correctes dans la grille suivante :

BEURRE
BRAS
LETTRE
REINE
BILLET
HERBE
COIN
CAILLOU
LIVRE
BATON

Premier essai

1. Dites-moi maintenant tous les mots dont vous vous souvenez.

Investigateur - Noter le nombre total de réponses correctes {LEARN1} ##

Deuxième essai

Merci. Maintenant je vais vous lire les mots une nouvelle fois. De nouveau, écoutez attentivement, car je vous demanderai de les répéter quand j'aurai fini. Lire les dix mots, avec une seconde de pause entre chaque.

2. Dites-moi maintenant tous les mots dont vous vous souvenez.

Investigateur - Noter le nombre total de réponses correctes {LEARN2} ##

Troisième essai

Merci. Maintenant, je vais vous lire les mots une dernière fois. A nouveau, écoutez attentivement, car je vous demanderai de les répéter quand j'aurai fini.

Investigateur - Lire les dix mots, avec une seconde de pause entre chaque.

3. Dites-moi maintenant tous les mots dont vous vous souvenez.

Investigateur - Noter le nombre total de réponses correctes {LEARN3} ##

4. JE SOUHAITERAI VOUS DEMANDER DE RETENIR MON NOM. MON NOM EST xxxxxxxxxx. POUVEZ-VOUS LE REPETER ?

Ne peut le répéter	0
Répète correctement le nom	1
{NAME}	#

NOUS ALLONS COMMENCER PAR NOMMER LES CHOSES. JE VAIS VOUS MONTRER QUELQUE CHOSE, ET JE VOUS DEMANDERAI DE ME DIRE LE NOM DE CET OBJET / DE CETTE CHOSE. PAR EXEMPLE :

5. (Investigateur montre un crayon)

Comment s'appelle ceci?

Incorrecte	0
Correcte	1
{PENCIL}	#

6. (L'Investigateur montre sa montre)

Comment s'appelle cela?

Incorrecte	0
Correcte	1
{WATCH}	#

7. (L'Investigateur tapote sa chaise)

Et ceci?

Incorrecte	0
Correcte	1
{CHAIR}	#

8. (L'Investigateur montre ses chaussures [ou ses chaussettes s'il a laissé ses chaussures à l'extérieur])

Et cela?

Incorrecte	0
Correcte	1
{SHOES}	#

9. (L'Investigateur montre les jointures des doigts)

Comment appelle-t-on ceci?

Incorrecte	0
Correcte	1
{KNUCKLE}	#

10. (L'Investigateur montre son coude)

Comment appelle-t-on cela?

Incorrecte	0
Correcte	1
{ELBOW}	#

11. (L'Investigateur montre son épaule)

Comment appelle-t-on ceci?

Incorrecte	0
Correcte	1
{SHOULDER}	#

JE VOUS AI DEMANDE DE NOMMER LES OBJETS QUE JE VOUS MONTRAIS. MAINTENANT JE VAIS VOUS DONNER LE NOM DE QUELQUE CHOSE QUE J'AIMERAIS QUE VOUS ME DEVRIVIEZ. PAR EXEMPLE :

12. Qu'est ce qu'un pont?

Incorrecte	0
Correcte*	1

*Réponses correctes: Franchir, traverser une rivière, un bras de mer etc.

{BRIDGE}	#
----------	---

13. Que faites vous avec un marteau?

Incorrecte	0
Correcte*	1

*Réponses correctes: Planter un clou dans quelque chose

{HAMMER}	#
----------	---

14. Que font les gens dans une église/un temple/une mosquée/une synagogue (selon le contexte) ?

Incorrecte	0
Correcte*	1

*Réponses correctes: prier, se marier...

{PRAY}	#
--------	---

15. Où se rend-t-on pour acheter des médicaments ?

Incorrecte	0
Correcte*	1

*Réponses correctes: pharmacie, droguerie etc. (selon contexte local).

{CHEMIST}	#
-----------	---

16. MAINTENANT, J'AIMERAI VOUS DEMANDER DE REPETER CE QUE JE DIS.

(Un seul énoncé est autorisé ! L'investigateur doit donc lire la phrase lentement et de manière claire, en articulant correctement)

"Pas de SI, de ET, de MAIS"

Incorrecte	0
Correcte	1

(seulement si phrase exacte)

{REPEAT}	#
----------	---

APRENTISSAGE DES DIX MOTS - Rappel différé

Vous souvenez-vous que je vous aies lu une liste de mots inscrits sur une fiche?
De combien de mots vous souvenez vous maintenant? Pouvez-vous me dire tous les mots dont vous vous rappelez?

Investigateur - Marquer le nombre de réponses correctes

BEURRE
BRAS
LETTRE
REINE
BILLET
HERBE
COIN
CAILLOU
LIVRE
BATON

17. Noter le nombre total de réponses correctes dont il/elle se rappelle.

{RECALL} ##

18. Vous rappelez-vous de mon nom? Lequel est-ce?

Incorrecte 0
Correcte 1
(Admettez les erreurs mineures)
{NRECALL} #

19. Maintenant, nous allons faire quelque chose un petit peu différent. Je vais nommer une catégorie, et je souhaiterais que vous me donniez aussi vite que possible le maximum d'objets se rapportant à cette catégorie.

Par exemple, si je dis 'vêtements', vous pourriez répondre chemise, cravate, chapeau. Pourriez-vous citer d'autres vêtements?

Attendre que le sujet dise deux réponses. Si les réponses sont correctes, le confirmer et débiter le test.

Si les réponses sont inappropriées ou incorrectes, corriger et répéter les instructions.

S'il apparaît évident que le sujet ne comprend toujours pas les instructions, terminez ici la tâche et expliquer pourquoi.

Après vous être assuré que le sujet comprend la consigne et a donné deux noms de vêtements, dire:

C'est bien. Je souhaiterais que vous me donniez des noms se rapportant à une autre catégorie: 'animaux'. Je souhaite que vous évoquiez le plus d'animaux différents possibles. Pensez à toutes les sortes d'animaux différents dans l'air, dans l'eau, sur la terre, dans la forêt. Maintenant, je souhaite que vous me disiez le plus de noms d'animaux différents possibles. Vous avez une minute. Etes-vous prêt(e)? Allez-y.

Autoriser une minute exactement.

Si le sujet s'arrête avant, l'encourager à trouver des noms supplémentaires.

S'il reste silencieux plus de 15 secondes, répéter l'instruction de base (Je souhaite que vous me disiez le nom de tous les animaux auquel vous pensez).

Ne pas dépasser le temps même si l'instruction doit être répétée.

(Le score est la somme des noms d'animaux acceptables. Tout membre du règne animal réel ou mythique est accepté, sauf les répétitions et les noms propres. En particulier toutes les réponses suivantes sont acceptées: nom d'espèce et chacune des races au sein de l'espèce, nom des mâles, femelles, jeunes animaux au sein de l'espèce)

19. Le nombre d'animaux cités en une minute {ANIMALS} ##

20. Maintenant, je vais vous dire trois mots, et je voudrais que vous les répétiez après moi

Bateau
Maison
Poisson

Investigateur - Marquer un point pour chaque réponse correcte à la première tentative.

20.1 Score au premier essai
Nombre de mots remémorés 0
 1
 2
 3
{WORDIMM} #

Puis répéter les trois mots, jusqu'à six fois, jusqu'à ce que le sujet les ait mémorisés correctement

20.2 Notez le nombre d'essais jusqu'à ce qu'il répète correctement {TRIALNO} ##

Très bien. Maintenant, essayez de vous remémorer ces mots car je vous les redemanderai tout à l'heure.

21. Dans quelle ville/village/localité sommes-nous ici (selon les circonstances) ?
Incorrecte 0
Correcte 1
{TOWN} #

22. Quelle est le nom du maire/du chef du village (selon les circonstances) ?
Incorrecte 0
Correcte 1
{CHIEF} #

23. Quels sont les noms des deux principales avenues/rues près d'ici?
Ou si inapproprié/plus approprié, quel est le nom de la rivière/du fleuve qui passe près d'ici?
Incorrecte 0
Correcte 1
{STREET} #

24. Ou est le marché/le supermarché le plus proche?
Incorrecte 0
Correcte 1
{STORE} #

25. Quelle est votre adresse?
Ou si inapproprié, qui habite juste à côté de chez vous?
Incorrecte 0
Correcte 1
{ADDRESS} #

26. Vous souvenez vous des trois mots que je vous ai dit il y a quelques minutes ?
Nombre de mots remémorés 0
 1
 2
 3
{WORDDEL} #

27. Mémoire à long terme

Le point clé est de donner une date et un événement et demander l'identité d'une personne célèbre impliquée. L'événement devrait être tellement connu qu'aucune personne non démente ne donnerait une réponse fausse.

Quel est le nom du président qui a mené le pays à l'indépendance en 1960?

Incorrecte	0
Correcte	1
{LONGMEM}	#

Maintenant, je souhaiterais vous poser quelques questions relatives à la date d'aujourd'hui.

28. Quel mois sommes-nous actuellement ?

Incorrecte	0
Correcte	1
{MONTH}	#

29. Quel est le jour de la semaine ?

Incorrecte	0
Correcte	1
{DAY}	#

30. En quelle année sommes-nous ?

Incorrecte	0
Correcte	1
(1 erreur d'une année est tolérée)	
{YEAR}	#

31. Quelle est la saison actuellement ?

Incorrecte	0
Correcte	1

(Sèche ou Humide sont les réponses appropriées dans les pays tropicaux)

{SEASON}	#
----------	---

Je vais maintenant vous demander de faire certaines choses. Ecoutez bien attentivement car je ne les dirai qu'une seule fois

(Investigateur -, donner les instructions en une fois, et non pas "pas à pas")

32. Pouvez-vous hocher la tête ?

Incorrecte	0
Correcte	1
{NOD}	#

33. Pouvez-vous montrer d'abord la fenêtre puis la porte ?

Incorrecte	0
Correcte	1
{POINT}	#

34. Je vais vous donner une feuille de papier.

Quand je vous la présenterai, pourrez-vous la prendre de la main droite, la plier en deux et la poser sur vos genoux ?

Marquer un point pour chaque séquence correcte

Complètement Incorrect	0
Prend avec la main droite	1
Plie en deux	1
Pose sur ses genoux	1
(maximum score = 3)	
{PAPER}	#

35. MAINTENANT, J'AIMERAIS QUE VOUS REGARDIEZ CES DESSINS QUE JE FAIS AU SOL AVEC LES ALLUMETTES ET QUE VOUS LES REPRODUISIEZ A L'IDENTIQUE.



35.1 Score pour le carré

Incorrecte 0

Correcte 1

*** Marquer un si le carré est réalisé, attention aux angles ***

{CIRCLE} #

35.2 Score pour les parallèles

Incorrecte 0

Correcte 1

*** Marquer un si l'orientation des droites est respectée ***

{PENTAG} #

36. Maintenant, je vais vous raconter une histoire et je vais vous demander de me répéter tout ce dont vous pourrez vous souvenir. Je souhaite que vous écoutiez très attentivement car je souhaite que vous puissiez me redire toute l'histoire avec le maximum de détails possibles.

"Trois enfants étaient tout seuls à la maison et la maison a pris feu.

Un homme courageux a réussi à grimper par une fenêtre à l'arrière de la maison, et a pu les faire sortir sain et sauf.

En dehors de quelques brûlures et coupures mineures, tous se portent bien".

Maintenant je souhaite que vous me racontiez à nouveau l'histoire, avec le plus de détails possibles

Investigateur - notez un point pour chaque séquence remémorée correctement/

3 enfants 1

maison en feu 1

homme courageux grimpe 1

enfants sauvés 1

blessures mineures 1

tout le monde va bien 1

Score maximum = 6

Rappel de l'histoire - nombre total d'items remémoré

{STORY} #

GERIATRIC MENTAL STATE B3

INTRODUCTION

NOUS NOUS INTERESSONS AUX TYPES DE PROBLEMES QUE LES GENS PEUVENT RENCONTRER, ET PLUS PARTICULIEREMENT A LA FACON DONT VOUS VOUS ETES SENTIS DURANT LES DERNIERS MOIS. IL S'AGIT SIMPLEMENT D'UNE ETUDE DES PROBLEMES QUE CERTAINES PERSONNES PEUVENT EVENTUELLEMENT RENCONTRER. ACCEPTERIEZ-VOUS QUE JE VOUS POSE QUELQUES QUESTIONS ?

Si oui : SI CERTAINES QUESTIONS VOUS PARAISSENT DEPLACEES OU ETRANGES, NE VOUS INQUIETEZ PAS, ELLES NE VOUS CONCERNENT PROBABLEMENT PAS, MAIS NOUS DEVONS POSER LES MEMES QUESTIONS A TOUT LE MONDE.

Attendre jusqu'à ce que le patient soit installé et attende votre première question.

S1. ORIENTATION

Pour cette section, se référer rigoureusement à l'intitulé des questions et aux instructions. Si le sujet ne peut pas répondre ou donner une réponse appropriée (correcte ou incorrecte), la question peut être répétée jusqu'à trois reprises. Si le sujet change spontanément sa réponse, coter alors selon la nouvelle formulation de la réponse. Si le sujet répond "je ne sais pas", l'investigateur peut demander une fois : "POUVEZ VOUS ESSAYER DE VOUS SOUVENIR ?"

1. JE SOUHAITERAIS TOUT D'ABORD VOUS DEMANDER DE RETENIR MON NOM.

MON NOM EST xxxxxxxxxxxxxxxx . POURRIEZ VOUS LE REPETER?

1.1 Renouveler jusqu'à obtenir une répétition correcte.
{q11} #

Le sujet ne peut pas répéter correctement le nom de l'investigateur, même après 3 répétitions. Des petites erreurs de prononciation sont acceptées.

2. POURRIEZ VOUS ME DIRE VOTRE NOM ET VOTRE PRENOM ?

2.1 Le sujet ne peut pas dire correctement son nom et son prénom {q21} #

3. EN QUELLE ANNEE ETES VOUS NE(E) ?

3.1 Montre ou indique par des gestes qu'il(elle) ne sait pas {q31} #

3.2 Réponse incomplète, inappropriée ou pas de réponse {q32} #

4. QUEL AGE AVEZ VOUS?

4.1 Montre ou indique par des gestes qu'il(elle) ne peut pas répondre {q41} #

4.2 Réponse incomplète, inappropriée ou pas de réponse {q42} #

OBSERVATION

Existe-t-il une incohérence entre l'âge et la date de naissance

Non : 0

Oui : 1

{irdiscr} #

5. ÇA N'A PAS L'AIR DE FAIRE LE COMPTE QUAND JE FAIS LE CALCUL. POUVEZ VOUS M'AIDER?

5.1 Montre une certaine indécision à propos de sa date de naissance et de son âge.

{q51} #

5.2 Incohérence entre date de naissance et âge non corrigée par le patient.
(ignorez si erreur d'1 année)

{q52} #

5.3 Erreur de 2 ou 3 ans.

{q53} #

5.4 Erreur de plus de 3 ans

{q54} #

6. QUELLE EST LA DATE AUJOURD'HUI?
POURRIEZ VOUS ME DIRE QUEL JOUR DE LA SEMAINE NOUS SOMMES AUJOURD'HUI? (QUEL MOIS?
QUELLE ANNEE?):

7. COTER:

7.1 Erreur dans le jour de la semaine (1 = erreur d'1 jour; 2=erreur de plus de 1
jour) {q71} #
7.2 Erreur dans le mois (1 = erreur d'un mois; 2 = erreur de plus d'un mois, mais
autoriser par exemple Mars dans la première semaine d'Avril) {q72} #
7.3 Montre ou indique par des gestes qu'il(elle) ne connaît pas le mois {q73} #
7.4 Au moins une partie de la réponse incomplète, inappropriée ou pas de réponse
{q74} #
7.5 Erreur dans l'année (2 = erreur de plus de 1 an) {q75} #
7.6 Montre ou indique par des gestes qu'il(elle) ne connaît pas l'année {q76} #

OBSERVATION

L'entretien est-il réalisé au domicile du patient?

Non = 0

Oui = 1 {irhome} #

8. QUELLE EST L'ADRESSE DE L'ENDROIT OU NOUS NOUS TROUVONS ACTUELLEMENT ?

8.1 Donne un adresse incorrecte ou incomplète {q81} #
8.2 Montre ou indique par des gestes qu'il(elle) ne sait pas {q82} #
8.3 Réponse incomplète, inappropriée ou pas de réponse {q83} #

9. QUEL EST LE NOM DE L'ENDROIT OU NOUS NOUS TROUVONS ACTUELLEMENT?

OU EST IL SITUE ?

9.1 Montre ou indique par des gestes qu'il (elle) ne sait ni le nom ni l'adresse
{q91} #
9.2 Réponse incomplète, inappropriée ou pas de réponse {q92} #
9.3 Erreur dans le nom de l'endroit (nom partiel accepté) {q93} #

10. M'AVEZ VOUS DEJA RENCONTRE(E) AVANT AUJOURD'HUI?

Si hésitation: LA SEMAINE DERNIERE? (A QUELLES CIRCONSTANCES FAITES VOUS
ALLUSION?)

Si OUI: QUAND? OÙ? QU'ETAIS JE EN TRAIN DE FAIRE? COMMENT ETAIS JE
HABILLE? QU'AVONS-NOUS FAIT ENSEMBLE? QUE VOUS AI-JE DIT?

10.1 Donne une réponse positive et une explication simple, dans les limites du
possible, mais que l'investigateur sait fausse (par exemple: "Oui, vous m'avez
examiné(e) hier" alors que c'est inexacte) {q101} #

10.2 Confabulation. Le sujet peut être amené à donner une description d'événements
qui n'ont manifestement jamais pu se produire (mais sans manifestation délirante,
ni erreur d'identification).

Si positif, coder 1 à l'item précédent {q102} #

11. OBSERVATION

11.1 *Propos décousus, perd le fil de la phrase, ne peut compléter le propos
initialement envisagé au début de la phrase* {q111} #

S3.PREOCCUPATIONS, INQUIETUDES

12. QU'EST CE QUI VOUS FAIT SOUCI ACTUELLEMENT?

{q120} mentionne avoir des soucis #

Si aucune préoccupation : passer à la question 17

13. AVEZ VOUS DES SOUCIS D'ARGENT ? DES PROBLEMES FAMILIAUX ? DES SOUCIS A PROPOS
DE VOTRE SANTE OU A PROPOS DE LA SANTE DE QUELQU'UN ? A PROPOS D'AUTRE CHOSE ENCORE
?

16. Contenu des préoccupations

16.1 Soucis pour sa propre santé {q161} #
16.2 Soucis pour la santé d'une autre personne {q162} #
16.3 Soucis d'argent (y compris à propos de la retraite) {q163} #
16.4 Problèmes familiaux (autres que soucis de santé) {q164} #

14. VOUS FAITES VOUS BEAUCOUP DE SOUCI ?

- 14.1 Très préoccupé (par exemple par une ou deux chose) {q141} #
 14.2 Préoccupé par presque tout {q142} #
15. EST-CE QUE CES PREOCCUPATIONS VOUS DERANGENT BEAUCOUP? EST-CE DESAGREABLE ?
 (POUVEZ VOUS CHASSER CES PREOCCUPATIONS DE VOTRE ESPRIT ?)
 CES PREOCCUPATIONS REVIENNENT ELLES D'ELLES MEMES?
- 15.1 Préoccupations désagréables qui reviennent sans cesse ou ne peuvent pas être
 stoppées {q151} #
17. AVEZ VOUS DES ENFANTS? {q171} #
18. Y A T-IL QUELQUE-CHOSE QUI VOUS ENNUYE OU VOUS DERANGE DANS VOS RELATIONS AVEC
 VOS ENFANTS ACTUELLEMENT ? DE QUOI S'AGIT IL?
- 18.1 Préoccupé ou dérangé dans ses relations avec ses enfants {q181} #

S4. ANXIETE

Dans ces items, relever les perceptions subjectives de peur ou d'anxiété. Bien distinguer les préoccupations des soucis. Si le sujet a des symptômes d'anxiété généralisée évoquant des manifestations délirantes ou des croyances erronées, les coter ici.

