

## Paquid 2012 : illustration et bilan

### *Paquid 2012: illustration and overview*

JEAN-FRANÇOIS DARTIGUES<sup>1,2</sup>  
 CATHERINE HELMER<sup>1</sup>  
 LUC LETENNEUR<sup>1</sup>  
 KARINE PÉRES<sup>1</sup>  
 HÉLÈNE AMIEVA<sup>1,2</sup>  
 SOPHIE AURIACOMBE<sup>1,2</sup>  
 JEAN-MARC ORGOGOZO<sup>1,2</sup>  
 DANIEL COMMENGES<sup>1</sup>  
 HÉLÈNE JACQMIN-GADDA<sup>1</sup>  
 SANDRINE RICHARD-HARSTON<sup>1,3</sup>  
 FLEUR DELVA<sup>1,2</sup>  
 ALEXANDRA FOUBERT-SAMIER<sup>1,2</sup>  
 PASCALE BARBERGER-GATEAU<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Unité Inserm 897, Université Bordeaux Ségalen, Bordeaux  
 <jfd@isped.u-bordeaux2.fr>

<sup>2</sup> CMRR Bordeaux, CHU de Bordeaux, Bordeaux

<sup>3</sup> CMRR Bordeaux, Hôpital Xavier Arnozan, Bordeaux

**Tirés à part :**  
 J.-F. Dartigues

**Résumé.** L'étude Paquid (personne âgée quid) est une cohorte populationnelle constituée en 1988 pour suivre à très long terme (depuis 24 ans) 3 777 sujets âgés de 65 ans et plus dans 75 villes et villages de Gironde et de Dordogne. L'objectif principal de Paquid était l'étude épidémiologique du vieillissement cognitif et fonctionnel en population générale, notamment l'épidémiologie de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées (Mama), mais aussi l'épidémiologie de la dépendance du sujet âgé. Les sujets ont été revus à onze reprises environ tous les deux ans avec mesures répétées de la cognition, recueil d'échelles fonctionnelles et détection systématique de la démence. Paquid a fourni les premières estimations de la prévalence, de l'incidence, de la durée moyenne de la maladie en population générale. Cette cohorte a permis d'étudier de multiples facteurs de risque (âge, sexe, niveau d'études, consommation de vin et de tabac, activité de loisirs, etc.) des Mama et l'histoire naturelle de la phase prodromale de la maladie d'Alzheimer sur plus de dix ans. Paquid a montré que les démences étaient de loin la cause principale de dépendance du sujet âgé.

**Mots clés :** cohortes, épidémiologie, maladie d'Alzheimer, démence, facteurs de risque

**Abstract.** *Paquid (personnes âgées quid) is a population-based cohort specifically designed to study the epidemiology of brain aging and dependency in activities of daily living in elderly people. At baseline screening, 3.777 subjects older than 65 were randomly selected in 75 different parishes from Gironde and Dordogne, and two administrative districts around Bordeaux in South-Western France. The participation rate was 68%. Subjects were followed up every two to three years with repeated measures of cognition, instrumental and basic activities of daily living collected by a trained psychologist, and a systematic detection of incident cases of dementia. The participation rate of each follow-up screening was around 75%. The detection of dementia was conducted with a two-stage design, with a first stage conducted by the psychologist and the confirmation of the diagnosis made at home by a physician, specialist in Alzheimer disease and related disorders (ADRD). Over 20 years of follow-up more than 800 subjects developed incident dementia and more than 2.500 died. Paquid remains the only representative cohort of elderly people living at home in France, giving estimations of prevalence, incidence and duration of ADRD and dependency. Thirty six risk factors of dementia and/or AD have been studied. On the basis of the Paquid data, we have shown that the prodromal phase of AD was longer than ten years and that dementia represented the major cause of dependency in the elderly.*

**Key words:** population study, epidemiology, Alzheimer's disease, dementia, risk factors, longitudinal study

**P**aquid (personne âgée quid) est une étude de cohorte populationnelle spécifiquement conçue pour analyser la phase prodromale des démences, en particulier la maladie d'Alzheimer, en population générale et au domicile des sujets, et l'épidémiologie des démences et de la dépendance des sujets âgés. Nous proposons dans cet article de présenter de manière un peu originale l'étude et de discuter quelques résultats importants. L'histoire rapportée dans le cas décrit ci-dessous est illustrative du suivi réalisé dans Paquid.

### Une histoire ordinaire

Jeudi 29 mars 2012, 11 h du matin. J'arrive à la maison de retraite (MDR). Je viens voir Madame T. Etienne, 91 ans. Etienne participe à l'étude Paquid depuis 1989. Elle habitait un petit village de Dordogne. Avant son admission en MDR, elle vivait avec sa fille depuis quelques mois à la suite du décès de son époux. Elle avait été vue, chez sa fille, quelques mois plus tôt par une psychologue de l'étude Paquid, comme tous les deux à trois ans depuis

23 ans. Les commentaires de la psychologue étaient les suivants : « Elle regrettait bien évidemment beaucoup sa maison, l'autonomie qu'elle avait et la compagnie de son époux ». Sa fille m'a précisé à deux reprises combien sa mère était impatiente de notre visite. Elle s'ennuie en effet beaucoup en ces jours de forte chaleur. Quand le temps le permet, elle aime se promener dans le jardin. Elle ramasse encore les pommes de terre. Elle a eu des problèmes de chutes mais plus aucune dernièrement. Elle est assez autonome pour la toilette bien que sa fille l'aide pour le dos. Elle se coupe elle-même les ongles, elle est encore agile. Elle n'utilise pas le téléphone car elle n'en a pas l'utilité. Auparavant elle ne composait que les numéros essentiels comme celui de sa fille ou de son médecin. Elle marche avec une canne. L'interview de la psychologue avait été réalisée en présence de sa fille qui confirmait toutes les réponses de sa mère. Dans les Activités instrumentales de la vie quotidienne (IADL) [1], Etienne avait besoin d'être accompagnée pour faire les courses, ne pouvait se déplacer hors du domicile qu'accompagnée, s'occupait elle-même de la prise de médicaments et avait besoin d'aide pour gérer son budget tout en pouvant se débrouiller pour les dépenses au jour le jour. Elle pensait pouvoir se débrouiller pour la préparation des repas, mais ne le faisait plus depuis qu'elle était chez sa fille. Elle continuait à faire quelques petits travaux d'entretien quotidiens et lavait ses petites affaires. Etienne considérait que sa santé était bonne.

Le score à l'échelle de symptômes dépressifs, la *Center for epidemiological study depression scale* (CESD) [2] était à 9 sur 60 (pour un seuil de normalité à 17 chez les femmes [3]). Elle prenait régulièrement du Tranquital® (médicament à base de plantes) parce qu'elle était anxieuse, de la Lercanidipine® pour son hypertension artérielle, du Gardenal® 150 mg par jour pour une épilepsie ancienne totalement stabilisée, de l'Opticron® pour une conjonctivite allergique, du Doliprane® en cas de douleurs et du Tanakan® pour des troubles de mémoire. Elle n'avait aucun problème visuel ou auditif, n'était pas essoufflée.

Au bilan neuropsychologique, elle ne présentait aucune plainte cognitive. Elle connaissait sa date de naissance et son âge, le nom du Président de la République. Elle était parfaitement cohérente et exécutait sans problème les épreuves pratiques simples (faire oui de la tête, dire au revoir de la main, montrer comment se brosser les dents). Le *mini mental status* (MMS) [4] était à 23 avec une erreur sur la date, perte de 4 points au calcul, un mot sur trois non rappelé et une erreur dans la copie du dessin. Le test de rétention visuelle de Benton [5] était à 8 sur 15. Elle avait 14 signes barrés sur 29 au test des barrages de Zazzo [6]. Au *set test* d'Isaac [7], 16 mots étaient cités en 15 secondes.