19. EST-CE QU'IL VOUS ARRIVE D'AVOIR PARTICULIEREMENT PEUR? (D'ETRE TRES
 ANXIEUX(SE) ?) EST-CE QUE ÇA VOUS EST ARRIVE RECEMMENT? QU'EST-CE QUI A DECLENCHE
 CES SENSATIONS?
- 19.1 Craintes subjectives ou anxiété démesurées par rapport à la situation
 déclenchante (quand elle est présente), à l'origine des ces sensations {q191} #
20. AVEZ-VOUS EU DES ATTAQUES DE PEUR OU DE PANIQUE POUR LESQUELLES VOUS AVEZ DU
 FAIRE QUELQUE CHOSE POUR Y METTRE FIN ?
- 20.1 Episode d'anxiété que le sujet tente de contrôler, par exemple en quittant la
 pièce {q201} #

S5. DEPRESSION

21. VOUS ETES-VOUS SENTI PARTICULIEREMENT TRISTE (DEPRIME(E),MALHEUREUX (SE)
 RECEMMENT ? AVEZ VOUS EU LE SENTIMENT DE N'AVOIR PAS LE MORAL, D'AVOIR LE BLUES ?
- 21.1 Dépression de l'humeur {q211} #
22. VOUS EST-IL ARRIVE DE PLEURER ? QUAND ? A QUELLE FREQUENCE ?
- 22.1 A pleuré (1 = si déclare pleurer plusieurs fois par semaine ; 2 = si déclare
 pleurer quasiment tous les jours ou plus fréquemment) {q221} #
23. AVEZ-VOUS ENVIE DE PLEURER SANS VERSER DE LARMES? QUAND ? A QUELLE FREQUENCE ?
- 23.1 A eu envie de pleurer {q231} #
24. EST-CE QUE CETTE HUMEUR DEPRESSIVE, CETTE TRISTESSE (CES PLEURS, CETTE ENVIE DE
 PLEURER) EST PRESENTE LA PLUPART DU TEMPS ? COMBIEN DE TEMPS CELA DURE T-IL ?
 SEULEMENT QUELQUES HEURES OU PLUS ? DEPUIS COMBIEN DE TEMPS EST-CE PRESENT ?
- 24.1 Humeur dépressive, pleurs ou envie de pleurer occasionnellement pendant
 quelques heures {q241} #
- 24.2 Humeur dépressive, pleurs ou envie de pleurer présent la plupart du temps
 {q242} #
- 24.3 Présent depuis au moins 2 semaines consécutives durant le mois écoulé (relever
 à quel moment du mois écoulé pour comparer avec les autres symptômes
 {q243} #
25. Y A T-IL DES MOMENTS OU VOUS AVEZ LE SENTIMENT DE RETROUVER VOTRE ETAT NORMAL
 ?
- 25.1 Humeur fluctuante {q251} #
26. A QUEL MOMENT DE LA JOURNEE VOUS SENTEZ-VOUS LE MOINS BIEN ?

Si pas de période particulière, coter 0. Si sévère toute la journée, coter 1 pour chacun des items suivants :

26.1 Surtout le matin {q261} #
26.2 Surtout l'après midi {q262} #
26.3 Surtout le soir {q263} #

27. QU'EST-CE QUI SOULAGE LA DEPRESSION ? POUR COMBIEN DE TEMPS ?

27.1 Rien ne la soulage {q271} #
27.2 La dépression n'est soulagée que quelques heures par des visites, des distractions, etc. {q272} #

28. VOUS EST IL ARRIVE DE PENSER QUE LA VIE NE VAUT PLUS LA PEINE D'ETRE VECUE?

28.1 A déjà considéré que la vie ne vaut plus la peine d'être vécue {q281} #

29. COMMENT ENVISAGEZ (APPREHENDEZ) VOUS LE FUTUR ? (COMMENT PENSEZ VOUS QUE LES CHOSES IRONT POUR VOUS DANS LE FUTUR ? QUELS SONT VOS ATTENTES (ESPOIRS) POUR LE FUTUR ?)

29.1 Absence de pessimisme évident mais décrit un manque d'anticipation, d'espoir, d'attentes (Vit au jour le jour) {q291} #

SI PESSIMISTE, pourquoi ? Avez-vous réellement aucun espoir ?

SI EVASIF, y a-t-il quelque chose à propos du futur auquel vous n'aimez pas penser ?

29.2 Est pessimiste, ou voit le futur tout en noir, ou incapable d'envisager le futur, ou futur semble insupportable {q292} #

29.3 Sentiment général d'impuissance, de désespoir {q293} #

29.4 Pessimisme justifié par (compatible avec) les circonstances {q294} #

30. VOUS EST-IL DEJA ARRIVE DE VOUS DIRE QUE VOUS PREFERERIEZ ETRE MORT (PARCE QUE LA VIE EST DEVENUE UN FARDEAU POUR VOUS, PARCE QUE LA VIE NE VAUT PLUS LA PEINE D'ETRE VECUE ?) AVEZ-VOUS DEJA EU L'IDEE D'EN FINIR ? (VOUS EST-IL DEJA ARRIVE D'AVOIR L'IDEE DE VOUS SUPPRIMER, DE METTRE FIN A VOS JOURS ?

30.1 A déjà pensé au suicide ou a déjà souhaité mourir {q301} #

31. QUAND ETAIT-CE ? AVEZ-VOUS EU DE TELLES IDEES RECEMMENT ? (DURANT LES 4 SEMAINES ECOULEES ?) (EST-CE QUE CES IDEES ETAIENT PERSISTANTES? DURABLES?)

Jamais : 0

Parfois : 1

31.1 Durant le mois passé {q311} #

31.2 Durant l'année écoulée {q312} #

31.3 A souhaité mourir ou ressenti ces idées suicidaires pendant au moins deux semaines durant le mois passé {q313} #

32. AVEZ-VOUS ESSAYE DE VOUS SUICIDER ? (QU'AVEZ-VOUS ENVISAGE DE FAIRE ? D'APRES VOUS, POURQUOI AVEZ-VOUS ENVISAGE CELA ?)

32.1 A fait un geste suicidaire ou a planifié précisément un geste suicidaire {q321} #

32.2 A écarté tout geste suicidaire tout en continuant à souhaiter mourir car la vie est un fardeau {q322} #

33. OBSERVATION / INSTRUCTION

0 : Fugace, mineure ou appropriée à la situation

1 : Présence avérée, conséquent mais seulement de temps en temps; (modérée)

2 : Avérée, conséquent la plupart du temps.

33.1 Semble tendu, inquiet, déprimé ou craintif {q331} #

33.2 Semble tendu ou inquiet {q332} #

33.3 Semble triste, sombre, mélancolique ou déprimé {q333} #

33.4 Semble craindre le pire ou apeuré {q334} #

33.5 A du mal à retenir ses larmes, pleure ou sanglote {q335} #

S6. MEMOIRE

34. AVEZ-VOUS EU DES DIFFICULTES AVEC VOTRE MEMOIRE ?

Si oui: EST-CE UN PROBLEME POUR VOUS?

34.1 Difficultés subjectives, par exemple suggère ou laisse entendre que la perte de mémoire est un problème pour lui ou pour elle {q341} #

35. AVEZ-VOUS EU TENDANCE A OUBLIER LES CHOSES CES DERNIERS TEMPS ? (QUELLE SORTE DE CHOSES ?) (LES NOMS DE MEMBRES DE VOTRE FAMILLE OU D'AMIS PROCHES ?) (L'ENDROIT OU VOUS AVEZ POSE LES CHOSES OU RANGE LES CHOSES ?)

35.1 Oublie les noms de membres de sa famille ou d'amis ou fait des erreurs de noms (ne pas prendre en considération les erreurs passagères) {q351} #

35.2 Oublie l'endroit où il (elle) a placé les choses, les objets {q352} #

Pour chacun des items précédents :

1 = difficultés plusieurs fois par semaine

2 = difficultés importante au quotidien

36. DEVEZ-VOUS FAIRE PLUS D'EFFORTS QUE D'HABITUDE POUR VOUS SOUVENIR DES CHOSES dont vous avez l'habitude? POUR QUELLE CHOSE ? COMMENT ESSAYEZ-VOUS DE GERER CE PROBLEME ?

36.1 Doit faire plus d'efforts que d'habitude pour se remémorer les choses {q361} #

Si Oui, QUAND AVEZ-VOUS REMARQUE QUE CELA A COMMENCE ?

36a. Date d'apparition pour la première fois:

36.2 Apparition durant l'année ou les deux années écoulées {q362} #

36.3 Apparition durant les trois ou quatre années écoulées {q363} #

36.4 Apparition durant les cinq à dix années écoulées {q364} #

36.5 Apparu il y a dix ans ou plus {q365} #

37. VOUS SOUVENEZ-VOUS DE MON NOM ? QUEL EST-IL ?

37.1 Ne se souvient pas correctement du nom de l'investigateur.

De petites erreurs de prononciation peuvent être tolérées {q371} #

38. MAINTENANT, JE SOUHAITERAIS VOUS POSER UNE QUESTION TRES SIMPLE: QUEL EST LE NOM DE L'ACTUEL PRESIDENT DE LA REPUBLIQUE? (AUTRE PAYS FRANCOPHONE: DU PREMIER MINISTRE ? DU PRESIDENT DES ETATS-UNIS?)

38.1 Ne se souvient pas du nom. {q381} #

(En cas de mauvaise réponse, dire : bien! en fait il s'agit de ...)

39. QUI ETAIT LE PRECEDENT PRESIDENT DE LA REPUBLIQUE ? (LE PREMIER MINISTRE ?) (LE PRESIDENT DES ETATS-UNIS ?)

39.1 Est incapable de rappeler le nom du précédent Président de la République. {q391} #

40. OBSERVATION

40.1 L'opinion de l'investigateur est que le sujet a des difficultés de mémoire {q401} #

HYPOCHONDRIASIS

45. OBSERVATION

45.1 Le sujet semble amaigri, fragile, physiquement malade ou handicapé.

{q451} #

45.2 Un ou plusieurs membres ou un côté du visage semblent totalement ou partiellement paralysé {q452} #

47. EST-CE QUE LE MEDECIN A MENTIONNE QUE VOUS AURIEZ PU FAIRE UN ACCIDENT VASCULAIRE CEREBRAL ?

47.1 Le sujet indique qu'il (ou qu'elle) a pu probablement avoir un accident vasculaire cérébral {q471} #

1 = l'investigateur considère comme probable mais pas certain

2 = l'investigateur considère comme certain.

S8. TENSION

48. VOUS SENTEZ-VOUS FATIGUE, EPUISE? Si non, COMMENT SE PASSENT LES FINS DE JOURNEE ?

48.1 Se décrit comme exténué, épuisé durant la journée ou la soirée {q481} #

49. AVEZ-VOUS DES DIFFICULTES A VOUS DETENDRE (RELAXER/REPOSER) ?

49.1 Difficulté à se détendre, se relaxer {q491} #

50. AVEZ-VOUS DES MAUX DE TETE ? POUVEZ-VOUS LES DECRIRE ? OÙ AVEZ-VOUS MAL EXACTEMENT ?

50.1 Décrit des maux de tête {q501} #

50.2 Décrit des céphalées de tension, par exemple sensation de serrement autour de la tête, de pression dans la tête, de tension cervicale, d'oppression (pour les céphalées de tension, ne pas coter en cas de migraine avérée par exemple céphalée unilatérales avec nausées et troubles visuels). {q502} #

S9. DYSFONCTIONNEMENT SOMATIQUE

51. COMMENT EST VOTRE APPETIT ACTUELLEMENT ? APPRECEIEZ-VOUS LA NOURRITURE? MANGEZ-VOUS ACTUELLEMENT PLUS OU MOINS QUE D'HABITUDE ?

51.1 Diminution du désir pour les aliments {q511} #

51.2 Augmentation du désir pour les aliments {q512} #

52. COMMENT EXPLIQUEZ-VOUS CELA ? EST-CE QUE C'ETAIT LE CAS LA PLUPART DU TEMPS DURANT LE MOIS ECOULE ?

52.1 Perte d'appétit en l'absence de toute pathologie pouvant l'expliquer et en l'absence de nausées {q521} #

52.2 La perte d'appétit est présente la plupart du temps, presque tous les jours durant les deux semaines du mois écoulé. {q522} #

52.3 L'augmentation de l'appétit est présente la plupart du temps, presque tous les jours pendant au moins deux semaines du mois écoulé {q523} #

53. AVEZ-VOUS PERDU DU POIDS DURANT LES TROIS DERNIERS MOIS ? (AVEZ-VOUS GAGNE DU POIDS ?) A PEU PRES COMBIEN ? ET COMBIEN DURANT LE DERNIER MOIS ?

53.1 Perte de 4 à 5 kg ou plus durant les trois derniers mois {q531} #

53.2 Perte de 4 à 5 kg ou plus pendant le dernier mois {q532} #

53.3 Prise de poids de 4 à 5 kg ou plus durant le mois écoulé {q533} #

54. AVEZ-VOUS DES DIFFICULTES A DORMIR CES DERNIERS TEMPS ? (AVEZ-VOUS PRIS QUELQUE CHOSE POUR VOUS AIDER A DORMIR ?) DEPUIS COMBIEN DE TEMPS AVEZ-VOUS CES DIFFICULTES DE SOMMEIL?

54.1 Difficultés de sommeil ou modification récente du sommeil {q541} #

54.2 Difficultés d'endormissement ou difficultés à se maintenir endormi ou nécessité de prendre un médicament ou de l'alcool avant de se coucher {q542} #

54.3 Insomnie durant une grande partie de la nuit et dort PRINCIPALEMENT durant la journée {q543} #

54.4 Insomnie marquée la plupart des nuits durant au moins deux semaines du mois écoulé {q544} #

54.5 Hypersomnie marquée la plupart des nuits pendant au moins deux semaines du mois écoulé {q545} #

55. AVEZ-VOUS DES DIFFICULTES A VOUS ENDORMIR (A ALLER VOUS COUCHER ?) RESTEZ-VOUS EVEILLE, ALLONGE DANS VOTRE LIT PENDANT DE LONGUE PERIODE (AVANT DE VOUS ENDORMIR ?)

55.1 Difficulté à s'endormir. Si le sujet prend des somnifères, coter les difficultés que le sujet aurait sans les somnifères. {q551} #

56. EST-CE QUE VOTRE SOMMEIL EST INTERROMPU PENDANT LA NUIT ?

56.1 Sommeil discontinu, interrompu pendant la nuit (y compris réveil après une courte période de sommeil avec incapacité à se rendormir avant un long moment)

Si le sujet prend des somnifères, Si le sujet prend des somnifères, coter les difficultés que le sujet aurait sans les somnifères. {q561} #

57. AVEZ-VOUS TENDANCE CES DERNIERS TEMPS A VOUS REVEILLER TRES TOT LE MATIN SANS POUVOIR VOUS RENDORMIR ? A QUELLE HEURE VOUS REVEILLEZ-VOUS ? EST-CE VOTRE HEURE HABITUELLE DE REVEIL ? A QUELLE FREQUENCE SURVIENNENT CES REVEILS PRECOCES?
 57.1 Se réveille au moins deux heures avant l'heure de réveil habituel ou réveil avec impossibilité de se rendormir la plupart des nuits pendant au moins deux semaines durant le mois écoulé. {q571} #

58. QU'EST-CE QUI VOUS REVEILLE ? EST-CE UN PROBLEME PHYSIQUE COMME BESOIN D'ALLER AU TOILETTE, LA DOULEUR ? EST-CE QUE LE BRUIT VOUS DERANGE ?
 58.1 Les troubles du sommeil sont dus à des troubles de l'humeur, {q581} #
 des ruminations, une tension (reste allongé, éveillé avec des pensées dépressives ou anxieuses)
 58.2 Les troubles du sommeil sont dus à une maladie physique, des facteurs environnementaux comme le bruit etc. {q582} #

S11. SYMPTOMES DE DYSAUTONOMIE

61. DURANT LE DERNIER MOIS, AVEZ-VOUS SOUVENT RESSENTI DES PALPITATIONS (EN-DEHORS DE TOUT EXERCICE PHYSIQUE) OU AVEZ-VOUS EU DES EPISODES DE TREMBLEMENTS? QU'EST-CE QUI SE PASSAIT À CE MOMENT-LA ?
 61.1 Palpitations (par exemple le patient est conscient de ses battements cardiaques en l'absence de tout exercice physique mais habituellement accompagné de symptômes ou d'un sentiment d'anxiété) {q611} #
 61.2 Frissonnement ou tremblement dû à l'anxiété {q612} #
 61.3 Autre troubles et manifestation physique d'anxiété {q613} #

S12. TROUBLES DU COURS ET DU CONTENU DE LA PENSEE

62. AVEZ-VOUS LE SENTIMENT D'ETRE RALENTI ACTUELLEMENT DANS VOS PENSEES ? EST-CE PIRE QUE D'HABITUDE ?
 62.1 Impression subjective d'un ralentissement de la pensée {q621} #

63. EST-CE QUE VOS PENSEES SONT EMBROUILLEES, CONFUSES ? (DE SORTE QUE VOUS NE POUVEZ LES ALLIGNER CORRECTEMENT ?) POUVEZ-VOUS PENSER CLAIREMENT, DE MANIERE COHERENTE ? DEPUIS QUAND EST-CE QUE CELA VOUS DERANGE, A QUELLE FREQUENCE EST-CE QUE CELA VOUS ARRIVE ?
 63.1 Sentiment d'être confus, d'avoir des idées embrouillées {q631} #

64. VOUS EST-IL DIFFICILE DE RASSEMBLER VOS IDEES (DE PRENDRE DES DECISIONS) ? (DEPUIS QUAND EST-CE QUE CELA VOUS DERANGE ? EST-CE QUE CELA VOUS DERANGE SOUVENT ?)
 64.1 Semble avoir des difficultés à prendre les décisions {q641} #
 64.2 Les idées sont floues, embrouillées, pratiquement tous les jours pendant au moins 2 semaines. {q642} #

64a. COMMENT VOUS DEBROUILLEZ-VOUS DANS LA VIE DE TOUS LES JOURS POUR FAIRE CE QUE VOUS AVEZ A FAIRE ?
 64.3 Semble avoir des difficultés pour les activités routinières de la vie quotidienne. {q643} #

64b. AVEZ-VOUS LE SENTIMENT D'AVOIR CONFIANCE EN VOUS ?
 64.4 Perte de la confiance {q644} #

65. *OBSERVATION*
 65.1 Semble avoir les idées embrouillées (être confus(e)) {q651} #
 65.2 Semble indécis, perplexe {q652} #

S13. RALENTISSEMENT

71. EST-CE QUE VOUS VOUS SENTEZ (ETES-VOUS) PHYSIQUEMENT RALENTI DANS VOS MOUVEMENTS (PHYSIQUEMENT) ?

71.1 Plaintes subjectives de ralentissement dans ses mouvement {q711} #

72. AVEZ-VOUS RESSENTI DERNIEREMENT AVOIR MOINS D'ENERGIE (POUR FAIRE LES CHOSES QUE VOUS AVEZ À FAIRE) ? DEPUIS COMBIEN DE TEMPS ? EST-CE QUE C'EST COMME CELA LA PLUPART DU TEMPS, TOUS LES JOURS ?

72.1 Lassitude ou impression subjective de perte d'énergie. {q721} #

72.2 Présent la plupart du temps, presque tous les jours durant au moins 2 semaines. {q722} #

73. AVEZ-VOUS LE SENTIMENT DE FAIRE PLUS, MOINS OU À PEU PRES LA MEME CHOSE QUE D'HABITUDE ?

73.1 Fait moins que d'habitude {q731} #

Coter seulement si ces restrictions ne sont pas imposées par l'environnement.

74. EST-CE QUE CELA (RALENTISSEMENT, PERTE D'ENERGIE OU DIMINUTION DE L'ACTIVITE) A COMMENCE DANS LES TROIS DERNIERS MOIS OU S'EST AGGRAVE DURANT LES TROIS DERNIERS MOIS ?

74.1 Est apparu ou s'est aggravé au cours des trois derniers mois {q741} #

75. Y A-T-IL DES MOMENTS DANS LA JOURNEE OU C'EST PLUS IMPORTANT? EST-CE QUE C'EST PRESENT LA PLUPART DU TEMPS, TOUS LES JOURS ?

75.1 Ralentissement ou baisse d'énergie plus important le matin. {q751} #

75.2 Ralentissement ou baisse d'énergie plus important le soir. {q752} #

Si ralentissement la journée et la soirée, coter 1 les deux items.

75.3 Ralentissement est présent presque tous les jours depuis au moins deux semaines. {q753} #

76. COMMENT CELA SE PASSE QUAND QUELQU'UN VOUS REND VISITE OU QUAND VOUS DEVEZ SORTIR ? EST-CE QUE CELA CHANGE QUELQUE CHOSE ?

76.1 Ne disparaît pas avec les activités habituellement plaisantes {q761} #

77. EST-CE QUE VOUS AVEZ ACTUELLEMENT TENDANCE A RESTER ASSIS OU COUCHE LA PLUPART DU TEMPS, DU FAIT D'UN MANQUE D'ENERGIE ?

77.1 Assis ou couché par manque d'énergie {q771} #

78. OBSERVATION

78.1 Très ralenti dans tous les mouvements {q781} #

S15. SOLITUDE

87. VOUS SENTEZ-VOUS SEUL(E) ?

87.1 Reconnaît se sentir seul(e) {q871} #

88. EST-CE QUE CELA VOUS DERANGE BEAUCOUP ? (EST-CE QUE CELA VOUS REND DEPRIME, TRISTE ?) EST-CE QUE VOUS POUVEZ VOUS EN DEGAGER ?

88.1 Se sent seul(e) et ne peut pas se soustraire à cette idée {q881} #

88.2 Importuné, dérangé ou déprimé par le sentiment de solitude {q882} #

89. EST-CE QUE LA POSSIBILITE (PERSPECTIVE) D'ETRE (DE VIVRE) SEUL(E) (SANS AIDES) DANS LE FUTUR VOUS INQUIETE ?

89.1 Crainte, inquiétude d'être seul(e) dans le futur {q891} #

S16. PERSECUTION

90. COMMENT VOUS SENTEZ-VOUS AVEC LES GENS HABITUELLEMENT ? EST-CE QU'IL VOUS METTE MAL A L'AISE ?

90.1 Se sent mal à l'aise {q901} #

91. AVEZ-VOUS PARFOIS L'IMPRESSION QUE LES GENS RIENT DE VOUS OU PARLENT DE VOUS ?

91.1 A de telles impressions {q911} #

92. PENSEZ-VOUS QUE C'EST REELLEMENT VRAI OU AVEZ-VOUS LE SENTIMENT QUE C'EST JUSTE UNE IMPRESSION ? (ETES-VOUS SUR) ?

92.1 Probablement pas vrai {q921} #

92.2 Considère que c'est vrai {q922} #

92.3 Est convaincu que c'est vrai {q923} #

93. ON NE PEUT PAS FORCEMENT SE SENTIR BIEN AVEC TOUT LE MONDE. EST-CE QU'IL Y A DES GENS EN PARTICULIER (VOUS N'ETES PAS OBLIGE DE ME DIRE QUI) AVEC QUI VOUS AVEZ DES DIFFICULTES PARTICULIERES ?

93.1 Une ou des personnes sont citées {q931} #

94. EST-CE QUE QUELQU'UN EN PARTICULIER VOUS ENNUIE DELIBEREMENT OU VOUS VEUT DU MAL ?

94.1 Croyance ou crainte non réaliste que quelqu'un essaie de l'ennuyer ou lui veut du mal. {q941} #

95. BIEN, JE PENSE QUE VOUS ETES HABITUELLEMENT UNE PERSONNE RAISONNABLE, MADAME, MONSIEUR....., ET C'EST DONC PROBABLEMENT DE LEUR FAUTE ? (NE PAS EXPLORER DAVANTAGE, NE PAS INSISTER DAVANTAGE).

95.1 Confirme que c'est bien de leur faute mais exprime des doutes {q951} #

95.2 Confirme que c'est bien de leur faute sans aucun doute {q952} #

96. BIEN SUR, CERTAINES PERSONNES PEUVENT ETRE REELLEMENT DEPLAISANTE, CONTRARIANTE, PENSEZ-VOUS QU'ELLES LE SONT POUR VOUS ENNUYER ?

96.1 Le sujet croit qu'on cherche à l'ennuyer {q961} #

97. QUE FONT-ILS ?

97.1 Croit de manière irréaliste, que certaines personnes essaient de l'ennuyer ou de lui faire du mal délibérément {q971} #

98. POURQUOI PENSEZ-VOUS QUE CES PERSONNES SE COMPORTENT AINSI ? PENSEZ-VOUS AVOIR FAIT QUELQUE CHOSE POUR MERITER CELA ? RESSENTEZ-VOUS CELA FORTEMENT ?

98.1 Indique qu'il(elle) ressent fortement cela {q981} #

98.2 Indique qu'il(elle) mérite d'être persécutée {q982} #

99. PENSEZ-VOUS QUE VOUS POURRIEZ AVOIR TORT ?

99.1 Le sujet ne croit pas particulièrement avoir tort {q991} #

100. POURRAIT-IL REELLEMENT ESSAYER DE VOUS FAIRE DU MAL ? (COMMENT ?)

100.1 Le sujet croit que la(es) personne(s) essaie(nt) de la déranger, de lui faire du mal, de l'utiliser {q1001} #

100.2 Le sujet pense que la ou les personnes essaie(nt) de le menacer physiquement ou de le tuer {q1002} #

100A. ONT-ILS RECOURS A QUELQUES RUSES ?

100.3 Non = 0 Oui= 1 {q1003} #

101. VOUS N'ETES BIEN SUR PAS OBLIGE DE ME LE DIRE, MAIS J'AIMERAIS SAVOIR DE QUI S'AGIT-IL ?

101.1 La personne affirme qu'il s'agit d'une personnalité officielle, d'une organisation (police, Services Secrets, KGB !) {q1011} #

101.2 Le sujet affirme qu'il s'agit d'une personne privée, connue ou inconnue {q1012} #

102. LE COTATEUR PENSE QUE COMPTE TENU DU CONTEXTE LES CONVICTIONS DU SUJET SONT:
102.1 Très probablement fausses mais possibles {q1021} #
102.2 Absurdes ou très vraisemblablement fausses {q1022} #

103. *OBSERVATION*

103.1 *Le sujet semble particulièrement suspicieux sans raison apparente*
{q1031} #

S17. CULPABILITE

104. AVEZ-VOUS TENDANCE A VOUS FAIRE DES REPROCHES, A VOUS SENTIR COUPABLE A PROPOS DE CERTAINES CHOSES ? A QUEL PROPOS ? (AVEZ-VOUS LE SENTIMENT QUE VOUS NE VALEZ PLUS RIEN ?) (DEPUIS QUAND VOUS SENTEZ-VOUS COMME CELA ?) EST-CE VRAIMENT JUSTIFIE ?

104.1 Idées de culpabilité ou d'auto-accusation exagérées de manière évidente à propos de faits mineurs (ne pas tenir compte d'arguments plausibles ou d'auto-accusations mineures) {q1041} #

104.2 Mentionne des regrets à propos du passé qui pourraient être ou non justifiés.
{q1042} #

104.3 Sentiments de dévalorisation ou de culpabilité sévère, presque tous les jours durant les 2 dernières semaines {q1043} #

104.4 Sentiments de dépréciation, de culpabilité de nature délirante: la plupart du temps {q1044} #

S18. IRRITABILITE

105. ETES-VOUS PARTICULIEREMENT IRRITABLE ? FACILEMENT EN COLERE CES DERNIERS TEMPS ? (DEPUIS COMBIEN DE TEMPS ?)

105.1 Reconnait une certaine irritabilité (colère) {q1051} #

105.2 Irritable presque tous les jours pendant au moins deux semaines durant le mois écoulé {q1052} #

106. ETES-VOUS EN COLERE CONTRE VOUS-MEME ?

106.1 Se dit en colère contre soi-même {q1061} #

S20. INTERET

113. COMMENT EST VOTRE INTERET POUR LES CHOSES ACTUELLEMENT ? (AVEZ-VOUS GARDE VOS INTERETS HABITUELS ?)

113.1 A eu moins d'intérêt pour les choses au cours du dernier mois que d'habitude {q1131} #

114. QU'EST-CE QUE VOUS AVEZ EU PARTICULIEREMENT PLAISIR A FAIRE CES DERNIERS TEMPS ?

114.1 Presque aucune chose n'est appréciée {q1141} #

115. DEPUIS QUAND AVEZ-VOUS REMARQUE CE MANQUE D'INTERET, DE PLAISIR ? QUAND EST-CE QUE CELA A COMMENCE ? EST-CE QUE C'ETAIT PRESENT RECEMMENT ? DEPUIS COMBIEN DE TEMPS ? EST-CE QUE C'EST PRESENT LA PLUPART DES JOURS ?

115.1 Diminution de l'intérêt ou du plaisir progressif au cours des dernières années. {q1151} #

115.2 Perte d'intérêt et/ou du plaisir apparu seulement au cours des trois derniers mois. {q1152} #

115.3 Perte d'intérêt ou du plaisir la plupart des jours pendant au moins deux semaines du mois écoulé {q1153} #

116. EST-CE QUE C'EST PARCE QUE VOUS ETES TROP DEPRIME OU NERVEUX ?

116.1 Trop déprimé ou nerveux {q1161} #

S21. CONCENTRATION

117. COMMENT EST VOTRE CONCENTRATION ? EST-CE QUE VOUS ARRIVE A VOUS CONCENTRER SUR CE QUE VOUS REGARDEZ A LA TELEVISION ? (CE QUE VOUS ECOUTEZ A LA RADIO, LORSQUE VOUS REGARDEZ UN FILM ?) POUVEZ-VOUS REGARDER UN PROGRAMME TV (L'ECOUTER) JUSQU'AU BOUT ? (DEPUIS QUAND EST-CE QUE CELA VOUS DERANGE ? A QUELLE FREQUENCE ?)

117.1 Difficulté à se concentrer sur les activités de divertissement{q1171} #

118. EST-CE QUE VOUS LISEZ ? ARRIVEZ-VOUS A VOUS CONCENTRER SUR CE QUE VOUS ETES EN TRAIN DE LIRE ? (POUVEZ-VOUS LE LIRE JUSQU'AU BOUT ? DEPUIS QUAND EST-CE QUE CELA VOUS DERANGE ? A QUELLE FREQUENCE ?).

118.1 Difficulté de concentration dans la lecture {q1181} #

118.2 Difficulté de concentration dans d'autres types d'activité la plupart des jours pendant au moins deux semaines {q1182} #

Si le participant est aveugle ou illettré, coter 9 comme s'il s'agissait d'une question non applicable.

119. OBSERVATION

119.1 Difficulté évidente de concentration durant l'interview {q1191} #

S22. ANOMALIES PERCEPTIVES

Pour cette section, noter seulement les expériences très nettement anormales, curieuses, rapportées par le sujet (Par exemple : rayonnement électrique, hypnotisme, etc.).

120. EST-CE QUE VOTRE IMAGINATION VOUS JOUE DES TOURS ?

120.1 Décrit des expériences perceptives anormales {q1201} #

121. EST-CE QU'IL VOUS ARRIVE DES CHOSES ETRANGES QUE VOUS NE POUVEZ PAS EXPLIQUER ?

121.1 Intrigué par quelque chose de bizarre {q1211} #

122. VOUS ARRIVE-T-IL DE RESSENTIR DES SENSATIONS ETRANGES DANS VOTRE CORPS ?

122.1 Hallucinations cénesthésiques, somatiques {q1221} #

122.2 Idées délirantes concernant des sensations sexuelles, par exemple induites par télépathie, référence à la visite pendant la nuit d'un(e) amant(e) etc.

(Si positif, coter 1 ou 2 pour chacun des items) {q1222} #

123. VOUS ARRIVE-T-IL DE SENTIR DES ODEURS ETRANGES QUE LES AUTRES NE PEUVENT PAS SENTIR ?

123.1 Hallucinations olfactives {q1231} #

123.2 Manifestations délirantes incluant les odeurs, par exemple le sujet ou d'autres personnes dégagent des odeurs, évoquent la présence de l'injection de gaz dans les pièces, etc.

(Si positif, coter 1 ou 2 pour chacun des items) {q1232} #

123.3 Le sujet affirme qu'elle dégage une mauvaise odeur {q1233} #

(Si positif, coter 1 ou 2 pour les 2 items précédents)

124. RESENTEZ-VOUS DES GOUTS INHABITUELS DANS VOTRE ALIMENTATION OU VOS BOISSONS ? (DE QUEL TYPE ?) (A QUOI CELA EST-IL DU ?)

124.1 Goûts déplaisants mais pas forcément de nature hallucinatoire, par exemple le goût amer {q1241} #

124.2 Hallucinations gustatives {q1242} #

PARFOIS LES GENS PEUVENT EXPERIMENTER DES SENSATIONS ETRANGES, PAR EXEMPLE:

125. EST-CE QU'IL VOUS ARRIVE D'ENTENDRE DES CHOSES QUE D'AUTRES PERSONNES NE PEUVENT PAS ENTENDRE ?

SI OUI, QU'ENTENDEZ-VOUS ? QU'EN EST-IL DE SES VOIX ? EST-CE QUE CELA ARRIVE MEME SANS PERSONNE ?

SI OUI, QUE DISENT-ELLES ?

125.1 Dit qu'il(ou elle) entend des voix en l'absence de toute stimulation externe identifiable {q1251} #

127. AVEZ-VOUS DES VISIONS OU VOUS ARRIVE-T-IL DE VOIR DES CHOSES QUI SONT INVISIBLES POUR D'AUTRES PERSONNES ?

127.1 Indique qu'il(ou elle) a des perceptions visuelles en l'absence de tout stimulus visuel externe identifiable. {q1271} #

128. EST-CE QUE CELA VOUS ARRIVE LORSQUE VOUS ETES COMPLETEMENT EVEILLE ?

128.1 Hallucinations visuelles, visions lors d'une phase complète d'éveil {q1281} #

129. PENSEZ-VOUS QUE CELA EST REEL ?

129.1 A pensé que cela peut être réel {q1291} #

* OBSERVATION *

Avez vous relevé des hallucinations, anomalies perceptives ou des manifestations délirantes? OUI 1 NON 0

{irdelhal} #

130. QUE PENSEZ-VOUS DE CES EXPERIENCES (EST-CE QU'ELLES VOUS METTENT EN COLERE, EST-CE QU'ELLES VOUS RENDENT TRISTE OU EST-CE QU'ELLES VOUS EFFRAIENT ?) (EST-CE QUE VOUS LES MERITEZ ?) (EST-CE QUE C'EST DE VOTRE FAUTE ?) (COMMENT EST-CE QUE VOUS L'EXPRIMEZ, COMMENT EST-CE QUE VOUS LE MONTREZ ?) (EST-CE QUE CELA VOUS ARRIVE MEME D'EN RESSENTIR UNE SATISFACTION ?)

130.1 Réponses émotionnelles marquées (1= si le participant parle simplement de ses émotions ; 2 = s'il ou elle étale ses émotions) {q1301} #

130.2 Exprime d'un ton indigné que ces sensations ne sont pas méritées {q1302} #

130.3 Reconnaît ces sensations expériences comme une punition méritée (1 = si le participant a la sensation que dans l'ensemble ces expériences sont méritées ; 2 = si le participant est tout à fait sûr de les mériter) {q1303} #

130.4 Le sujet semble indifférent et sans réaction ou ne rapport aucune réaction émotionnelle marquée {q1304} #

130a. REPONSE EMOTIONNELLE (AFFECTIVE) AU DELIRE ET/OU AUX HALLUCINATIONS

SI LE SUJET PRESENTE UNE HUMEUR DEPRESSIVE :

130.5 Le contenu des éléments délirants et/ou des hallucinations est déplaisant, ou persécutoire mais ne sont pas mal supporté et sont cohérent avec l'humeur dépressive {q1305} #

SI LE SUJET PRESENTE UNE EXALTATION DE L'HUMEUR:

130.6 Le contenu du délire et/ou des hallucination, est plaisant, apprécié ou grandiose et est cohérent avec l'exaltation de l'humeur {q1306} #

130.7 RELATION TEMPORELLE ENTRE DELIRE, HALLUCINATION ET HUMEUR

Les éléments délirants ou les hallucinations n'ont pas été présents plus de deux semaines sans que les troubles de l'humeur ne soient présents, par exemple avant l'apparition des symptômes de modification de l'humeur ou après leur disparition

{q1307} #

135. OBSERVATION

135.1 Le sujet prend actuellement des traitements prescrits par un médecin pour un problème psychiatrique ou émotionnel. {q1351} #

S24. ABUS DE SUBSTANCE

136. PRENEZ-VOUS ACTUELLEMENT DES MEDICAMENTS, DES TRAITEMENTS DONT VOUS NE POURRIEZ PAS VOUS PASSER POUR VOUS SENTIR MIEUX OU POUR VOUS CALMER ?

- 136.1 Opium, héroïne, analgésique morphinique, cocaïne {q1361} #
- 136.2 Hallucinogènes {q1362} #
- 136.3 Cannabis {q1363} #
- 136.4 Autres psychostimulants (ex : amphétamines) {q1364} #
- 136.5 Barbituriques {q1365} #
- 136.6 Autres hypnotiques et sédatifs {q1366} #
- 136.7 Tranquillisant (Valium, temesta, seresta, tranxene etc.) {q1367} #
- 136.8 Autre {q1368} #

S25. CONSOMMATION D'ALCOOL

137. EST-CE QUE JE PEUX VOUS DEMANDER QUELLES SONT VOS HABITUDES A PROPOS DE LA CONSOMMATION D'ALCOOL ? AVEZ-VOUS L'HABITUDE DE PRENDRE UN VERRE +/- UNE FOIS PAR JOUR?

- 137.1 Consomme au moins 5 jour par semaine de l'alcool quel qu'il soit {q1371} #

138. AVEZ VOUS DES PERIODES DE QUELQUES JOURS SANS BOIRE D'ALCOOL SUIVIES DE PERIODES PENDANT LESQUELLES VOUS BUVEZ TOUS LES JOURS?

- 138.1 Peut s'en passer un moment puis boit quelques jours d'affilée {q1381} #

139. EST-CE QUE EST-CE QUE L'ALCOOL EST D'UNE FAÇON OU D'UNE AUTRE UN PROBLEME POUR VOUS?

- 139.1 Le sujet admet que l'alcool représente un problème {q1391} #

140. QUELLE QUANTITE BUVEZ-VOUS QUAND VOUS ETES SEUL OU LIVRE A VOUS MEME?

- 140.1 Trois prises successives d'alcool quand il (ou elle) est seul(e) {q1401} #

141. COMBIEN DE FOIS PAR JOUR CONSOMMEZ-VOUS DE L'ALCOOL ?

- 141.1 Dit boire au moins quatre fois de manière espacée dans la journée {q1411} #
- 141.2 Dit boire de manière continue pendant de longue période dans la journée (plus de 3 heures) chaque jour {q1412} #

142. AVEZ-VOUS PRESENTE DURING LES TROIS DERNIERS MOIS DES CHUTES, UNE INSTABILITE A LA MARCHE ? VOUS EST-IL ARRIVE D'OUBLIER CE QUI ETAIT ARRIVE PENDANT UNE PARTIE DE LA JOURNEE ? AVEZ-VOUS EU DES TREMBLEMENTS DES MAINS ? DES VOMISSEMENTS ? OU TOUT AUTRE SYMPTOME QUI AURAIT PU APPARAITRE PARCE QUE VOUS AVEZ BU OU QUE VOUS N'AVEZ PAS PU BOIRE ?

- 142.1 A présenté de tels effets d'intoxication ou de sevrage {q1421} #

143. AVEZ-VOUS BESOIN D'UN VERRE POUR DEMARRER LA JOURNEE DES LE MATIN ?

- 143.1 A besoin d'un verre pour démarrer la journée {q1431} #

144. OBSERVATION

- 144.1 L'investigateur pense que le sujet a un problème d'alcool {q1441} #

S26. ERREURS POTENTIELLES DE COTATION

COTER ICI AU CAS OU IL Y AURAIT DE NOMBREUSES ERREURS OU DES COTATIONS 8 DANS LES SECTIONS ORIENTATIONS OU MEMOIRES OU S'IL Y A UN GRAND NOMBRE DE COTATIONS 8 DANS LE RESTE DE L'INTERVIEW OUI 1 NON 0 {irerror} #

145. OBSERVATION

Les erreurs de réponses sont faite en présence d'une vigilance conservée et sont dues

145.1 à l'agitation, la dépression ou l'exaltation de l'humeur {q1451} #

145.2 aux troubles de mémoires {q1452} #

145.3 es erreurs sont faites en présence d'une altération de la vigilance {q1453} #

145.4 Réactions du sujet aux erreurs: mineures, indifférentes ou euphoriques {q1454} #

S29. SECTION FINALE

155. TOUT BIEN CONSIDERE, MADAME, MONSIEUR, MADEMOISELLE..., COMMENT DECRIRIEZ-VOUS ACTUELLEMENT VOTRE SATISFACTION DELA VIE EN GENERAL?