Au test des codes de Wechsler [8], le score n'était que de 4 signes corrects en 90 secondes avec une erreur. La psychologue faisait les commentaires suivants : « Elle s'est montrée volontaire et investie durant toute la passation des tests. Elle n'a aucune plainte mnésique (anosognosie ou déni ?). L'ensemble des tests a pu être réalisé. Ils objectivent une atteinte mnésique et une altération sur le plan attentionnel. En effet, elle fait de nombreuses omissions aux barrages de Zazzo, ne parvient pas à respecter la consigne au test des codes de Wechsler (elle saute des cases) et on retrouve quelques intrusions au *set test* d'Isaac qui objective par ailleurs un manque de mot. Elle ne pourrait pas vivre seule sans supervision. Il est donc possible que nous soyons face à un processus neuro-dégénératif débutant ».

Considérée comme suspecte, elle devait donc être vue par un spécialiste dans le cadre de l'étude. C'est la raison de ma visite à la MDR. Auparavant j'ai contacté son médecin traitant. Il confirmait un déclin cognitif avéré et m'avertissait que, depuis la visite de la psychologue, Etienne était entrée en MDR après une nouvelle chute, il y a trois mois. J'ai également contacté la MDR où les infirmières et tout le personnel considéraient Etienne comme tout à fait normale et particulièrement charmante.

Je consulte le dossier de Paquid. Etienne a été vue à dix reprises depuis 1989. Elle était initialement âgée de 68 ans, exploitante agricole toute sa vie avec son mari, titulaire du Certificat d'études primaires. Lors de tous les suivis, elle était sous phénobarbital 15 mg par jour ; le traitement de l'hypertension artérielle avait débuté en 1992. Au cours du suivi son score au MMS a évolué de la manière suivante : 1989 : 26 ; 1992 : 29 ; 1994 : 27 ; 1997 : 28 ; 1999 : 26 ; 2002 : 23 ; 2004 : 25 ; 2006 : 24 ; 2009 : 24 ; 2011 : 23. Elle était parfaitement autonome dans les IADL jusqu'en 2002 où était apparue une dépendance légère pour les transports. À cette date, contemporaine de la baisse du MMS à 23, elle avait déjà été vue par un neurologue de l'étude à domicile. Elle était alors déprimée et traitée par Séropram®. Le diagnostic de troubles cognitifs liés à un état dépressif avait été retenu et la patiente considérée comme non démente. Deux ans plus tard, elle était opérée d'une prothèse de hanche, reprenant par la suite une vie très active avec gavages réguliers des canards, élevage des volailles, culture du maïs, potager, vendanges jusqu'à 2009. À trois reprises seulement au cours du suivi elle avait reconnu une plainte mnésique. Son médecin l'avait mise sous Tanakan® à partir de 2009.

À l'arrivée à la MDR, je doute du diagnostic de démence. À 91 ans, le deuil récent du mari, le déménagement chez sa fille, les chutes et l'entrée en MDR, l'arrêt des activités sociales et de loisirs peuvent parfaitement expliquer un déclin à vrai dire limité des performances cognitives,

d'autant que les troubles mnésiques sont loin d'être avérés. Je lui ferai passer le « RL/RI 16 » [9]. . .