155.1 BONNE= 0, MOYENNE = 1, OU PAUVRE = 2? {q1551} #

156. D'UNE MANIERE GENERALE, DIRIEZ-VOUS QUE VOUS ETES ACTUELLEMENT

156.1 Très heureux=0, moyennement heureux=1, pas très heureux=2, pas du tout heureux=3 {q1561} #

157 Y A-T-IL D'AUTRES CHOSES DONT NOUS N'AVONS PAS DISCUTE JUSQU'A PRESENT ET QUE VOUS AIMERIEZ DIRE (RAJOUTER) MAINTENANT?
MERCI BEAUCOUP MME xxxxx MR xxxxxx

OBSERVATION

L'ENTRETIEN A T IL ETE MENE A SON TERME? OUI 1 NON 0 {icintcom} #

S30. EVALUATION DES ITEMS COMPORTEMENTAUX (SEULEMENT SI INTERVIEW MENE A SON TERME)

158. DEPRESSION

158.1 Semble triste, mélancolique ou déprimé {q1581} #

158.2 Larmoyant : larmes ou pleurs {q1582} #

159. RALENTISSEMENT

159.1 Très ralenti dans tous les mouvements {q1591} #

160. DIFFICULTES DE PENSER

160.1 Semble confus, esprit embrouillé {q1601} #

160.2 Semble et se montre indécis {q1602} #

161. DIFFICULTE DANS LES RELATIONS SOCIALES

161.1 Semble particulièrement suspicieux de manière inappropriée ou injustifiée {q1611} #

162. CONCENTRATION

162.1 Difficulté évidente de concentration durant l'interview {q1621} #

S31. AFFECTS

163. DIMINUTION DE L'EXPRESSION DES EMOTIONS

163.1 Mimique pauvre, peu d'expression faciale durant la conversation

{q1631} #

163.2 Monotonie de la voix. Peu de modulation de la voix durant la conversation

{q1632} #

163.3 Expression gestuelle absente

{q1633} #

163.4 Absence d'expression appropriée d'émotions à l'évocation d'éléments délirants ou de tout autre contenu qui habituellement susciter une réaction émotionnelle

{q1634} #

163.5 Emoussement uniforme de l'humeur quel que soit la tonalité du discours (indifférence, apathie)

{q1635} #

164. EXPRESSION EMOTIONNELLE EXCESSIVE

164.1 Quelques pleurs incontrôlables

{q1641} #

164.2 Quelques rires immotivés incontrôlables

{q1642} #

165. RIRES

165.1 Exaltation de l'humeur, euphorie même quand associée à une irritabilité ou à des éléments dépressifs

{q1651} #

165.2 Gaïeté, rire contagieux

{q1652} #

166. AUTRES AFFECT

166.1 Facétieux : fait des plaisanteries idiotes, des remarques cavalières

{q1661} #

167. NON COOPERATION, ETC.

167.1 Essaie de construire, d'opposer un argument

{q1671} #

170. MOUVEMENTS ANORMAUX

170.1 Mouvements choréiformes (continus, sans buts, saccadés et involontaires de la tête, du corps ou d'un membre même au repos)

{q1701} #

170.2 Mouvements athétosiques (continus sans motif, mouvements de frémissements lents de la langue, de la mâchoire, des membres)

{q1702} #

170.3 Mouvements parkinsoniens (tremblements caractéristiques de repos). Décrit comme un mouvement d'émiettement...)

{q1703} #

170.4 Trouble évident de la marche

{q1704} #

170.5 Séquelles évidentes d'une paralysie ou d'un AVC

{q1705} #

170.6 Trouble évident de l'appareil locomoteur (par exemple, arthrose, amputation, membre inférieur enflé...)

{q1706} #

Si au moins 2 des précédents items sont répondu par la négative :

170.7 Mouvement normal, seulement instabilité

{q1707} #

170.8 Titube comme s'il était alcoolisé

{q1708} #

170.9 Traîne les pieds

{q1709} #

174. INCOHERENCE DU DISCOURS

174.1 Contenu du discours vague, n'arrive pas à développer jusqu'à son terme une idée, une pensée. Discours vague, ambigu, obscur)

{q1741} #

174.2 le patient parle plutôt librement mais le discours est vague et ambigu les idées communiquées ne sont pas claires, le discours est décousu...)

{q1742} #

174.3 Manque d'à propos : l'ensemble du contenu de la réponse a peu à voir avec la question (ne pas inclure les divagations ou les incohérences)

{q1743} #

174.4 Discours circonstancié : donne de nombreux détails inutiles mais l'objet du discours est finalement atteint

{q1744} #

174.5 Le discours est décousu : parle sans but évident, le but de la phrase n'est jamais atteint

{q1745} #

175. RAPIDITE DU DISCOURS

175.1 Discours extrêmement rapide mais peut être interrompu

{q1751} #

175.2 Logorrhée : trop de mots évoqués très rapidement et résistance à toute interruption du discours par l'interlocuteur

{q1752} #

175.3 Fuite des idées : une idée suggère une autre dans une succession rapide, le patient est alors rapidement éloigné du point de départ de son discours

{q1753} #

175.4 Discours très ralenti, longue pose entre les mots {q1754} #
 175.5 Silence prolongé avant les réponses {q1755} #

177. PERSEVERATIONS
 177.1 Répète toujours les mêmes réponses de manière inappropriée {q1771} #

178. JUGEMENT
 178.1 Les problèmes de mémoire sont plus importants que les problèmes pour penser {q1781} #

S35 DIFFICULTES DE COMMUNICATION

179. DIFFICULTE DE COMMUNICATION NON LIEE A UNE PATHOLOGIE
 179.1 Langue étrangère {q1791} #
 179.2 Accent, dialecte non clair {q1792} #

179a. ATTEINT DES ORGANES DE LA COMMUNICATION
 179.3 Dysphasie (due à une lésion cérébrale. Les mots sont embrouillés ou utilisés de façon incorrecte) {q1793} #
 179.4 Dysarthrie (due à une lésion cérébrale. Le répondant a des difficultés à articuler les mots mais sait ce qu'il veut dire) {q1794} #
 179.5 Dysarthrie (due à une atteinte des organes de la vocalisation. Par ex : paralysie des cordes vocales) {q1795} #
 179.6 Surdité sévère {q1796} #
 179.7 Malvoyance sévère, cécité {q1797} #
 179.8 B  galement {q1798} #
 179.9 Mutisme reconnu comme secondaire à une affection médicale {q1799} #
 179.10 Faiblesse générale sévère {q17910} #
 179.11 Autre {q17911} #
 179.12 Bas niveau de performance intellectuelle {q17912} #

179b. COMPORTEMENT NON SPECIFIQUE
 179.18 Difficulté à articuler, pas spécifiquement due à une atteinte physique ou à la consommation de substance psycho-actives {q17918} #
 179.19 Autre {q17919} #
 179.20 Conditions de l'interview défavorable (environnement bruyant) {q17920} #
 179.21 Le patient s'endort de manière répétée et doit être réveillé {q17921} #
 179.22 Le patient semble endormi mais ne s'endort pas réellement {q17922} #

180. DIFFICULTE COMMUNICATIONNELLE ATTRIBUABLE A UNE PATHOLOGIE
 180.1 Déficits mnésiques évidents (désorientation, perte de mémoire,...) {q1801} #
 180.2 Doute sur l'existence des déficits mnésiques (vague rappel, dit ne pas se souvenir mais sans conviction, fait des tentatives pour se rappeler) {q1802} #
 180.3 Incohérent sans altération de la vigilance (réponse non pertinente, bizarre ou aléatoire, néologisme, fuite des idées,...) {q1803} #

180a. COMPORTEMENT PATHOLOGIQUE EVIDENT
 180.4 Fait allusion à des manifestations délirantes ou à des hallucinations {q1804} #
 180.5 Inclus l'observateur dans le délire {q1805} #
 180.6 Anomalie posturale (maintien une posture inhabituelle de manière répétée ou pendant des périodes de plusieurs minutes) {q1806} #
 180.7 Se parle à soi-même de manière cohérente, répond des voix {q1807} #
 180.8 Pleure de manière incontrôlable {q1808} #
 180.9 Logorrhée (ne peut pas être interrompu, coupe l'intervieweur) {q1809} #
 180.10 Suspicion importante {q18010} #
 180.11 Autre {q18011} #

180b. COMPORTEMENT PATHOLOGIQUE AMBIGU

180.12 Mutisme non attribuable à un déficit ou à une atteinte physique
{q18012}#

180.13 Attitude suspicieuse, oppositionnelle (fait clairement l'opposé de ce que l'enquêteur demande ou attend) {q18013}#

180.14 Retrait ou probable apathie pouvant être dû à de l'indifférence ou à une profonde dépression {q18014}#

180.15 Accélération du discours sans réelle logorrhée {q18015}#

180.16 Non conscience du trouble ou total déni des symptômes {q18016}#

180.17 Excitation ou agitation ou évidente exaltation de l'humeur (ne peut pas rester assis ou interrompt fréquemment l'entretien avec des plaisanteries ou des remarques facétieuses) {q18017}#

180.18 Centré sur ses propres préoccupations non exprimées {q18018}#

180.19 Facilement distrait {q18019}#

180.20 Autre {q18020}#

181. FIABILITE DES DONNEES

181.1 Confiance dans les données {q1811} #

0 = raisonnable (le répondant a donnée des réponses réfléchies à plus ou moins toutes les questions)

1 = quelques doutes

2 = doutes modérés

3 = doutes importants (l'enquêteur considère que le répondant était incapable ou ne voulait pas donner des réponses réfléchies)

4 = dénuée de toute fiabilité (réponses plus ou moins aléatoires)

182. S'IL EXISTE DES DOUTES : EN-DEHORS DES DIFFICULTES DE COMMUNICAION, L'EXAMINATEUR ATTRIBUE LE DOUTE A:

182.1 Exagération ou tendance à dire systématiquement oui {q1821} #

182.2 Minimisation ou tendance à dire systématiquement non {q1822} #

{ENTRETIEN} MENE A SON TERME #

1- Oui

2- Entretien incomplet mais information pour "synthèse" obtenue auprès d'un proche

3- Entretien non mené à terme / Entretien non réalisé

FIN

Questionnaire Facteurs de risque

----- DONNEES SOCIODEMOGRAPHIQUES -----

{PLIVED}	Combien de temps avez-vous vécu dans cette ville / ce village? ## ans (CODER EN ANNEE)		
{PBORN}	Avant vos 20 ans, où avez-vous vécu le plus?#		
	Grande ville (capitale)	0	
	Ville	1	
	Campagne	2	
{PMIDLIFE}	Entre 20 et 60 ans, où avez-vous vécu le plus?		#
	Grande ville (capitale)	0	
	Ville	1	
	Campagne	2	
{PLATLIFE}	Depuis vos 60 ans, où avez-vous vécu le plus?		#
	Grande ville (capitale)	0	
	Ville	1	
	Campagne	2	
{PEDUC}	Quel niveau d'éducation avez-vous atteint?		#
	Aucune scolarisation	1	
	Scolarisé, mais n'a pas terminé le primaire	2	
	A terminé le primaire	3	
	A terminé le collège	4	
	A terminé le lycée ou études supérieures	5	
{CEP}	Avez-vous obtenu le Certificat d'Etudes Primaires?	1-Oui 0-Non	#
{PREAD}	Le sujet sait-il lire?	1-Oui 0-Non	#
{PWRITE}	Le sujet sait-il écrire?	1-Oui 0-Non	#
{PHEADHSE}	Etes-vous le chef de famille?	1-Oui 0-Non	#
{PMARRY}	Quel est votre statut matrimonial?		#
	Jamais marié	1	
	Marié/Concubinage	2	
	Veuf/ve	3	
	Divorcé/Séparé	4	
	Le sujet habite avec	(0-Oui 1-Non)	
{SEUL}	Seul	#	
{SPOUSE}	Conjoint	#	
{ENFANTS}	Enfants	#	
{CONJENF}	Conjoints des enfants	#	
{PETITENF}	Petits enfants	#	
{OTHPERS}	Autres personnes	#	
{NSP}	Ne sait pas	#	
{ethnie}	Quelle est votre langue maternelle? (voir liste code)	##	
{autreth}	Si autre langue, précisez _____		
{PJOB}	Quelle est votre situation professionnelle actuelle?		#
	Travail à plein temps	1	
	Travail à temps partiel	2	
	A la recherche d'un emploi	3	
	Etudiant	4	
	Femme/Homme au foyer	5	
	A la retraite	6	

{PDMTRT}	Quel est votre traitement actuel?		#
	aucun traitement	0	
	antidiabétique oral	1	
	insuline	2	
	Insuline et antidiabétique oral	3	

Vos parents, frères ou sœurs ont-ils eu de sérieux problèmes de perte de mémoire, au point que l'on doive s'occuper d'eux?

{PFHDEM}		#
----------	--	---

Avez vous ou avez déjà eu un(e): (1- Oui 0- Non)

{INFARCT}	Infarctus du myocarde	#
{INSCARD}	Insuffisance cardiaque	#
{ARTERIO}	Artériopathie oblitérante des membres inférieurs	#
{CEREBRO}	Maladie cérébrovasculaire	#
{PULMO}	Maladie pulmonaire chronique	#
{CONNECT}	Connectivite	#
{ULCERE}	Maladie ulcéreuse gastro-duodénale	#
{HEP}	Hépatopathie mineure (hépatites chroniques)	#
{DIAB}	Diabète non compliqué	#
{HEMIPL}	Hémiplégie	#
{INSREN}	Insuffisance rénale modérée ou sévère	#
{DIABCOMP}	Diabète compliqué	#
{CANCER}	Cancer	#
{LEUCE}	Leucémie	#
{LYMPHE}	Lymphome	#
{HEPSEV}	Hépatopathie modérée ou sévère	#
{METASTA}	Cancer métastasé	#
{SIDA}	SIDA	#

----- EXAMEN PHYSIQUE -----

Le sujet a-t-il un membre ou partie de membre manquant?

{AMPUT}		1-Oui 0-Non	#
	Si oui, combien de (codes: 0, 1 ou 2)		
{MBINF}	Membre inférieur entier		#
{JAMBE}	Jambe		#
{MBSUP}	Membre supérieur entier		#
{AVTBRAS}	Avant-bras		#

{DEBOUT}	Le sujet peut-il se tenir debout?	1-Oui 0-Non	#
----------	-----------------------------------	-------------	---

{oedeme}	Le sujet présente-t-il des œdèmes?	1-Oui 0-Non	#
----------	------------------------------------	-------------	---

{height}	Taille	###.# cm
----------	--------	----------

Notez la taille du patient, debout dos au mur, marquant la hauteur en utilisant un livre (ou similaire) au dessus de la tête.

{weight}	Poids	###.# kg
----------	-------	----------

{wstcirt}	Tour de taille	###.# cm
-----------	----------------	----------

Mesurez le tour de taille du sujet. Chez les femmes, il s'agit de la plus large partie entre la poitrine et les hanches.

Chez les hommes, cela doit-être mesuré au niveau du nombril.

{hipcirt}	Tour de hanches	###.# cm
-----------	-----------------	----------

Mesurez le tour de hanche du sujet. Placez le ruban au niveau des hanches, incluez au maximum les fesses.

{armcirt}	Périmètre brachial (bras droit)	###.# cm
-----------	---------------------------------	----------

Mesurez le périmètre à mi-distance entre le rebord postérieur de l'acromion et le sommet de l'olécrane.

Pli cutané tricipital (bras droit)

Mesure effectuée en regard du triceps à la hauteur du repère dessiné pour la mesure du périmètre brachial, bras allongé le long du corps.

La peau et le tissu adipeux sous cutané sont pincés entre le pouce et le majeur tout en les soulevant d'environ 1cm des tissus sous jacents, et parallèlement à l'axe du bras.

La mesure est alors effectuée avec le compas, placé perpendiculairement à l'axe du pli.

La mesure est notée à 0.2 mm près.

Cette mesure est répétée trois fois, et les valeurs ne doivent pas varier de plus de 2 mm.

{pct1}	Mesure 1	##.# cm
{pct2}	Mesure 2	##.# cm
{pct3}	Mesure 3	##.# cm

{skcirc} Périmètre crânien ##.# cm
Placez le mètre juste au-dessus des sourcils du sujet et autour de la tubérosité occipitale à l'arrière du crâne.
C'est le promontoire osseux où les muscles du cou sont attachés à la base du crâne.

!!!! Faites allonger le sujet!!!!

{pulse}	Pouls	##
	Prenez le pouls sur 30 secondes	

	Tension artérielle	
	Patient au repos, bras gauche	
	Notez les pressions systolique et diastolique.	
{bpsysl1}	Pression systolique	##.#
{bpdiasl1}	Pression diastolique	##.#

	Patient au repos, bras droit	
	Notez les pressions systolique et diastolique	
{bpsysr1}	Pression systolique	##.#
{bpdiasr1}	Pression diastolique	##.#

{LGINF}	Longueur du membre inférieur droit	###.# cm
	Notez la longueur mesurée entre la crête iliaque et la malléole latérale externe.	

{LGHLEG}	Longueur de la jambe droite	##.# cm
	Notez la longueur entre le talon et le genou	

Index de Pression Systolique

{ABI}	Est-il possible de mesurer l'IPS?	#
	Oui 1	
	Non 0	
{whynoABI}	Si non, pourquoi <A	>

{ptpjd}	Pression tibiale postérieure jambe droite	###
{ppjd}	Pression pédieuse jambe droite	###
{ptpjg}	Pression tibiale postérieure jambe gauche	###
{ppjg}	Pression pédieuse jambe gauche	###

	Glycémie	
{glycemie}	Taux de glucose sanguin	###, # mg/dl
{delai}	Temps écoulé depuis le dernier repas (en min)	###

	Tension artérielle (en mmHG)	
	Patient au repos, bras gauche	
	Notez les pressions systolique et diastolique.	
{bpsysl2}	Pression systolique	##.#
{bpdiasl2}	Pression diastolique	##.#

```

Patient au repos, bras droit
Notez les pressions systolique et diastolique
{bpsysr2}      Pression systolique      ##.#
{bpdiasr2}     Pression diastolique     ##.#

{speed}        Vitesse de marche        ###
Chronométrez le temps que le sujet met pour parcourir une distance de 4.5m, en
secondes.

-----
Fragilité (SOF index)
-----
{chair}        Lever de chaise          #
Le sujet assis, lui demander de se lever et rassoir 5 fois de suite, sans l'aide de
ses bras.
0 = Le sujet en est capable
1 = Le sujet en est incapable
{losswgt}      Avez-vous perdu du poids (plus de 5% de votre poids) involontairement
durant les derniers mois ?#
0 = non
1 = oui
{energy}       Vous sentez-vous plein d'énergie ?
0 = non
1 = oui

-----
MODE DE VIE
-----
TABAGISME
-----
{PSMOKE}       Avez-vous fumé des cigarettes, le cigare, la pipe, chiqué ou prisé du
tabac presque tous les jours pendant une période?      #
Non            0
Oui            1

{PSMOKE2}      Que fumiez-vous?          #
Cigarettes    1
Cigares       2
Pipe          3
Tabac chiqué  4
Tabac prisé   5
Voie intra-rectale 6

{PSTART}       Quel âge aviez-vous quand vous avez commencé à consommer régulièrement
du tabac?          ## ans

{PSMKNOW}      Consommez-vous toujours régulièrement du tabac?      #
Non            0
Oui            1

{PSTOP}        A quel âge avez-vous arrêté?          ## ans
{PCIGDOSE}     Combien de fois par jour ?            ###
Ne sait pas = 999

-----
ALCOOL
-----
{PALC}         Quelle est la dose habituelle d'alcool que vous buvez
en 1 semaine normale?      ###
Notez la consommation maximum en UNITE d'alcool par semaine
1 unité = un verre de bière, de liqueur
32 unités = 1 bouteille de liqueur
999      = Ne sait pas