J'ai 15 minutes de retard à mon arrivée. . . Les routes de Dordogne sont très surveillées. . . Elle n'est plus dans sa chambre et déjà au réfectoire. Elle est en fauteuil roulant et ne marche plus. Je m'isole avec elle. Elle est particulièrement sympathique et se souvient de Paquid et des jeunes filles qui venaient la voir régulièrement. Je m'excuse de mon retard et surtout de lui retarder son repas. Elle me dit de ne pas m'inquiéter, qu'elle est ici avec des amis, qu'ils viennent de faire les vendanges et qu'ils vont manger tous ensemble le repas qu'elle a préparé. . . Elle est totalement désorientée dans le temps et l'espace, son score au MMS est inférieur à 15. Elle n'a aucun traitement spécifique en dehors du phéno-barbital et d'un antihypertenseur. L'équipe de la MDR me confirme qu'elle y est parfaitement intégrée, qu'elle n'a ni délire ni hallucination, n'est ni déprimée ni anxieuse. La station debout est impossible mais sans déficit focal ni syndrome extra-pyramidal. Je ne lui propose pas le RL/RI 16. . . Mon diagnostic provisoire est celui de maladie d'Alzheimer possible, mais le cas sera discuté avec Sophie Auriacombe, Sandrine Harston et Alexandra Foubert dans le cadre du Comité de classification. Je n'en suis pas complètement satisfait. Il est hors de question de lui proposer une imagerie cérébrale qui, dans ce contexte, n'aiderait pas beaucoup au diagnostic. Nous nous contenterons de la clinique qui reste la base du diagnostic de démence. Etienne sera revue l'année prochaine pour le suivi à 24-25 ans de l'étude.

Ce cas rapporte une des trois mille sept cent soixante-dix-sept histoires que nous pouvons raconter avec Paquid. Depuis 24 ans maintenant nous nous attachons à faire que cette étude réalisée en population générale sur un échantillon randomisé ait les qualités de recueil de données les plus proches possibles de la recherche clinique en consultation mémoire. Les psychologues et les médecins qui participent à l'étude sont les mêmes que ceux des consultations mémoire neurologiques et gériatriques du Centre de mémoire de ressources et de recherche de Bordeaux. Les procédures neuropsychologiques et cliniques sont un peu différentes pour des raisons pratiques et parce que les tests ont été choisis en 1987 (avant que le RL/RI 16 soit mis au point. . .).

L'étude Paquid a trois intérêts majeurs. Le premier est qu'il s'agit d'une étude populationnelle avec recherche active de tous les cas de démence survenant dans un échantillon représentatif de la population générale avec un taux de participation initial de 68 % [10]. La mortalité de l'échantillon sur 20 ans est exactement superposable à la population française de la même tranche d'âge. Or, en France comme

dans le monde entier, 50 % des cas de démence ne font pas l'objet de procédures diagnostiques spécifiques avec confirmation par un spécialiste [11]. De plus, les cas diagnostiqués le sont très tardivement, avec un score moyen de 19 au MMS lors de la première consultation [12], ce qui fait que beaucoup de malades ne consultent jamais un spécialiste. En raison de leur âge, ils décèdent souvent avant tout recours au soin pour raison cognitive avec un stade léger à modéré de démence. La sélection des échantillons fréquentant les consultations mémoire est donc très importante sur tous les déterminants des démences, qu'ils soient génétiques ou liés à l'environnement. Les sujets consultant un spécialiste sont plus jeunes, de plus haut niveau d'étude, de plus haut revenu, plus souvent marié et ayant plus souvent un antécédent familial de démence. Ils sont aussi différents sur le plan clinique avec une maladie en moyenne plus agressive, plus évolutive avec plus de troubles du comportement. Le biais de sélection est donc très important, même pour les études génétiques.

Le deuxième intérêt majeur de Paquid est la durée du suivi des sujets avant le diagnostic de démence et la possibilité d'avoir des témoins comparables avec le même suivi. Nous pouvons maintenant, 20 ans avant la date de diagnostic de la démence, décrire l'histoire naturelle de la maladie comme nous l'avons fait pour Etienne, avec l'évolution détaillée de toutes les étapes intermédiaires de l'état clinique sans plainte cognitive et sans déficit, à la plainte mnésique avec déficit (que l'on peut appeler stade prodromal ou *mild cognitive impairment* (MCI) et à la démence. Nous pouvons aussi décrire l'impact des déterminants des démences à tous les stades de cette histoire naturelle, par exemple, l'âge, le sexe, le niveau d'études, l'apoE4, etc. Enfin, nous pouvons prendre en compte la mort dans les analyses. Lors du suivi de cohortes de sujets, le décès est un événement beaucoup plus fréquent que la démence et donc « compétitif ». Un facteur protecteur du décès pourrait ainsi majorer paradoxalement le risque de démence. En effet, un facteur favorisant une extrême longévité permettrait de faire apparaître une maladie dont l'incidence augmente considérablement avec l'âge, comme la démence, qui n'aurait pas eu le temps de se manifester si le sujet était décédé avant.

Le troisième intérêt majeur de Paquid est d'avoir étudié dès le début de la cohorte à la fois le vieillissement cognitif et le vieillissement fonctionnel des sujets de la cohorte. L'autonomie a été analysée avec des échelles anciennes mais très performantes. L'échelle des IADL de Lawton [1] est particulièrement subtile, avec une gradation qui permet de mettre en évidence un retentissement très minime d'un déclin cognitif. Pour la gestion du budget, par exemple, la

gradation est la suivante : 1) je suis totalement autonome (gérer le budget, faire des chèques, payer les factures...); 2) je me débrouille pour les dépenses au jour le jour, mais j'ai besoin d'aide pour gérer le budget à long terme (pour planifier les grosses dépenses); 3) je suis incapable de gérer l'argent nécessaire à payer mes dépenses au jour le jour. Pour recueillir ce type de données, le recours à un informant est recommandé en clinique classique.

En population, c'est plus complexe. Les sujets sont pour la plupart autonomes, et n'apprécient souvent pas le recueil de ces informations auprès d'un tiers. Nous demandons aux psychologues enquêtrices d'observer, de critiquer, de commenter et quand c'est possible et opportun d'interroger un membre de l'entourage.

Le suivi des sujets de la cohorte nécessite une logistique lourde et rigoureuse et l'analyse statistique des données est complexe. Il faut des épidémiologistes compétents et persévérants pour recueillir, coder, saisir, valider, analyser annuellement les données utiles. Il faut des secrétaires et des enquêtrices psychologues rigoureuses mais sympathiques pour prendre les rendez-vous, assurer la logistique, fidéliser les participants. Il faut des chercheurs en biostatistique capables d'utiliser des techniques complexes, voire de développer des modèles statistiques originaux susceptibles d'analyser au mieux les phénomènes observés. Au total, c'est une approche multidisciplinaire entre techniciens, psychologues et médecins cliniciens, épidémiologistes et statisticiens qui a fait Paquid depuis 25 ans, mais aussi les 3 777 habitants de Gironde et de Dordogne, avec leur famille et leur médecin traitant, qui ont accepté de participer et d'être suivis.

Il est difficile de résumer en quelques lignes les résultats les plus marquants de Paquid et des 165 publications internationales qui en sont issues. Sur le plan de la santé publique, le plus important résultat est l'estimation de la prévalence de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées en France. Ces données ont été publiées dans la *Revue neurologique* [13], puis reprises dans *Dementia and geriatric cognitive disorders* [14] et dans le rapport au Parlement français écrit par Madame Gallez en 2005 [15]. L'estimation de 850 000 cas prévalents de démences en France en 2008 a été un des arguments majeurs de la mise en place du Plan Alzheimer 2008-2012. Si cette estimation a été confirmée par de multiples études populationnelles dans le monde, elle reste controversée parce que 500 000 cas de démences seulement ont été enregistrés dans le système d'information de l'Assurance-maladie cette même année [16]. L'histoire d'Etienne explique parfaitement la controverse. Pour le personnel de la MDR, elle n'est pas démente dans la mesure où elle n'a pas de troubles

du comportement et qu'elle est parfaitement intégrée à la marche de l'institution. Dans ces conditions, il n'y a aucune raison que la démence soit détectée, traitée et enregistrée dans le système d'information de l'Assurance-maladie alors que, dans le cadre du suivi de la cohorte et donc dans notre estimation de la prévalence, elle sera considérée « maladie d'Alzheimer possible » si le diagnostic est validé par le Comité de classification.