```

```

-----
ACTIVITE PHYSIQUE
-----
{ACTPHY}    Au cours des 7 derniers jours, avez-vous marché ou fait du vélo
            pendant au moins 10 minutes en continu?          #
            (0 - Non; 1- Oui; 9 - Ne sait pas)

{FOIS}      Si oui, quelle durée?                             ##### minutes

-----
ACTIVITES LOISIRS
-----
{AMI}       Avez-vous des amis dans la communauté? (0 Non ; 1 Oui)      #

{JEU}       Jouez-vous à des jeux de société (awalé, dominos, cartes...?  #
            Non, a joué mais plus maintenant                      0
            Non, ne fait que regarder les autres jouer           1
            Oui, joue à des jeux de société mais pas correctement 2
            Oui, joue à des jeux de société et correctement       3
            Ne sait pas                                           9

-----
FACTEURS PSYCHO-SOCIAUX
-----
Code      Non 0
          Oui 1
          Ne sait pas 9

-----
Entre 0 et 15 ans
{FPS0151}   Avez-vous perdu un parent?                             #
{FPS0152}   Vos parents ont-ils divorcé?                           #
{FPS0153}   Avez-vous grandi avec un seul de vos parents?          #
{FPS0154}   Avez-vous grandi avec d'autres personnes que vos parents? #
{FPS0155}   Avez-vous grandi dans une extrême pauvreté?            #
{FAMINE}    Avez-vous vécu une période de famine/disette?          #

Entre 16 et 64 ans
{FPS16641}  Avez-vous perdu un(e) époux(se)?                       #
{FPS16642}  Avez-vous perdu un enfant?                             #
{FPS16643}  Un de vos enfants a-t-il été gravement malade?         #
{FPS16644}  Avez-vous exercé un travail manuel éprouvant?          #
{FPS16645}  Avez-vous travaillé de nuit?                           #

Après 65 ans
{FPS651}    Avez-vous perdu un(e) époux(se)?                       #
{FPS652}    Votre époux(se) a-t-il (elle) eu une grave maladie physique? #
{FPS653}    Votre époux(se) a-t-il (elle) eu une maladie mentale?  #
{FPS654}    Avez-vous perdu un de vos enfants?                     #
{FPS655}    Un de vos enfants a-t-il été gravement malade?         #
{FPS656}    Avez-vous perdu des proches ou des amis?              #
{FPS657}    Avez-vous déménagé?                                     #
{FPS658}    Avez-vous connu un changement de statut financier?     #

-----
Code
*   Jamais / très rarement (moins 1 jour)      1
*   Occasionnellement (1 à 2 jours)            2
*   Assez souvent (3 à 4 jours)                3
*   Fréquemment / tout le temps (5 à 7 jours)  4

-----
Durant la semaine écoulée :
{BIEN}      Avez-vous eu le sentiment d'être aussi bien que les autres? #
{CONFIANT}  Avez-vous été confiant en l'avenir?                         #
{HAPPY}     Avez-vous été heureux?                                       #
{ENJOY}     Avez-vous profité de la vie?                                 #

```

PERSONNALITE

Je vais vous lire plusieurs affirmations.
Dites-moi si elles vous correspondent en répondant par Vrai ou Faux

CODE: 0 Faux 1 Vrai

Depuis plusieurs années: (à répéter au début de chaque affirmation)

{DECISION}	Je ne peux prendre aucune décision sans le conseil ou le soutien des autres	#
{RESP}	Je préfère que ce soit les autres qui soient responsables pour moi	#
{SOUTIEN}	Je crains de perdre le soutien des autres si je ne suis pas d'accord avec eux	#
{FAIRE}	J'ai de la peine à commencer quelque chose si je dois le faire tout(e) seul(e)	#
{VOLONT}	J'ai tellement envie que les gens m'aient que j'en viens à me porter volontaire pour des choses qu'en fait je préférerais ne pas faire	#
{CARE}	Lorsque je suis seul(e), je me sens désemparé(e) et incapable de m'occuper de moi-même	#
{RELATION}	Quand une relation proche prend fin, j'ai besoin de m'engager immédiatement dans une autre relation	#
{ASSUME}	Je suis terrifié(e) à l'idée de devoir m'assumer tout(e) seul(e)	#

DONNEES NUTRITIONNELLES

Code Non 0
 Oui 1
 Ne sait pas 9

{DN1}	Avez-vous des difficultés pour manger à votre faim ?	#
{DN1BIS}	Si Oui, pourquoi ?	#
	1= Raisons de santé	
	2= Raisons financières	
	3= Raisons familiales	
	4 = Choix / volonté	
	5= Manque d'appétit	
	6= Manque de temps	
	7= Autre	
{DN1BISOTH}	Laquelle? _____	
{DN2}	Avez-vous mangé à votre faim les 3 derniers jours ?	#
{DN2BIS}	Si Non, pourquoi ?	#
	1= Raisons de santé	
	2= Raisons financières	
	3= Raisons familiales	
	4 = Choix / volonté	
	5= Manque d'appétit	
	6= Manque de temps	
	7= Autre	
{DN2BISOTH}	Laquelle? _____	

```

{DN3}      Consommez-vous tous les aliments ?                                #
{DN3BIS}   Si Non, dites lesquels?                                           <A                                >
{DN3TER}   Pourquoi ?                                                         #
          1= Raisons de santé
          2= Raisons financières
          3= Animal totémique
          4= Coutume / Tradition
          5= Croyances
          6= Religion
          7= Choix / Goût personnel
          8= Autre
{DN3TEROTH} Laquelle?_____

{DN4}      Y'a-t-il des aliments qui vous sont interdits ?                    #
{DN4BIS}   Si Oui, dites lesquels ?                                           <A                                >
{DN4TER}   Pourquoi ?                                                         #
          1= Raisons de santé
          2= Raisons financières
          3= Animal totémique
          4= Coutume / Tradition
          5= Croyances
          6= Religion
          7= Choix / Goût personnel
          8= Autre
{DN4TEROTH} Laquelle?_____

{DN5}      Combien de repas prenez-vous par jour ?                            #

{DN5BIS}   Si moins de 3 repas/jour, pourquoi ?                              #
          Manque de temps              1
          Manque de moyens             2
          Manque d'appétit             3
          Ne sait pas                  9

{DN6}      Mangez-vous habituellement dans la même pièce que                #
          le reste de la famille ?
{DN6BIS}   Si Non, pourquoi ?                                                 <A                                >

          Pensez-vous que la part que l'on vous sert est la même que celle
{DN7}      des autres membres de la famille du même âge et du même sexe ?  #
          Oui                          1
          Non, moins importante       2
          Non, plus importante        3
          Ne sait pas                  9

          Au cours des 3 derniers jours, combien de fois avez-vous consommé :
{DN3J1}    Des produits laitiers (lait, lait caillé, fromage, yaourt...)? ## fois
{DN3J2}    Des fruits? ## fois
{DN3J3}    Des légumes (tomates, carotte, aubergine, gombos, avocats...)? ## fois
          Des féculents (maïs, mil, sorgho, riz, blé, igname, manioc,
{DN3J4}    patate douce, banane plantain, pomme de terre...)? ## fois
{DN3J5}    Des légumineuses (haricots secs, pois chiche, lentilles,...) ? ## fois
{DN3J6}    Des oléagineux (sésame, arachide...) ? ## fois
{DN3J7}    De la viande ou du poisson ? ## fois
{DN3J8}    Des œufs? ## fois
{DN3J9}    Du sucre ou des produits sucrés (sodas, sucre, miel...) ? ## fois

*****
{PINTER}   Cet entretien a été mené avec                                     #
          Participant seulement              0
          Participant et informant          1
*****

```

INFORMANT MODULE CSI-D

IDENTIFIANTS

Cet entretien a été mené avec:

Informant seulement	1		
Participant et informant	2	{IINTER}	#

Spécifiez la relation entre l'informant et le participant :

1	Conjoint
2	Fils/Fille
3	Beau-fils/Belle-fille
4	Frère/Soeur
5	Autre member de la famille
6	Ami
7	Voisin
8	Autre
9	Pas connu
{IRELAT}	#

Votre (xxxx) a-t-il (elle) des enfants?

Non	0
Oui	1
{ICH}	#

A quelle fréquence votre (xxxx) voit ses enfants ou d'autres proches ?

Jamais	0
Tous les jours	1
2-3 fois / semaine	2
Au moins une fois / semaine	3
Au moins une fois / mois	4
Moins souvent	5
{IRELFRQ}	#

Je souhaite maintenant vous poser quelques petites questions sur l'activité de votre xxxxx durant ces derniers temps.

1. Avez-vous remarqué un changement dans ses activités de la vie de tous les jours durant ces dernières années? Pouvez-vous les décrire?

Non	0		
Oui	1	{ACTIV}	#

2. Y a t-il eu une baisse de l'état général dans son fonctionnement mental ou intellectuel? Pouvez-vous le décrire

Non	0		
Oui	1		
Ne sait pas	9	{MENTAL}	#

3. Nous avons toutes des petites difficultés à nous rappeler les choses quand nous vieillissons, mais est-ce ce que c'est un problème particulièrement important pour xxxxx?

Non	0		
Oui	1		
Ne sait pas	9	{MEMORY}	#

Maintenant j'aimerais vous interroger sur d'autres changements que vous auriez pu relever chez votre xxxx.

4. Est-ce qu'il lui arrive d'oublier où il/elle a posé les choses?

Non	0		
Parfois	5		
Oui	1		
Ne sait pas	9	{PUT}	#

5. Est-ce qu'il lui arrive d'oublier où les choses sont habituellement rangées?

Non	0		
Parfois	5		
Oui	1		
Ne sait pas	9	{KEPT}	#

6. Est-ce qu'il lui arrive d'oublier le nom d'amis?

Non	0		
Parfois	5		
Oui	1		
Ne sait pas	9	{FRDNAME}	#

7. Ou de membres de la famille?

Non	0		
Parfois	5		
Oui	1		
Ne sait pas	9	{FAMNAME}	#

8. Est-ce qu'il lui arrive d'oublier ce qu'elle voulait dire en plein milieu de la conversation?

Non	0		
Parfois	5		
Oui	1		
Ne sait pas	9	{CONVERS}	#

9. Quand il/elle parle, a-t-il/elle des difficultés à trouver ses mots?

Non	0		
Parfois	5		
Oui	1		
Ne sait pas	9	{WORDFIND}	#

10. Utilise t-il/elle des mots inexacts/inappropriés?

Non	0		
Parfois	5		
Oui	1		
Ne sait pas	9	{WORDWRG}	#

11. Est ce qu'il/elle a tendance à parler de choses anciennes plutôt que de choses récentes?

Non	0		
Parfois	5		
Oui	1		
Ne sait pas	9	{PAST}	#

12. Est-ce qu'il lui arrive de ne pas se rappeler quand il/elle vous a vu pour la dernière fois?

Non	0		
Parfois	5		
Oui	1		
Ne sait pas	9	{LASTSEE}	#

13. Est-ce qu'il lui arrive de ne pas se rappeler ce qui s'est passé la veille?

Non	0		
Parfois	5		
Oui	1		
Ne sait pas	9	{LASTDAY}	#

14. Est-ce qu'il lui arrive de ne pas se rappeler où elle est?

Non	0		
Parfois	5		
Oui	1		
Ne sait pas	9	{ORIENT}	#

15. Est-ce qu'il lui est déjà arrivé de se perdre à l'extérieur de la maison/en ville?

Non	0		
Parfois	5		
Oui	1		

Ne sait pas	9	{LOSTOUT}	#
-------------	---	-----------	---

17. Est-ce qu'il lui est déjà arrivé de se perdre, de ne plus se retrouver dans la maison (ne pas retrouver les toilettes par exemple)?

Non	0		
Parfois	5		
Oui	1		
Ne sait pas	9	{LOSTIN}	#

18. Est-ce qu'il lui arrive d'avoir des difficultés dans les tâches ménagères, par exemple préparer le repas, se faire un café ou un thé?

Non	0		
Parfois	5		
Oui	1		
Ne sait pas	9	{CHORES}	#

18a. Est-ce que l'investigateur estime que la difficulté est essentiellement attribuable à un problème physique?

Non	0		
Oui	1	{CHOREDIS}	#

19. Est ce qu'il/elle a perdu d'autres capacités particulières, aptitudes, hobbies qu'il/elle avait avant?

Non	0		
Oui	1		
Ne sait pas	9	{HOBBY}	#

20. Y a t-il eu des changements dans ses capacités à gérer/utiliser l'argent?

Pas de difficultés	0		
Certaines difficultés	1		
Incapable d'utiliser / gérer l'argent	2		
Ne sait pas	9	{MONEY}	#

21. Est-ce qu'il/elle a difficultés à faire face à des changements imprévus dans ses habitudes de vie?

Non	0		
Parfois	5		
Oui	1		
Ne sait pas	9	{CHANGE}	#

22. Avez-vous noté un changement dans sa capacité à penser ou raisonner?

Non	0		
Oui	1		
Ne sait pas	9	{REASON}	#

23. A t-il/elle des difficultés pour s'alimenter?

Mange proprement avec les couverts appropriés	0		
Mange salement avec une cuillère seulement	1		
Seulement des solides (biscuits, par ex)	2		
Ne s'alimente plus	3		
Ne sait pas	9	{FEED}	#

23a. Est-ce que l'investigateur estime que la difficulté est essentiellement attribuable à un problème physique?

Non	0		
Oui	1	{FEEDDIS}	#

24. A t-il/elle des difficultés pour s'habiller?

S'habille seul(e)	0		
Erreurs occasionnelles (boutons, etc.)	1		
Difficultés importantes (oublie des habits, etc.)	2		
Incapable de s'habiller seul(e)	3		
Ne sait pas	9	{DRESS}	#

24a. Est-ce que l'investigateur estime que la difficulté est essentiellement attribuable à un problème physique?

Non	0		
Oui	1	{DRESSDIS}	#

25. A t-il/elle des difficultés pour utiliser les toilettes? Est-ce qu'il lui arrive de se salir?

Aucune difficulté	0		
Mouille le lit occasionnellement	1		
Mouille fréquemment le lit	2		
Incontinence selles et urines	3		
Ne sait pas	9	{TOILET}	#

25a. Est-ce que l'investigateur estime que la difficulté est essentiellement attribuable à un problème physique?

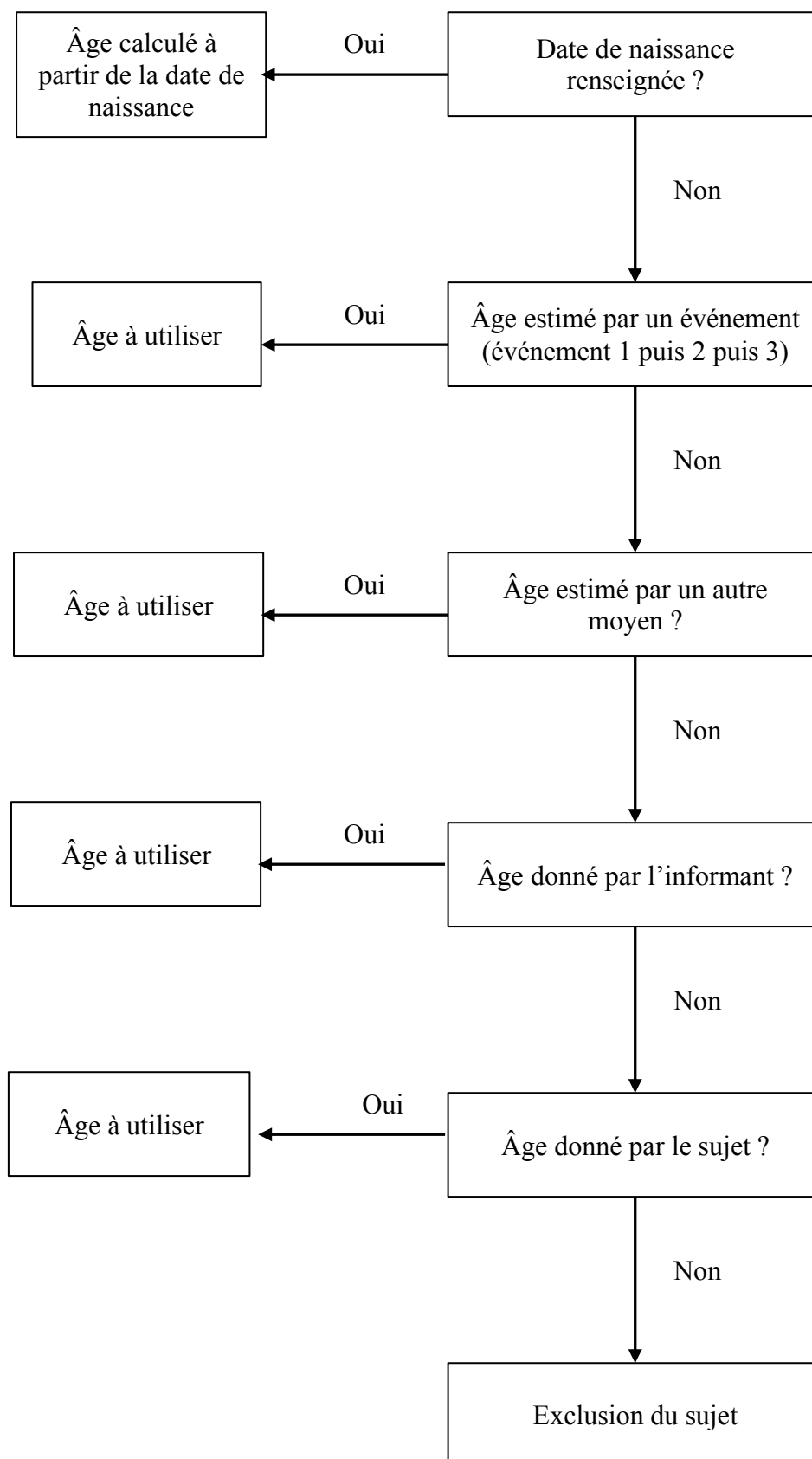
Non	0		
Oui	1	{TOILDIS}	#

26. Est-ce qu'il y a eu des changements dans son sommeil au cours de l'année écoulée?

Non	0		
Oui	1		
Ne sait pas	9	{SLEEP}	#

MERCI BEAUCOUP.

Annexe 3. Algorithme de décision pour le choix de la variable âge à utiliser lors des analyses



Annexe 4. Questionnaire utilisé lors de la phase de confirmation

VISITE EXAMEN NEURO EPIDEMCA

N° dossier

Date de la visite : __/__/____

Nom :

Prénom :

Age :

Date de naissance : __/__/____

Profession actuelle:

Profession antérieure:

Domicile :

Latéralisation : 1- ☐ droitier 2- ☐ gaucher 3- ☐ ambidextre

Informations fournies par : 1- ☐ le sujet seul
2- ☐ uniquement un parent
3- ☐ le sujet plus un parent

Si un parent est présent, s'agit-il ? 1- ☐ conjoint
2- ☐ fille ou fils
3- ☐ frère ou sœur
4- ☐ autre, précisez :

.....

Questionnaire de Plainte Cognitive

A. Avez-vous ressenti un changement de votre mémoire dans les six derniers mois écoulés :

1- OUI 0- NON

B. Avez-vous l'impression que votre mémoire fonctionne moins bien que celle des sujets de votre âge :

1- OUI 0- NON

Avez-vous ces six derniers mois (et ce, de façon plus importante qu'avant) (*question que l'on repose avant chaque item*)

1. RESSENTI l'impression d'enregistrer moins bien les événements et/ou entendu plus souvent vos proches dire " je te l'ai déjà dit "...

1- OUI 0- NON

2. OUBLIE un rendez-vous important

1- OUI 0- NON

3. PERDU vos affaires plus souvent et/ou plus longtemps que d'habitude

1- OUI 0- NON

4. RESSENTI des difficultés plus grandes à vous orienter et/ou le sentiment de ne pas connaître un endroit où vos proches vous ont dit que vous étiez déjà venu

1- OUI 0- NON

5. OUBLIE complètement un événement y compris lorsque vos proches vous l'ont raconté et/ou lorsque vous avez pu revoir des photos de celui-ci

1- OUI 0- NON

6. RESSENTI l'impression de chercher les mots en parlant (sauf les noms propres) et d'être obligés d'utiliser d'autres mots, de vous arrêter de parler ou de dire plus souvent que d'ordinaire " truc " ou " machin "

1- OUI

0- NON

7. REDUIT certaines activités (ou demandé de l'aide à un proche) de peur de vous tromper : activités personnelles (papiers administratifs, factures, déclaration d'impôt, etc....) ou associatives

1- OUI

0- NON

8. OBSERVE une modification de votre caractère avec un repli sur soi, une réduction des contacts

avec autrui voire le sentiment d'avoir moins d'intérêt pour les choses ou moins d'initiative.

1- OUI

0- NON

Si la personne présente au moins un des symptômes précédents :

Avez-vous parlé à un médecin généraliste de ce(s) symptôme(s) ?

0 ☐ non

1 ☐ oui

9 ☐ Ne sait pas

Avez-vous consulté un neurologue pour ce(s) symptômes ?

0 ☐ non

1 ☐ oui

9 ☐ Ne sait pas

Avez-vous consulté un tradipraticien pour ce(s) symptôme(s) ?

0 ☐ non

1 ☐ oui

9 ☐ Ne sait pas

Vous a-t-on prescrit un ou des médicament(s) pour ces symptômes ?

0 ☐ non

1 ☐ oui

9 ☐ Ne sait pas

Si oui lesquels et qui vous les a prescrit

.....
.....
.....