L'histoire naturelle du déclin cognitif avant la démence était l'objectif principal initial de Paquid, dont le premier nom était « Identification des signes prémonitoires de démence sénile ». Une série d'articles a été publiée montrant notamment la précocité des troubles cognitifs dans la maladie d'Alzheimer (MA), plus de dix ans avant le stade de démence [17, 18]. Ce résultat est fondamental car il montre que la MA évolue pendant des années et des années, bien avant tout recours au soin. L'apparition des troubles a une séquence d'apparition débutant par la diminution de la vitesse d'exécution des tâches, l'atteinte des fonctions exécutives et de la mémoire sémantique, avant l'atteinte de la mémoire épisodique, puis de l'efficacité cognitive globale. La plainte mnésique apparaît alors, environ 7 ans avant le début de la phase démentielle, contemporaine d'une majoration des symptômes dépressifs. L'atteinte des IADL apparaît de façon subtile dans les activités les plus complexes 5 à 6 ans avant la démence. Pour la plupart des tests neuropsychologiques on note une accélération du déclin dans les trois dernières années avant la démence, plus marquée chez les sujets de haut niveau d'études. Ces résultats vont à l'encontre du modèle dominant actuel qui fait des troubles cognitifs une manifestation tardive de la MA, bien après l'émergence des biomarqueurs de l'amyloïde et de l'atrophie hippocampique. Les études futures dont l'étude 3C devront combiner l'abord populationnel et la mesure de biomarqueurs biologiques et de neuro-imagerie pour préciser la séquence réelle d'apparition des manifestations de la MA. Il faut noter que la séquence d'apparition des troubles à la phase prodromale de la démence observée dans Paquid ne peut tenir compte que des mesures effectuées et n'exclut pas que d'autres troubles soit plus précocement observés avec d'autres tests.

À partir de Paquid, de multiples facteurs de risque de démence et de MA ont été étudiés. Le niveau d'études a été le premier mis en évidence [10], un an après Zhang *et al.* en Chine [19]. Ce résultat a été très discuté au début, notamment à la Société française de neurologie lors de la présentation initiale de Paquid en 1990. Il fait maintenant pratiquement l'unanimité et est à la base de la théorie selon laquelle les capacités de réserve cérébrale et cognitive

**Tableau 1.** Facteurs de risque de démence étudiés dans Paquid.  
**Table 1.** Risk factors for dementia studied in the Paquid study.

Majore le risque	Neutre	Minore le risque
Âge élevé		
Femme		Homme
ApoE 4	Démence famille	
Niveau d'études primaire	CEP*	Niveau supérieur
	Profession	
	Âge de retraite	
		Activités sociales et loisirs
Célibataire	Divorcé, veuf	Marié
		Bonnes relations avec l'entourage
Tabac		Consommation modérée de vin
		↑flavonoïdes
		Consommation de poisson**
Benzodiazépines	Anti-inflammatoires	
BMI < 21	Diabète	Absence de dents
Symptômes dépressifs	HTA	
	Traumatisme crânien	
↓vitamine E plasmatique		↑HDL cholestérol
↑IgM herpes		
↑exposition pesticides		
↑aluminium dans l'eau		↑silice dans l'eau

\*CEP : certificat d'études primaire ; \*\*au moins une fois par semaine.