ANAMNESE

(Entretien avec le sujet et/ou un informant)

Existence d'un trouble cognitif reconnu :

Par le sujet lui-même :

0 ☐ non

1 ☐ oui

9 ☐ Ne sait pas

Par l'entourage :

0 ☐ non

1 ☐ oui

9 ☐ Ne sait pas

Si **trouble cognitif** (reconnu par le sujet et/ou l'entourage),

Ce trouble est-il apparu :

1 ☐ il y a moins de 6 mois

4 ☐ 2 à 5 ans

2 ☐ 6 mois à 1 an

5 ☐ plus de 5 ans

3 ☐ 1 à 2 ans

9 ☐ Ne sait pas

Mode d'installation : 1 ☐ Progressif 2 ☐ Brutal 9 ☐ Ne sait pas

Le trouble cognitif est-il apparu :

• Après un accident vasculaire cérébral: 0 ☐ non 1 ☐ oui 9 ☐ Ne sait pas

Si oui, combien de temps après ? /__/_/ mois

• Au cours d'une maladie de Parkinson ? 0 ☐ non 1 ☐ oui 9 ☐ Ne sait pas

Si oui, combien de temps après le début ? /__/_/ années

• Après une anesthésie : 0 ☐ non 1 ☐ oui 9 ☐ Ne sait pas

- Si oui, s'agissait-il d'une anesthésie
- 1 ☐ générale
 - 2 ☐ locale ou régionale
 - 9 ☐ Ne sait pas

Evolution depuis l'apparition

- 1 ☐ Stationnaire
- 2 ☐ Aggravation par palier
- 3 ☐ Aggravation progressive
- 4 ☐ Amélioration
- 9 ☐ Ne sait pas

EXAMEN COGNITIF

(évaluation des troubles cognitifs éventuels, de leurs conséquences, recherche d'éventuels signes et symptômes neurologiques associés)

Trouble du langage 0 ☐ Non 1 ☐ Discret 2 ☐ Modéré 3 ☐ Sévère

Si oui, de quel type :

Expression	0 ☐ Non	1 ☐ Oui
Compréhension	0 ☐ Non	1 ☐ Oui

Trouble de l'orientation 0 ☐ Non 1 ☐ Discret 2 ☐ Modéré 3 ☐ Sévère

Si oui, de quel type :

Spatiale	0 ☐ non	1 ☐ oui
Temporelle	0 ☐ non	1 ☐ oui

Troubles de la reconnaissance des personnes

- 0 ☐ non 1 ☐ oui 9 ☐ Ne sait pas

Précisez pour chaque type d'épisodes cités ci-dessus combien de temps ils ont duré et si ces épisodes ce sont produits plusieurs fois

.....

.....

.....

.....

Signes ou symptômes neurologiques focaux 0 ☐ Non recherchés 1 ☐ Recherchés

Si recherchés : 0 ☐ Absence 1 ☐ Présence

Si présence, précisez lesquels

.....

.....

.....

Activités et mode de vie

Le sujet habite avec qui :

- 1 ☐ Seul
- 2 ☐ Conjoint
- 3 ☐ Enfants
- 4 ☐ conjoints des enfants
- 5 ☐ Petits enfants
- 6 ☐ Autres personnes
- 7 ☐ ne sait pas

Travail aux champs

- 1 ☐ Le sujet va régulièrement aux champs pour travailler correctement (prends les initiatives et fait les choses adéquates)
- 2 ☐ Le sujet va régulièrement aux champs pour travailler mais pas correctement (ne prends pas d'initiatives, attends qu'on lui dise quoi faire, fait des choses parfois inadéquates)
- 3 ☐ Le sujet va aux champs pour conseiller les plus jeunes
- 4 ☐ Le sujet va seulement aux champs pour se promener
- 5 ☐ Le sujet ne va plus aux champs
- 6 ☐ Le sujet n'a jamais été aux champs
- 7 ☐ Ne sait pas

Autres activités professionnelles (commerce, tissage, autres)

- 1 ☐ Le sujet a une activité professionnelle avec vente qu'il fait correctement
- 2 ☐ Le sujet a une activité de production mais ne vend pas
- 3 ☐ Le sujet n'a plus d'activités dans ce cadre
- 4 ☐ Ne sait pas

Marché

- 1 ☐ Le sujet va au marché vendre le produit de son travail
- 2 ☐ Le sujet ne va au marché que pour faire quelques achats
- 3 ☐ Le sujet va au marché que pour se promener
- 4 ☐ Le sujet ne va plus au marché
- 5 ☐ Ne sait pas

Fêtes familiales (funérailles aussi) et de village

- 1 ☐ Le sujet participe activement de sa propre initiative (y va seul ou demande qu'on l'y emmène) aux fêtes familiales ou de village et aux funérailles
- 2 ☐ Le sujet n'assiste plus aux fêtes familiales ou de village et aux funérailles mais donne des directives pour ce qui doit être fait (notamment les funérailles)
- 3 ☐ Le sujet assiste seulement aux fêtes seulement si on prends l'initiative de l'y amener
- 4 ☐ Le sujet n'assiste plus aux fêtes
- 5 ☐ Ne sait pas

Cérémonies religieuses

- 1 ☐ Le sujet participe activement aux cérémonies religieuses de sa propre initiative (y va seul ou demande qu'on l'y emmène)
- 2 ☐ Le sujet assiste seulement aux cérémonies religieuses de sa propre initiative (y va seul ou demande qu'on l'y emmène)
- 3 ☐ Le sujet assiste seulement aux cérémonies religieuses seulement si on prends l'initiative de l'y amener
- 4 ☐ Le sujet n'assiste plus aux cérémonies religieuses
- 5 ☐ Ne sait pas

Education des enfants

- 1 ☐ Le sujet participe activement à l'éducation des enfants
- 2 ☐ Le sujet ne participe plus à l'éducation des enfants
- 3 ☐ Ne sait pas

Utilisation de l'argent

- 1 ☐ Le sujet n'a aucune difficulté pour utiliser l'argent (il gère lui-même ses gains et ses dépenses)
- 2 ☐ Le sujet a quelques difficultés ou doit se faire aider pour gérer son budget
- 3 ☐ Le sujet ne gère plus son budget mais peut faire des petits achats
- 4 ☐ Le sujet n'utilise plus l'argent
- 5 ☐ Ne sait pas

Intérêt pour la vie publique

- 1 ☐ Le sujet a voté aux dernières élections et sait pour qui
- 2 ☐ Le sujet a voté mais ne sait pas pour qui
- 3 ☐ Le sujet n'a pas voté
- 4 ☐ Ne sait pas

Déplacements

- 1 ☐ Le sujet se déplace sans problèmes, utilise les moyens de transport
- 2 ☐ Le sujet ne se déplace qu'à pied
- 3 ☐ Le sujet ne se déplace plus loin de son domicile
- 4 ☐ Ne sait pas

Entretien du domicile (femmes uniquement)

- 1 ☐ Le sujet participe activement à l'entretien du domicile
- 2 ☐ Le sujet ne fait le ménage que dans sa chambre
- 3 ☐ Le sujet ne participe plus au ménage
- 4 ☐ Ne sait pas

Préparation des repas (femmes uniquement)

- 1 ☐ Le sujet prépare des repas pour elle et d'autres personnes
- 2 ☐ Le sujet prépare des repas uniquement pour elle
- 3 ☐ Le sujet participe activement à la préparation des repas
- 4 ☐ Le sujet ne participe plus à la préparation des repas
- 5 ☐ Ne sait pas

Jeux et activités de loisirs (dominos, etc.)

- 1 ☐ Le sujet joue à des jeux de sociétés et correctement
- 2 ☐ Le sujet joue à des jeux de société mais pas correctement
- 3 ☐ Le sujet ne fait que regarder les autres jouer
- 4 ☐ Le sujet ne participe plus à des jeux de sociétés
- 5 ☐ Ne sait pas

Tricot/tissage/Couture (femmes uniquement) 0 ☐ Non 1 ☐ Oui

Transmettre un message

- 1 ☐ Le sujet transmet le message de sa propre initiative et correctement (qui est passé demander après qui, dit clairement le message laissé)
- 2 ☐ Le sujet transmet le message correctement seulement si on lui demande s'il n'a pas reçu de message à transmettre
- 3 ☐ Le sujet transmet le message partiellement (ne sait pas le nom de celui qui est passé, ou de celui à qui est destiné le message ou ne sait plus le message)
- 4 ☐ Le sujet oublie de dire que quelqu'un est passé et ne se souvient même pas que quelqu'un est passé laisser un message
- 5 ☐ Ne sait pas

Toilette

- 1 ☐ Le sujet fait sa toilette seul, correctement et il en prend l'initiative
- 2 ☐ Le sujet fait sa toilette seul, correctement mais il a besoin d'être stimulé
- 3 ☐ Le sujet fait sa toilette seul mais pas correctement
- 4 ☐ Le sujet a besoin d'aide pour sa toilette parce qu'il a des troubles moteurs, visuels..
- 5 ☐ Le sujet a besoin d'aide pour sa toilette même s'il n'a pas des troubles moteurs ou visuels importants
- 6 ☐ Ne sait pas

Habillage

- 1 ☐ Le sujet s'habille seul et correctement (il choisit tout seul des vêtements propres et appropriés)
 2 ☐ Le sujet s'habille seul mais pas correctement (vêtements pas propres ou inappropriés ou mal mis)
 3 ☐ Le sujet a besoin d'aide pour s'habiller parce qu'il a des troubles moteurs, visuels
 4 ☐ Le sujet a besoin d'aide pour s'habiller même s'il n'a pas des troubles moteurs ou visuels importants
 5 ☐ Ne sait pas

Blanchisserie

- 1 ☐ Le sujet lave son linge seul, correctement et il en prend l'initiative
 2 ☐ Le sujet fait son linge seul, correctement mais il n'en prend pas l'initiative
 3 ☐ Le sujet a besoin d'aide pour sa lessive
 5 ☐ Ne sait pas

Autres activités

- Chef de famille : 0 ☐ non 1 ☐ oui 9 ☐ Ne sait pas
 Tradipraticien : 0 ☐ non 1 ☐ oui 9 ☐ Ne sait pas
 Délégué de village : 0 ☐ non 1 ☐ oui 9 ☐ Ne sait pas

Partage du repas en famille 0 ☐ non 1 ☐ oui 9 ☐ Ne sait pas

Autres activités 0 ☐ non 1 ☐ oui 9 ☐ Ne sait pas

Si oui,
 précisez.....

A-t-il un handicap physique important qui interfère avec ses activités ? 0 ☐ non
 1 ☐ oui (paralysie, amputation, arthrose majeure)

Audition : 1 ☐ surdité sévère 2 ☐ simple gêne auditive 3 ☐ normale

Vision : 1 ☐ aveugle 2 ☐ simple gêne visuelle 3 ☐ vision normale

Le sujet peut rester seul à la maison ? 0 ☐ non 1 ☐ oui 9 ☐ Ne sait pas

Si non
 pourquoi

DSM IV

A. Apparition de déficits cognitifs multiples comme en témoignent à la fois :

1) Une altération de la mémoire (altération de la capacité à apprendre des informations nouvelles ou à se rappeler les informations apprises antérieurement)

1 ☐ Oui 0 ☐ Non

2) Une (ou plusieurs) des perturbations cognitives suivantes :

a) trouble du langage

1 ☐ Oui

0 ☐ Non

b) trouble de la gestualité

1 ☐ Oui

0 ☐ Non

c) trouble de la reconnaissance des personnes ou des choses

1 ☐ Oui

0 ☐ Non

d) perturbation des fonctions exécutives (faire des projets, organiser, ordonner dans le temps, avoir une pensée abstraite)

1 ☐

Oui 0 ☐ Non

B. Les déficits cognitifs des critères A1 et A2 sont tous les deux à l'origine d'une altération significative du fonctionnement social ou professionnel et représentent un déclin significatif par rapport au niveau de fonctionnement antérieur

1 ☐ Oui

0 ☐ Non

C. Les déficits ne surviennent pas de façon exclusive au cours de l'évolution d'un délirium

1 ☐ Oui

0 ☐ Non

SYNTHESE DE L'EXAMEN MEDICAL

Diagnostic cognitif de l'examinateur (indépendamment des critères DSMIV)

0 ☐ Pas de démence

1 ☐ Plainte isolée

2 ☐ MCI

3 ☐ Démence

Dépression

0 ☐ non 1 ☐ oui

Si **démence**, type :

Non	Maladie d'Alzheimer	1 ☐ Oui	0 ☐
Possible		<i>Si oui, 1 ☐ Probable 2</i>	☐
Non	Démence vasculaire	1 ☐ Oui	0 ☐
Non	Démence mixte	1 ☐ Oui	0 ☐
Non	Démence fronto-temporale	1 ☐ Oui	0 ☐
Non	Démence due à une maladie de Parkinson	1 ☐ Oui	0 ☐
Non	Démence vésanique	1 ☐ Oui	0 ☐
Non	Autre type de démence	1 ☐ Oui	0 ☐
	Précisez _____		

Démence impossible à classer (sans précision)	1 ☐ Oui	0 ☐
Non		

DOMAINE	CDR 0	CDR 0.5	CDR 1	CDR 2	CDR 3
MEMOIRE	Pas de perte de mémoire ou très léger manque de mémoire de manière irrégulière ☐ 0	Manque de mémoire léger mais régulier, souvenirs partiels des événements, manque de mémoire "bénin" ☐ 0.5	Perte de mémoire modérée, plus marquée pour les événements récents, ce défaut trouble les activités quotidiennes ☐ 1	Perte grave de mémoire, seul ce qui a été appris de longue date est retenu, les choses nouvelles sont rapidement oubliées ☐ 2	Perte grave de mémoire, seuls des fragments restent ☐ 3
ORIENTATION	Parfaitement orienté ☐ 0	Parfaitement orienté à l'exception d'une légère difficulté de perception du temps ☐ 0.5	Difficulté modérée avec la perception du temps orienté au niveau du lieu de l'examen mais peut connaître une certaine désorientation géographique ailleurs ☐ 1	Grave difficulté avec la perception du temps, généralement désorienté dans le temps et souvent dans le lieu ☐ 2	Orienté seulement par rapport aux personnes ☐ 3
JUGEMENT ET RESOLUTION DES PROBLEMES	Résout bien les problèmes de tous les jours, bon jugement par rapport au comportement passé ☐ 0	Très légère difficulté à gérer les problèmes, les similitudes, les différences ☐ 0.5	Difficulté modérée à gérer les problèmes, les similitudes, les différences, le jugement social est généralement conservé ☐ 1	Très nette difficulté à gérer les problèmes, les similitudes, les différences, le jugement social est généralement altéré ☐ 2	Incapable de porter un jugement ou de résoudre des problèmes ☐ 3
POSITION DANS LA COMMUNAUTE	Degré normal d'indépendance au niveau du travail, du shopping, des activités commerciales ou financières au sein d'un groupe social ☐ 0	Légère altération au niveau de ces activités ☐ 0.5	Incapable de fonctionner indépendamment au niveau de ces activités mais continue d'en pratiquer certaines, semble normal au premier abord ☐ 1	Pas de fonction indépendante hors du domicile. Semble en assez bonne santé pour être emmené exercer des activités hors du domicile ☐ 2	Pas de fonction indépendante hors du domicile. Semble trop malade pour être emmené exercer des activités hors du domicile ☐ 3
FOYER ET PASSE-TEMPS	La vie au foyer, les passes temps, les intérêts intellectuels sont bien conservés ☐ 0	La vie au foyer, les passe-temps, les intérêts intellectuels sont légèrement diminués ☐ 0.5	Diminution des fonctions domestiques légère mais réelle, les tâches les plus difficiles sont abandonnées, les passe-temps et intérêts les plus compliqués sont abandonnés ☐ 1	Seules les tâches simples sont exécutées, intérêts très limités, ne durent pas ☐ 2	Aucune fonction significative au foyer ☐ 3
HYGIENE PERSONNELLE	Parfaitement capable de s'occuper de soi ☐ 0		Doit être sollicité ☐ 1	A besoin d'aide pour s'habiller, pour maintenir son hygiène, pour garder ses effets personnels ☐ 2	A besoin d'une aide importante pour l'hygiène personnelle, souvent incontinent ☐ 3

TESTS COGNITIFS

N° dossier /__/_/_/

Heure début de tests papier (heures/min) : /__/_/ h /__/_/ min

Grober & Buschke - Partie 1 : rappel explicite

CONSIGNES :

MONTRER AU SUJET LE PREMIER FEUILLET DE 4 MOTS ET DIRE : "CITEZ-MOI PARMI CES QUATRE IMAGES LE NOM DU POISSON". IDEM AVEC LES TROIS AUTRES ITEMS DE LA FEUILLE ET CORRIGER LE SUJET S'IL FAIT UNE ERREUR.

RAPPEL IMMEDIAT :

APRES CHACUNE DES PRESENTATIONS DE LA FEUILLE DES 4 IMAGES, CACHER LE FEUILLET PUIS DEMANDER : "MAINTENANT, DITES-MOI QUEL ETAIT LE POISSON ? ... LE VETEMENT ? ... LE JEU ? ... LA FLEUR ?".

Rappels 1, 2 et 3 :

UNE FOIS LE RAPPEL IMMEDIAT TERMINE, DIRE AU SUJET : "MAINTENANT, JE VAIS VOUS DEMANDER DE ME RAPPELER TOUS LES MOTS QUE NOUS VENONS DE VOIR. ESSAYEZ DE ME RAPPELER LE MAXIMUM DE MOTS.", PUIS EFFECTUER UN RAPPEL INDICE POUR LES ITEMS NON RAPPELES : EX. : "QUEL ETAIT LE NOM DU POISSON ?".

ENTRE CHAQUE EPREUVE RAPPEL, FAITES UNE EPREUVE INTERFERENTE EN DISANT : "MAINTENANT JE VAIS VOUS DEMANDER DE COMPTER A REBOURS A PARTIR DE 357 ET CE PENDANT 20 SECONDES."

IMPORTANT : *SI LE SUJET EST MAL VOYANT. FAIRE PASSER LE GROBER ORALEMENT (ON VA APPRENDRE ENSEMBLE DES MOTS CHAQUE MOT APPARTIENT A UNE CATEGORIE OU FAMILLE. ON VA S'AIDER DE LA CATEGORIE POUR RETROUVER LE MOT SI ON L'A OUBLIE). SE LIMITER A CHAQUE ETAPE (RAPPEL IMMEDIAT, RAPPEL 1, RAPPEL 2, RAPPEL 3 ET RAPPEL DIFFERE) AU 12 PREMIERS MOTS DE LA LISTE (NE PAS FAIRE APPRENDRE LES MOTS X, CAMION, CHAISE, PEIGNE).*

Rappel immédiat :

Catégorie	Item	Rappel immédiat	0/1
poisson	carpe		/__/
vêtement	chemise		/__/
bâtiment	police		/__/
partie du corps	nez		/__/
personne	maître (d'école)		/__/
fruit	citron		/__/
métal	or		/__/
instrument de ménage	seau/cantine		/__/
animal	serpent		/__/
arbre	cocotier / palmier		/__/
sportif	boxe		/__/
légume	oignon		/__/
boisson	jus		/__/
moyen de transport	camion		/__/
meuble	chaise		/__/
objet de toilette	peigne		/__/

Total mots rappelés : /__/_/

Total intrusions : /__/_/

Ecrire en clair les intrusions éventuelles :

Rappel 1

Catégorie	Item	R libre 1	0/1	R indicé 1	0/1
poisson	carpe		/__/		/__/
vêtement	chemise		/__/		/__/
bâtiment	police		/__/		/__/
partie du corps	nez		/__/		/__/
personne	maître (d'école)		/__/		/__/
fruit	citron		/__/		/__/
métal	or		/__/		/__/
instrument ménage	seau/cantine		/__/		/__/
animal	serpent		/__/		/__/
arbre	cocotier / palmier		/__/		/__/
sportif	boxe		/__/		/__/
légume	oignon		/__/		/__/
boisson	jus		/__/		/__/
moyen de transport	camion		/__/		/__/
meuble	chaise		/__/		/__/
objet de toilette	peigne		/__/		/__/

Mots rappelés : /__/_//__/_/

Répétitions : /__/_//__/_/

Intrusions : /__/_//__/_/

Ecrire en clair les intrusions éventuelles :

Rappel libre 1 :

Rappel indicé 1 :

Rappel 2

Catégorie	Item	R libre 2	0/1	R indicé 2	0/1
poisson	carpe		/__/		/__/
vêtement	chemise		/__/		/__/
bâtiment	police		/__/		/__/
partie du corps	nez		/__/		/__/
personne	maître (d'école)		/__/		/__/
fruit	citron		/__/		/__/
métal	or		/__/		/__/
instrument ménage	seau/cantine		/__/		/__/
animal	serpent		/__/		/__/
arbre	cocotier / palmier		/__/		/__/
sportif	boxe		/__/		/__/
légume	oignon		/__/		/__/
boisson	jus		/__/		/__/
moyen de transport	camion		/__/		/__/
meuble	chaise		/__/		/__/
objet de toilette	peigne		/__/		/__/

Mots rappelés : /__/_//__/_/

Répétitions : /__/_//__/_/

Intrusions : /__/_//__/_/

Ecrire en clair les intrusions éventuelles :

Rappel libre 2 :

Rappel indicé 2 :

Rappel 3

Catégorie	Item	R libre 3	0/1	R indicé 3	0/1
poisson	carpe		/__/		/__/
vêtement	chemise		/__/		/__/
bâtiment	police		/__/		/__/
partie du corps	nez		/__/		/__/
personne	maître (d'école)		/__/		/__/
fruit	citron		/__/		/__/
métal	or		/__/		/__/
instrument ménage	seau/cantine		/__/		/__/
animal	serpent		/__/		/__/
arbre	cocotier / palmier		/__/		/__/
sportif	boxe		/__/		/__/
légume	oignon		/__/		/__/
boisson	jus		/__/		/__/
moyen de transport	camion		/__/		/__/
meuble	chaise		/__/		/__/
objet de toilette	peigne		/__/		/__/

Mots rappelés : /__/_//__/_/

Répétitions : /__/_//__/_/

Intrusions : /__/_//__/_/

Ecrire en clair les intrusions éventuelles :

Rappel libre 3 :

Rappel indicé 3 :

Barrage de Zazzo

Consignes :

Déplier la feuille devant le sujet et, tout en montrant le signe en haut de la page : « *Vous voyez ce signe, qu'est-ce-que c'est ?* ».

Le sujet répondra : « *un carré avec une tige (un trait, une queue) vers le haut* ».

Répétez « *c'est un carré avec une tige (un trait, une queue) vers le haut* », en reprenant le terme donné par le sujet.

« *Sur l'ensemble de la feuille, vous retrouverez des carrés avec les traits soit vers le haut, vers le bas, à gauche à droite ou en diagonale. Je vais vous demander de parcourir ligne par ligne et de barrer (avec un trait) ce signe-là (en indiquant à l'aide d'un crayon le signe en haut de la page) et ceci pour toute la page* ».

Attention, vous devez démarrer le chronomètre que lorsque le sujet aura compris les instructions données. Si le sujet ne comprend pas la consigne, vous répétez mais vous ne devez pas prendre en exemple des signes dans la page.

Lorsque le sujet a barré d'un trait le premier signe, vous démarrez le chronomètre.*

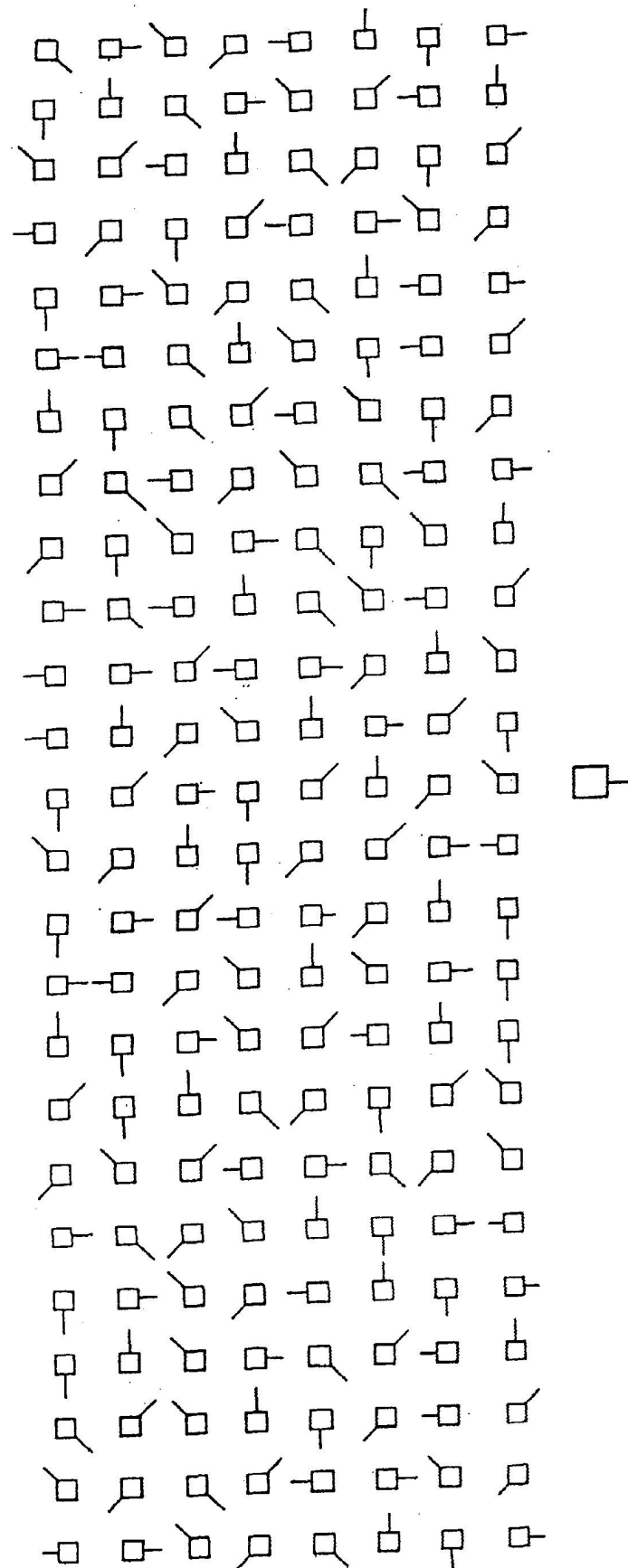
Codage :

Nombre de bons signes barrés.

Nombre de mauvais signes barrés.

Noter le temps en clair en minutes pris par le sujet pour compléter une série de quatre lignes.

Le codage du temps se fera ultérieurement en secondes.



Lignes	Nb de bons signes barrés	Nb de mauvais signes barrés	Nombre total d'omissions	Nb de lignes sautées	Nb d'omissions dans lignes sautées	Temps en secondes
4 (14)	/ _ / _ /	/ _ / _ /	/ _ / _ /	/ _ /	/ _ / _ /	/ _ / _ / _ /
8 (15)	/ _ / _ /	/ _ / _ /	/ _ / _ /	/ _ /	/ _ / _ /	/ _ / _ / _ /

Nombre total de signes barrés sur 29 : / _ / _ /

Test non passé ou non complet (0=non ; 1=oui)

Refus (autre que digression)

Incapable physiquement

Incapable intellectuellement

Autre (précisez)

/ _ /

/ _ /

/ _ /

/ _ /

/ _ /

Incident au cours du test (0=non ; 1=oui)

Interruption parasite (téléphone, famille, animal domestique)

*Digression de la personne au cours du test**

Stratégie incôtable ou anarchique

/ _ /

/ _ /

/ _ /

/ _ /

* si cela se produit, ne pas arrêter et dire de reprendre le test, si la digression dure trop longtemps, arrêter le test

Grober & Buschke - Partie 2 : rappel différé

CONSIGNES :

"MAINTENANT, JE VAIS VOUS DEMANDER DE ME RAPPELER LES MOTS SUR LESQUELS NOUS AVONS TRAVAILLÉ PLUSIEURS FOIS TOUTE À L'HEURE, VOUS VOUS SOUVENEZ? ESSAYEZ DE ME RAPPELER LE MAXIMUM DE MOTS." CESSER AU BOUT DE 2 MINUTES PUIS EFFECTUER UN RAPPEL INDICÉ POUR LES ITEMS NON RAPPELÉS : EX. : "QUEL ÉTAIT LE NOM DU POISSON ?".

Lors du rappel indicé, si le sujet ne peut restituer l'item demandé, **ne pas fournir l'item** et passer à l'item suivant.

Rappel différé :

Catégorie	Item	R libre	0/1	R indicé	0/1
poisson	carpe		/__/		/__/
vêtement	chemise		/__/		/__/
bâtiment	police		/__/		/__/
partie du corps	nez		/__/		/__/
personne	maître (d'école)		/__/		/__/
fruit	citron		/__/		/__/
métal	or		/__/		/__/
instrument ménage	seau/cantine		/__/		/__/
animal	serpent		/__/		/__/
arbre	cocotier / palmier		/__/		/__/
sportif	boxe		/__/		/__/
légume	oignon		/__/		/__/
boisson	jus		/__/		/__/
moyen de transport	camion		/__/		/__/
meuble	chaise		/__/		/__/
objet de toilette	peigne		/__/		/__/

Mots rappelés : /__/_//__/_/

Répétitions : /__/_//__/_/

Intrusions : /__/_//__/_/

Ecrire en clair les intrusions éventuelles :

Rappel libre :

Rappel indicé :

Test non passé ou non complet

Refus (autre que digression)

Incapable physiquement

Incapable intellectuellement

Autre

Si oui, précisez _____

(0-non ; 1-oui) / _ /

(0-non ; 1-oui) / _ /

(0-non ; 1-oui) / _ /

(0-non ; 1-oui) / _ /

(0-non ; 1-oui) / _ /

Incident au cours du test (0=non ; 1=oui)

Interruption parasite (téléphone, famille, animal domestique)

Digression de la personne au cours du test*

Stratégie incôtable ou anarchique

(0-non ; 1-oui) / _ /

(0-non ; 1-oui) / _ /

(0-non ; 1-oui) / _ /

(0-non ; 1-oui) / _ /

* si cela se produit, ne pas arrêter et dire de reprendre le test, si la digression dure trop longtemps, arrêter le test

Set Test d'Isaacs

Consignes

“Je vais vous nommer une catégorie de mots et je vais vous demander de me donner le plus possible de mots appartenant à cette catégorie. La première catégorie ce sont les couleurs. Je vais donc vous demander de me nommer le plus possible de couleurs auxquelles vous pouvez penser pendant 60 secondes”.

Si le sujet a compris la consigne, vous dites *“nommez moi des couleurs”*.

Faire partir le chronomètre dès la fin de la consigne.

Si le sujet ne produit aucun mot au bout de 15 secondes, répéter la consigne en arrêtant le chronomètre le temps de l'explication.

Marquer tous les mots cités, les bons et les mauvais. A 15 secondes marquer le signe / et la même chose à 30 secondes, afin de pouvoir compter par la suite les mots nommés dans l'intervalle 15 secondes et l'intervalle 30 secondes. A 60secondes marquer le signe // pour montrer que le sujet a bien cherché jusqu'à la fin de l'intervalle.

Différencier :

- les répétitions conscientes (le sujet dit qu'il l'a déjà dit) : ^
- les répétitions avec doute (le sujet émet un doute) : ?
- les répétitions non conscientes (le sujet répète le mot sans s'en rendre compte) : _

Entourer les intrusions

Codage :

Noter le **nombre d'évocations à 15, 30 et 60 secondes.**

Dans le peigne 15 " doit être inscrit le nombre de mots **corrects** nommés à 15 secondes.

Dans le peigne 30" doit être inscrit le nombre de mots **corrects** nommés à 30secondes (depuis le début, y compris les 15 premières secondes)

Dans le peigne 60" doit être inscrit le nombre de mots **corrects** nommés à 60 " (depuis le début).

Les mots corrects sont les mots qui appartiennent à la catégorie demandée et qui ne sont pas des répétitions.

Les intrusions sont des mots qui n'appartiennent pas à la catégorie demandée.

Ethnies du pays

.....

.....

.....

.....

.....

15 secondes |__|__|

30 secondes |__|__|

1 minute |__|__|

Répétitions non conscientes |__|__| Répétitions conscientes |__|__|

Répétitions avec doute |__|__| Intrusions |__|__|

Animaux

.....

.....

.....

.....

.....

15 secondes |__|__|

30 secondes |__|__|

1 minute |__|__|

Répétitions non conscientes |__|__| Répétitions conscientes |__|__|

Répétitions avec doute |__|__| Intrusions |__|__|

Fruits

.....
.....
.....
.....
.....

15 secondes |__|__|

30 secondes |__|__|

1 minute |__|__|

Répétitions non conscientes |__|__| Répétitions conscientes |__|__|

Répétitions avec doute |__|__| Intrusions |__|__|

Grandes villes du pays

.....
.....
.....
.....
.....

15 secondes |__|__|

30 secondes |__|__|

1 minute |__|__|

Répétitions non conscientes |__|__| Répétitions conscientes |__|__|

Répétitions avec doute |__|__| Intrusions |__|__|

Set Test d'Isaacs

Test non passé ou non complet (0-non ; 1-oui)

/__/

Non proposé au sujet

(0-non ; 1-oui)

/__/

Si oui, pourquoi _____

Refus (autre que digression)

(0-non ; 1-oui)

/__/

Incapable physiquement

(0-non ; 1-oui)

/__/

Incapable intellectuellement

(0-non ; 1-oui)

/__/

Autre

(0-non ; 1-oui)

/__/

Si autre, précisez _____

Incident au cours du test (0-non ; 1-oui)

/__/

Interruption parasite (téléphone, famille, animal domestique)

(0-non ; 1-oui)

/__/

*Digression de la personne au cours du test**

(0-non ; 1-oui)

/__/

Stratégie incôtable ou anarchique

(0-non ; 1-oui)

/__/

** si cela se produit, ne pas arrêter et dire de reprendre le test, si la digression dure trop longtemps, arrêter le test.*

Heure fin de tests papier (heures/min) : /__/_/ h /__/_/ min

NPI-Réduite

Le but de l'Inventaire Neuropsychiatrique (NPI) est de recueillir des informations sur la présence, la gravité et le retentissement des troubles du comportement. Le NPI permet d'évaluer 12 types de comportement différents.

PRÉSENCE

La présence de chaque trouble du comportement est évaluée par une question. Les questions se rapportent aux changements de comportement du patient qui sont apparus depuis le début de la maladie ou depuis la dernière évaluation.

Si le patient (votre femme, votre mari, ou la personne que vous aidez) ne présente pas ce trouble, entourez la réponse NON et passez à la question suivante. Si le patient présente ce trouble entourez la réponse OUI et évaluez la GRAVITÉ du trouble du comportement avec l'échelle suivante:

GRAVITÉ

1. Léger : changement peu important - **2. Moyen** : changement important - **3. Important** : changement très important

RETENTISSEMENT

Pour chaque trouble du comportement présent, il vous est aussi demandé d'évaluer le RETENTISSEMENT,

c'est-à-dire à quel point ce comportement est éprouvant pour vous, selon l'échelle suivante.

0. Pas du tout 1. Minimum 2. Légèrement 3. Modérément 4. Sévèrement 5. Très sévèrement. extrêmement

1. Idées délirantes

« Le patient/la patiente croit-il/elle des choses dont vous savez qu'elles ne sont pas vraies ? Par exemple, il/elle insiste sur le fait que des gens essaient de lui faire du mal ou de le/la voler. A-t-il / elle dit que des membres de sa famille ne sont pas les personnes qu'ils prétendent être ou qu'ils ne sont pas chez eux dans sa maison ? Est-il/elle vraiment convaincu(e) de la réalité de ces choses ».

0- NON (Passez à la question suivante) **1- OUI** : Évaluez la gravité applicable **9- NA** : Question non applicable

GRAVITÉ :	1	2	3		
RETENTISSEMENT :	0	1	2	3	4
	5				

2. Hallucinations

« Le patient/la patiente a-t-il/elle des hallucinations? Par exemple, a-t-il/elle des visions ou entend-il/elle des voix ? Semble-t-il/elle voir, entendre ou percevoir des choses qui n'existent pas ? »

0- NON (Passez à la question suivante) **1- OUI** : Évaluez la gravité applicable **9- NA** : Question non applicable

GRAVITÉ :	1	2	3		
RETENTISSEMENT :	0	1	2	3	4
	5				

3. Agitation / Agressivité

« Y a-t-il des périodes pendant lesquelles le patient/la patiente refuse de coopérer ou ne laisse pas les gens l'aider ? Est-il difficile de l'amener à faire ce qu'on lui demande ? »

0- NON (Passez à la question suivante) **1- OUI** : Évaluez la gravité applicable **9- NA** : Question non applicable

GRAVITÉ :	1	2	3		
RETENTISSEMENT :	0	1	2	3	4
	5				

4. Dépression / Dysphorie

« Le patient/la patiente semble-t-il/elle triste ou déprimé(e) ? Dit-il/elle qu'il/elle se sent triste ou déprimé(e)? »

0- NON (Passez à la question suivante) **1- OUI** : Évaluez la gravité applicable **9- NA** : Question non applicable

GRAVITÉ :	1	2	3		
RETENTISSEMENT :	0	1	2	3	4
	5				

5. Anxiété

« Le patient/la patiente est-il/elle très nerveux(se), inquiet(ète) ou effrayé(e) sans raison apparente ? Semble-t-il/elle très tendu(e) ou a-t-il/elle du mal à rester en place ? A-t-il/elle peur d'être séparé(e) de vous ? »

0- NON (Passez à la question suivante) **1- OUI** : Évaluez la gravité applicable **9- NA** : Question non applicable

GRAVITÉ :	1	2	3		
RETENTISSEMENT :	0	1	2	3	4
	5				

6. Exaltation de l'humeur / euphorie

« Le patient/la patiente semble-t-il/elle trop joyeux(se) ou heureux(se) sans aucune raison ? (Il ne s'agit pas de la joie tout à fait normale que l'on éprouve lorsque l'on voit des amis, reçoit des cadeaux ou passe du temps en famille). Il s'agit plutôt de savoir si le patient/la patiente présente une bonne humeur anormale et constante, ou s'il/elle trouve drôle ce qui ne fait pas rire les autres ? »

0- NON (Passez à la question suivante) **1- OUI** : Évaluez la gravité applicable **9- NA** : Question non applicable

GRAVITÉ :	1	2	3		
RETENTISSEMENT :	0	1	2	3	4
	5				

7. Apathie / Indifférence

« Le patient/la patiente semble-t-il/elle montrer moins d'intérêt pour ses activités ou pour son entourage ? N'a-t-il/elle plus envie de faire des choses ou manque-t-il/elle de motivation pour entreprendre de nouvelles activités ? »

0- NON (Passez à la question suivante) **1- OUI** : Évaluez la gravité applicable **9- NA** : Question non applicable

GRAVITÉ :	1	2	3		
RETENTISSEMENT :	0	1	2	3	4
	5				

8. Désinhibition

« Le patient/la patiente semble-t-il/elle agir de manière impulsive, sans réfléchir ? Dit-il/elle ou fait-il/elle des choses qui, en général, ne se font pas ou ne se disent pas en public ? »

0- NON (Passez à la question suivante) **1- OUI** : Évaluez la gravité applicable **9- NA** : Question non applicable

GRAVITÉ :	1	2	3		
RETENTISSEMENT :	0	1	2	3	4
	5				

9. Comportement moteur aberrant

« Le patient/la patiente fait-il/elle les cent pas, refait-il/elle sans cesse les mêmes choses comme par exemple ouvrir les placards ou les tiroirs, ou tripoter sans arrêt des objets ? »

0- NON (Passez à la question suivante) **1- OUI** : Évaluez la gravité applicable **9- NA** : Question non applicable

GRAVITÉ :	1	2	3		
RETENTISSEMENT :	0	1	2	3	4
	5				

10. Irritabilité / Instabilité de l'humeur

« Le patient/la patiente est-il/elle irritable, faut-il peu de choses pour le/la perturber ? Est-il/elle d'humeur très changeante ? Se montre-t-il/elle anormalement impatient(e) ? »

0- **NON** (Passez à la question suivante) 1- **OUI** : Évaluez la gravité applicable 9- **NA** : Question non applicable

GRAVITÉ :	1	2	3		
RETENTISSEMENT :	0	1	2	3	4
	5				

11. Sommeil

« Est-ce que le patient/la patiente a des problèmes de sommeil ? (Ne pas tenir compte du fait qu'il/elle se lève uniquement une fois ou deux par nuit seulement pour se rendre aux toilettes et se rendort ensuite immédiatement). Est-il/elle debout la nuit ? Est-ce qu'il/elle erre la nuit, s'habille ou dérange votre sommeil ? »

0- **NON** (Passez à la question suivante) 1- **OUI** : Évaluez la gravité applicable 9- **NA** : Question non applicable

GRAVITÉ :	1	2	3		
RETENTISSEMENT :	0	1	2	3	4
	5				

12. Appétit / Troubles de l'appétit

« Est-ce qu'il y a eu des changements dans son appétit, son poids ou ses habitudes alimentaires ? (Coter NA si le patient est incapable d'avoir un comportement alimentaire autonome et doit se faire nourrir). Est-ce qu'il y a eu des changements dans le type de nourriture qu'il/elle préfère ? »