accumulées notamment au cours des études permettraient de compenser les lésions de la maladie d'Alzheimer. De multiples autres facteurs de risque ont été mis en évidence. Ils sont présentés dans le *tableau 1*. Trente-six facteurs de risque ont été étudiés. Il est difficile de faire la synthèse des résultats. La relation observée avec certains facteurs fait l'objet d'un consensus dans la littérature : âge, sexe, apoE4, niveau d'études, consommation de tabac et de vin [20]. Pour la symptomatologie dépressive, les activités sociales et de loisirs, les relations avec l'entourage, un consensus se dégage également mais une controverse existe pour savoir si le facteur est cause ou conséquence précoce de la maladie (ou les deux). Par contre les autres facteurs sont soit plus controversés, comme le statut marital, la prise d'anti-inflammatoires ou de benzodiazépines ou encore la profession, soit très peu étudiés, comme l'aluminium dans l'eau d'adduction ou la réactivation de l'infection herpétique, et donc en attente de répliation. Le caractère multifactoriel de la MA n'est pas spécifique et existe dans de nombreuses maladies, de l'hypertension artérielle au cancer de la prostate. La MA est donc une maladie multifactorielle, ce

qui veut dire qu'il y a probablement de multiples chemins causaux pour développer la maladie, certains spécifiques d'autres moins, liés au vieillissement en général. Un vieillissement plus marqué responsable d'une fragilité globale est probablement une condition favorisant le développement de la MA [21].

Les facteurs protecteurs, notamment alimentaires (poisson [22], flavonoïdes [23, 24]) suscitent un intérêt majeur dans une maladie pour laquelle il n'existe pour l'instant aucun traitement étiologique. Nos premiers résultats ont suscité de nombreuses recherches ultérieures, notamment au sein de l'étude des 3Cités menée par la même équipe qui a confirmé ces résultats, mais aussi au niveau international. Cependant peu d'études de cohorte dans le monde disposent de l'ensemble de ces données en population générale âgée.

Enfin nous avons beaucoup travaillé sur la relation démence-dépendance. Nous avons montré l'intérêt des IADL dans la détection de la démence, et dans la prédiction de la MA, en développant un score, le score

### Points clés

- Paquid (personnes âgées quid) est une étude de cohorte populationnelle de sujets âgés dont l'objectif principal est l'étude épidémiologique du vieillissement cérébral et de la maladie d'Alzheimer.
- Le déclin cognitif dans la maladie d'Alzheimer débute plus de dix ans avant le stade clinique de démence.
- Dans Paquid, les facteurs de risque de maladie d'Alzheimer et de démence sont multiples ; certains font l'objet d'un consensus général (âge, niveau d'études, sexe, apoE4), d'autres sont plus controversés et nécessitent une réplification (aluminium dans l'eau d'adduction et réactivation de l'infection herpétique).
- Les facteurs protecteurs notamment nutritionnels ouvrent des voies de prévention de la maladie d'Alzheimer.

### Références

1. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people : self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist* 1969 ; 9 : 179-86.
2. Radloff L. The CES-D scale : a self-report depression scale for research in the general population. *Appl Psychol Measurement* 1977 ; 1 : 385-401.
3. Fuhrer R, Antonucci TC, Gagnon M, Dartigues JF, Barberger-Gateau P, Alperovitch A. Depressive symptomatology and cognitive functioning : an epidemiological survey in an elderly community sample in France. *Psychol Med* 1992 ; 22 : 159-72.
4. Folstein M, Folstein S, McHugh P. Mini mental state : a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975 ; 12 : 189-92.
5. Benton A. Manuel pour l'application du test de rétention visuelle : applications cliniques et expérimentales. Paris : Centre de psychologie appliquée, 1965.
6. Zazzo R. *Test des deux barrages. Actualités pédagogiques et psychologiques.* Neuchâtel : Delachaux et Niestlé, 1974.
7. Isaacs B, Akhtar A. The set test : a rapid test of mental function in old people. *Age Aging* 1972 ; 1 : 222-6.
8. Wechsler D. *WAIS-R manual.* New York : Psychological corporation, 1981.
9. Grober E, Buschke H, Crystal H, Bang S, Dresner R. Screening for dementia by memory testing. *Neurology* 1988 ; 38 : 900-3.
10. Dartigues JF, Gagnon M, Michel P, Letenneur L, Commenges D, Barberger-Gateau P, *et al.* Le programme de recherche Paquid sur l'épidémiologie de la démence. Méthodes et résultats initiaux. *Rev Neurol (Paris)* 1991 ; 147 : 225-30.
11. Helmer C, Peres K, Pariente A, Pasquier F, Auriacombe S, Poncet M, *et al.* Primary and secondary care consultations in elderly demented individuals in France. Results from the Three-City Study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008 ; 26 : 407-15.
12. Rondeau V, Allain H, Bakchine S, Bonet P, Brudon F, Chauplannaz G, *et al.* General practice based intervention to suspect and to detect