0- **NON** (Passez à la question suivante) 1- **OUI** : Évaluez la gravité applicable 9- **NA** : Question non applicable

GRAVITÉ :	1	2	3		
RETENTISSEMENT :	0	1	2	3	4
	5				

Table des matières

INTRODUCTION	15
PARTIE 1. ETAT DES CONNAISSANCES	19
Chapitre 1 – Définition et épidémiologie des troubles cognitifs.....	19
<i>1.1 Définition des troubles cognitifs.....</i>	<i>19</i>
1.1.1 Démence.....	19
1.1.1.1 Diagnostic.....	19
1.1.1.2 Étiologie	21
1.1.2 La maladie d'Alzheimer.....	22
1.1.2.1 Neuropathologie	22
1.1.2.2 Diagnostic.....	23
1.1.3 Le Mild Cognitive Impairment	26
<i>1.2 Épidémiologie mondiale des troubles cognitifs.....</i>	<i>29</i>
1.2.1 Prévalence	29
1.2.1.1 Démence	29
1.2.1.2 MCI.....	30
1.2.2 Incidence.....	32
1.2.2.1 Démence	32
1.2.2.2 MCI.....	32
1.2.3 Mortalité.....	33
1.2.4 Facteurs de risque.....	33
1.2.4.1 Les facteurs non-modifiables	34
1.2.4.2 Les facteurs modifiables	35
<i>1.3 Épidémiologie des troubles cognitifs en Afrique.....</i>	<i>42</i>
1.3.1 Prévalence	42
1.3.2 Incidence.....	48
1.3.3 Mortalité.....	49
1.3.4 Facteurs de risque.....	50
1.3.1.1 Les études transversales	50
1.3.1.2 Les études longitudinales.....	52
Chapitre 2 – Facteurs psychosociaux et troubles cognitifs	55
<i>2.1 Stress et troubles cognitifs.....</i>	<i>55</i>
2.1.1 Définition	55
2.1.1.1 Approche environnementale	56
2.1.1.2 Approche psychologique.....	56
2.1.1.3 Approche biologique	57
2.1.2 Évaluation des événements de vie stressants.....	58
2.1.3 Les événements de vie stressants, cognition et troubles cognitifs	62
2.1.4 Mécanisme potentiel : l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS)	73
2.1.5 Conclusion.....	79
<i>2.2 Personnalité et troubles cognitifs</i>	<i>80</i>
2.2.1 Historique et définition de la personnalité	80
2.2.1.1 Historique.....	80
2.2.1.2 Définition.....	81
2.2.2 Personnalité et troubles cognitifs	89
2.2.3 Les troubles de la personnalité : l'exemple de la personnalité dépendante	103
2.2.4 Quels mécanismes sous-tendraient la relation ente la personnalité dépendante et les troubles cognitifs ?	111
2.2.5 Conclusion	115
Chapitre 3 – Facteurs nutritionnels et troubles cognitifs	117
<i>3.1 Dénutrition et troubles cognitifs.....</i>	<i>117</i>
3.1.1 Définition et prévalence de la dénutrition	117
3.1.2 Évaluation de la dénutrition.....	118
3.1.2.1 Évaluation anthropométrique.....	118

3.1.2.2 Évaluation par impédancemétrie.....	120
3.1.2.3 Évaluation par absorptiométrie biphotonique	120
3.1.2.4 Évaluation biologique	120
3.1.2.5 Évaluation par questionnaire.....	120
3.1.3 Causes de la dénutrition.....	123
3.1.4 Conséquences de la dénutrition.....	125
3.1.5 Perte de poids, dénutrition et troubles cognitifs	125
3.1.5 Conclusion.....	128
3.2 Consommation alimentaire et troubles cognitifs.....	129
3.2.1 Évaluation de la consommation alimentaire.....	129
3.2.1.1 Évaluation par questionnaire.....	129
3.2.1.2 Évaluation biologique	132
3.2.2 Consommation alimentaire, troubles cognitifs, déclin cognitif, MCI et démence.....	134
3.2.2.1 Les macronutriments : les acides gras	134
3.2.2.2 Les micronutriments	140
3.2.2.3 L'alcool.....	147
3.2.2.4 Le régime méditerranéen	149
3.2.3 Conclusion	155
PARTIE 2. CADRE ET OBJECTIFS DE LA THESE ET METHODE	157
1. Cadre de la thèse	157
2. Justification et objectifs de la thèse	158
3. Méthode.....	159
3.1 Schéma et période d'étude.....	159
3.2 Zones d'étude.....	159
3.2.1 République Centrafricaine	160
3.2.1.1 Nola et ses alentours.....	162
3.2.1.2 Bangui.....	162
3.2.2 République du Congo (figure 17).....	163
3.2.2.1 La communauté urbaine de Gamboma.....	164
3.2.2.2 Brazzaville.....	165
3.3 Population d'étude.....	165
3.4 Échantillonnage.....	165
3.4.1 Calcul de la taille d'échantillon	165
3.4.2 Zone urbaine	166
3.4.3 Zone rurale.....	167
3.5 Recueil de données	167
3.5.1 Phase de dépistage	167
3.5.1.1 L'estimation de l'âge	168
3.5.1.2 Le <i>Community Screening Interview for Dementia</i>	169
3.5.1.3 Le <i>Geriatric Mental State</i>	170
3.5.1.4 Le questionnaire sur les facteurs de risque.....	172
3.5.1.5 L'examen physique.....	172
3.5.2. Phase de confirmation	173
3.6 Éthique.....	174
4. Données analysées	174
4.1 Variable dépendante.....	174
4.2 Variables indépendantes.....	174
4.2.1 Variables psychosociales	174
4.2.1.1 Les événements de vie stressants	174
4.2.1.2 Le trouble de la personnalité dépendante.....	175
4.2.2 Variables nutritionnelles.....	177
4.2.2.1 La consommation alimentaire.....	177
4.2.2.2 Les données anthropométriques	177
4.3 Autres variables	178
4.3.1 Facteurs sociodémographiques	178

4.3.2 Facteurs vasculaires	178
4.3.3 Facteurs psychologiques	179
5. Analyse statistique.....	181
PARTIE 3. RESULTATS	183
1. Description de l'échantillon.....	183
2. Facteurs psychosociaux associés aux troubles cognitifs	186
2.1 Événements de vie stressants et troubles cognitifs	186
2.1.1 Article 1	186
2.1.2 Analyses complémentaires.....	216
2.2 Trouble de la personnalité dépendante et troubles cognitifs.....	221
2.2.1 Article 2	221
2.2.2 Analyses complémentaires.....	232
3. Facteurs nutritionnels associés aux troubles cognitifs.....	239
3.1 Dénutrition et troubles cognitifs (Article 3)	239
3.2 Consommation alimentaire et troubles cognitifs.....	264
3.2.1 Article 4	264
3.2.2 Analyse complémentaire.....	276
PARTIE 4. DISCUSSION GENERALE	278
1. Facteurs psychosociaux	279
1.1 Les événements de vie stressants	279
1.2 Le trouble de la personnalité dépendante	282
2. Facteurs nutritionnels.....	285
2.1 La dénutrition	285
2.2 La consommation alimentaire	288
3. Limites méthodologiques.....	291
3.1 Le schéma d'étude	291
3.2 La zone d'étude.....	291
3.3 La taille d'échantillon.....	292
3.4 L'évaluation des troubles cognitifs.....	292
3.5 Les outils: étaient-ils adaptés ?	293
3.5.1 Les événements de vie stressants.....	293
3.5.2 Le trouble de la personnalité dépendante	294
4. Perspectives.....	295
CONCLUSION.....	298
REFERENCES	300
ANNEXES.....	336
Annexe 1. Liste des communications liées à la recherche.....	336
Annexe 2. Questionnaire utilisé lors de la phase de dépistage	340
Annexe 3. Algorithme de décision pour le choix de la variable âge à utiliser lors des analyses	376
Annexe 4. Questionnaire utilisé lors de la phase de confirmation	378

Table des illustrations

Figure 1. Formation des plaques amyloïdes dans la maladie d'Alzheimer.....	23
Figure 2. Différents types de MCI	27
Figure 3. Prévalence de la démence chez les personnes de 60 ans et plus et évolution du nombre de cas de démence entre 2013 et 2050. <i>Adapté de (48) et (16)</i>	31
Figure 4. Schéma de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien.....	74
Figure 5. Voies par lesquelles la MA et le stress chronique pourraient conduire aux déficits cognitifs	78
Figure 6. Représentation du continuum du trait Impulsivité-Réflexion de la dimension "Recherche de nouveauté" du modèle de Cloninger.....	81
Figure 7. Exemple de planche du test de Rorschach.....	108
Figure 8. Exemple de planche du TAT	108
Figure 9. Le système sérotoninergique cérébral.....	112
Figure 10. Métabolisme de la sérotonine	113
Figure 11. Schéma illustratif du mécanisme de perte de poids.....	117
Figure 12. Mini-Nutritional Assessment.....	122
Figure 13. Planning de l'enquête terrain.....	159
Figure 14. Situation géographique de la RCA et du Congo.....	160
Figure 15. Carte de la RCA.....	161
Figure 16. Carte de la zone rurale enquêtée en RCA.....	162
Figure 17. Carte de la République du Congo.....	164
Figure 18. Tâches modifiées	170
Figure 19. Représentation schématique du recueil des données, EPIDEMCA, 2011-2012	180
Figure 20. Diagramme de flux des participants au programme EPIDEMCA, 2011-2012	184

Table des tableaux

Tableau 1. Critères diagnostiques de la démence selon le DSM-IV-TR et du trouble neurocognitif majeur selon le DSM-5	20
Tableau 2. Principales étiologies de démence.....	22
Tableau 3. Critères diagnostiques de la MA du NINCDS-ADRDA.....	25
Tableau 4. Diagnostics possibles grâce aux critères de l'IWG*.....	26
Tableau 5. Critères diagnostiques du MCI-amnésique	27
Tableau 6. Résumé des critères cliniques et cognitifs ainsi que des biomarqueurs disponibles pour le diagnostic du MCI dû à la MA.....	28
Tableau 7. Prévalences ajustées sur l'âge de la démence et de la MA à Ibadan (Nigéria) et Indianapolis (États-Unis), 1992	43
Tableau 8. Études de prévalence de la démence en Afrique.....	46
Tableau 9. Incidence annuelle standardisée sur l'âge de la démence et de la MA à Ibadan (Nigéria) et Indianapolis (États-Unis).....	48
Tableau 10. Risques relatifs de mortalité liée à la démence et à la MA à Ibadan (Nigéria) et à Indianapolis (États-Unis)	49
Tableau 11. Taux de mortalité brut à Bangui (RCA) et Brazzaville (Congo)	50
Tableau 12. Facteurs de risque, protecteurs ou associés à la démence en Afrique.....	53
Tableau 13. <i>Social Readjustment Rating Scale</i>	59
Tableau 14. <i>Scaling Life Events</i>	61
Tableau 15. Études cas-témoins et transversales entre la démence ou la MA et les EVS ou le décès parental	68
Tableau 16. Études longitudinales analysant l'association entre les EVS ou le décès parental et le risque de démence, de MA ou de MCI	71
Tableau 17. Domaines et facettes du NEO PI-R.....	83
Tableau 18. Dimensions et sous-dimensions du TCI.....	86
Tableau 19. Résumé des résultats de corrélation entre les dimensions du NEO PI et celles du TCI	87
Tableau 20. Études longitudinales associant la personnalité prémorbide aux troubles cognitifs	98
Tableau 21. Critères diagnostiques de la personnalité dépendante du DSM-IV et de la CIM-10	105
Tableau 22. Le questionnaire de la personnalité dépendante* de Tyler <i>et al.</i> , 2004	109
Tableau 23. Causes de la perte de poids chez la personne âgée démente	124
Tableau 24. Nouvelles études sur la relation entre le régime méditerranéen et les troubles cognitifs	152
Tableau 25. Calcul du nombre de sujets à inclure dans l'échantillon par arrondissement à Bangui, RCA	166
Tableau 26. Calcul du nombre de sujets à inclure dans l'échantillon par arrondissement à Brazzaville, Congo	167
Tableau 27. Événements de vie stressants utilisés dans notre étude.....	175
Tableau 28. Items de la personnalité dépendante du PDQ-4+	176
Tableau 29. Caractéristiques des participants EPIDEMCA selon leur statut cognitif, 2011-2012.....	185
Tableau 30. Nombre moyen d'événements stressants vécus sur la vie entière et à différentes périodes de vie selon le statut cognitif en RCA, EPIDEMCA, 2011-2012	216
Tableau 31. Associations ajustées entre les troubles cognitifs et le nombre d'EVS par période, RCA, EPIDEMCA, 2011-2012	216
Tableau 32. EVS selon le statut cognitif, RCA, EPIDEMCA, 2011-2012	217
Tableau 33. Associations ajustées entre les EVS individuels et les troubles cognitifs, RCA, EPIDEMCA, 2011-2012	218
Tableau 34. Nombre moyen d'événements stressants vécus sur la vie entière et à différentes périodes de vie selon le statut cognitif, Congo, EPIDEMCA, 2011-2012	218
Tableau 35. Associations ajustées entre les troubles cognitifs et le nombre d'EVS par période, Congo, EPIDEMCA, 2011-2012	219
Tableau 36. EVS selon le statut cognitif, Congo, EPIDEMCA, 2011-2012.....	219
Tableau 37. Associations ajustées entre les troubles cognitifs et les EVS individuels, Congo, EPIDEMCA, 2011-2012	220

Tableau 38. Analyse bivariée de chacun des traits de la personnalité dépendante en fonction des troubles cognitifs, EPIDEMCA, 2011-2012	233
Tableau 39. Analyse multivariée des traits de la personnalité dépendante en fonction des troubles cognitifs, EPIDEMCA, 2011-2012	234
Tableau 40. Analyse bivariée des traits de la personnalité dépendante en fonction des troubles cognitifs, RCA, EPIDEMCA, 2011-2012	235
Tableau 41. Analyse multivariée des traits de la personnalité dépendante en fonction des troubles cognitifs, RCA, EPIDEMCA, 2011-2012	236
Tableau 42. Analyse bivariée des traits de la personnalité dépendante en fonction des troubles cognitifs, Congo, EPIDEMCA, 2011-2012	237
Tableau 43. Analyse multivariée des traits de la personnalité dépendante en fonction des troubles cognitifs, Congo, EPIDEMCA, 2011-2012	238

Résumé

Le vieillissement de la population mondiale s'accompagne de l'augmentation de la prévalence d'un certain nombre de maladies chroniques incluant la démence. Si les études épidémiologiques sur les troubles cognitifs ont été et sont encore majoritairement menées dans les pays occidentaux, peu d'entre elles sont conduites dans les pays à faible et moyen revenus, comme les pays africains, qui ne sont pourtant pas épargnés par le phénomène. Le programme EPIDEMCA, Épidémiologie des Démences en Afrique Centrale, a pour objectif principal de contribuer à une meilleure connaissance de la démence et particulièrement de la maladie d'Alzheimer en zones rurale et urbaine de deux pays d'Afrique Centrale : la République Centrafricaine (RCA) et la République du Congo (Congo). Mon travail de thèse, s'inscrivant dans le cadre de ce programme, a pour objectif général de contribuer à une meilleure connaissance des troubles cognitifs (*Mild Cognitive Impairment* (MCI) et démence) par l'étude du lien entre les troubles cognitifs et les facteurs psychosociaux (événement de vie stressants et trouble de la personnalité dépendante) d'une part, et nutritionnels (dénutrition et consommation alimentaire) d'autre part.

Le programme EPIDEMCA est une enquête épidémiologique transversale multicentrique en population générale âgée de 65 ans et plus menée en deux phases dans une zone rurale et une zone urbaine de RCA et du Congo entre 2011 et 2012. Les diagnostics de démence et de MCI étaient posés respectivement selon les critères du DSM-IV et de Petersen. Sur 2 002 sujets ayant accepté de participer à l'enquête, le statut cognitif et l'âge étaient disponibles pour 1 772 dont 1519 étaient indemnes de troubles cognitifs, 118 étaient atteints de MCI et 135 de démence.

Concernant les facteurs psychosociaux, les résultats de notre première étude ont montré que le MCI était positivement associé au nombre total d'événements vécus sur la vie entière uniquement au Congo alors qu'il l'était au nombre total d'événements survenus à partir de l'âge de 65 ans et à une maladie physique grave chez un enfant après l'âge de 65 ans dans l'échantillon total. En revanche, la démence n'était associée ni à l'accumulation d'événements de vie, ni aux événements pris séparément. Les résultats de notre deuxième étude ont montré que le MCI était associé au trouble de la personnalité dépendante au Congo comme en RCA, alors que la démence ne l'était seulement au Congo.

Du côté nutritionnel, notre troisième étude a montré une association significative entre la démence (mais pas le MCI) et les trois indicateurs de dénutrition utilisés (IMC inférieur à 18,5 kg/m², périmètre brachial inférieur à 24 cm et circonférence musculaire brachiale (CMB) inférieure au 5^{ème} percentile d'une population de référence) en RCA. Au Congo, le MCI était associé seulement à la CMB inférieure au 5^{ème} percentile alors que la démence ne l'était à aucun indicateur. Notre quatrième étude a, quant à elle, trouvé qu'en RCA, les troubles cognitifs étaient associés à une consommation modérée d'alcool dans l'échantillon total ainsi qu'à une faible consommation d'oléagineux en zone rurale. Au Congo, en revanche, ils n'étaient associés à aucun groupe d'aliments ni même à la consommation d'alcool.

Les travaux de cette thèse ont permis de contribuer à l'amélioration des connaissances sur l'épidémiologie des troubles cognitifs en Afrique centrale. Il n'en demeure pas moins que nos résultats ne sont qu'exploratifs et devront être confirmés par des études ultérieures, nécessaires préalables à la planification d'actions pertinentes et ciblées susceptibles de réduire le risque.

Mots-clés : troubles cognitifs, *mild cognitive impairment*, démence, personne âgée, Afrique centrale.

Abstract

Psychosocial and nutritional factors of cognitive disorders in Central Africa.

With the aging of the world population, prevalence of non-communicable diseases including dementia is increasing. While epidemiological studies on cognitive impairments have been mainly conducted in high-income countries, a few have been carried out in low-and middle-income countries, including African countries, not exempt from this phenomenon. The EPIDEMCA program, Epidemiology of Dementia in Central Africa, is aimed at contributing to a better understanding of dementia and Alzheimer's disease in rural and urban areas in two countries of Central Africa: the Central African Republic (CAR) and the Republic of Congo (ROC). This PhD thesis, which is part of this program, focuses on the relationship between cognitive disorders (Mild Cognitive Impairment (MCI) and dementia) and psychosocial factors (stressful life events and dependent personality disorder) on the one hand, and nutritional factors (undernutrition and dietary consumption) on the other.

The EPIDEMCA program is a cross-sectional multicenter population-based epidemiological study carried out among people aged 65 years and over in rural and urban areas of CAR and ROC between 2011 and 2012 using a two-phase design. DSM-IV and Petersen criteria were required for a diagnosis of dementia and MCI, respectively. Among 2002 subjects who agreed to participate in the study, cognitive status and reliable age were available for 1772 people: 1519 were free of cognitive impairment, 118 suffered from had MCI and 135 from had dementia.

As regards the psychosocial factors, our first study showed that MCI was positively associated with the total number of events experienced throughout a life span in Congo only, and, with the total number of events from the age of 65 onwards and with a child's severe physical disease after the age of 65 in the total sample. On the contrary, dementia was associated with neither the accumulation of stressful life events nor individual events. Results of our second study showed that MCI was associated with the dependent personality disorder in Congo and CAR, while dementia was associated with this disorder in Congo only.

Regarding nutritional factors, our third study showed a significant association between dementia (but not MCI) and the three markers of undernutrition used (BMI inferior to 18.5 kg/m², mid-upper arm circumference inferior to 24 cm and arm muscle circumference (AMC) below the 5th percentile of a reference population) in CAR. In Congo, MCI was associated with only the AMC<5th percentile while dementia with none of markers. Our fourth study found that cognitive disorders were associated with light alcohol intake and a low consumption of oilseeds in rural areas only. In Congo, cognitive disorders were associated with neither food groups nor alcohol consumption.

This PhD thesis has contributed to improve the knowledge available on the epidemiology of cognitive disorders in Central Africa. Nevertheless, our results are solely exploratory and require to be confirmed by further studies, prerequisites for relevant and targeted interventions with a view to reduce the risk.

Key words: cognitive disorders, mild cognitive impairment, dementia, older people, Central Africa.