de Paquid avec les 4 IADL les plus spécifiques d'une atteinte cognitive débutante (téléphone, budget, médicaments, transport) [25]. Plus récemment, les données de Paquid ont servi de base à l'estimation de la prévalence de la dépendance en France, à la part de la démence (considérable) dans la dépendance du sujet âgé, et aux tendances séculaires de l'espérance de vie avec et sans incapacités [26].

Paquid se poursuit. L'année prochaine nous réaliserons le suivi à 25 ans de la cohorte sur les 300 sujets survivants de plus de 90 ans.

**Conflits d'intérêts :** expérimentateur principal (Essai Pfizer) ; interventions ponctuelles (Lundbeck 2010, 2011, 2012) ; Novartis 2010, 2011, 2012) et versements substantiels au budget d'une institution (Novartis, Ipsen, Lundbeck, Eisai).

L'étude Paquid est actuellement financée par les laboratoires Novartis et Ipsen, le Conseil régional d'Aquitaine et la Caisse nationale de solidarité et d'autonomie.

dementia in France : a cluster randomised controlled study. *Dementia* 2008 ; 7 : 433-50.

13. Ramarason H, Helmer C, Barberger-Gateau P, Letenneur L, Dartigues JF. Prévalence de la démence et de la maladie d'Alzheimer chez les personnes de 75 ans et plus : données réactualisées de la cohorte Paquid. *Rev Neurol (Paris)* 2003 ; 159 : 405-11.

14. Helmer C, Peres K, Letenneur L, Gutierrez-Robledo LM, Ramarason H, Barberger-Gateau P, *et al.* Dementia in subjects aged 75 years or over within the Paquid cohort : prevalence and burden by severity. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006 ; 22 : 87-94.

15. Gallez C. Rapport sur la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées. Paris : Office parlementaire d'évaluation des politiques de santé, juillet 2005 : n° 2454.

16. Tuppin P, Cuerq A, Weill A, Ricordeau P, Allemand H. Alzheimer disease and other dementia in France : identification, management and neuroleptic use (2007-2009). *Rev Neurol (Paris)* 2012 ; 168 : 152-60.

17. Amieva H, Jacqmin-Gadda H, Orgogozo JM, Le Carret N, Helmer C, Letenneur L, *et al.* The 9 year cognitive decline before dementia of the Alzheimer type : a prospective population-based study. *Brain* 2005 ; 128 : 1093-101.

18. Amieva H, Le Goff M, Millet X, Orgogozo JM, Peres K, Barberger-Gateau P, *et al.* Prodromal Alzheimer's disease : successive emergence of the clinical symptoms. *Ann Neurol* 2008 ; 64 : 492-8.

19. Zhang MY, Katzman R, Salmon D, Jin H, Cai GJ, Wang ZY, *et al.* The prevalence of dementia and Alzheimer's disease in Shanghai, China : impact of age, gender, and education. *Ann Neurol* 1990 ; 27 : 428-37.

20. Reitz C, Brayne C, Mayeux R. Epidemiology of Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol* 2011 ; 7 : 137-52.

21. Dartigues JF, Fear C. Risk factors for Alzheimer disease : aging beyond age ? *Neurology* 2011 ; 77 : 206-7.

22. Barberger-Gateau P, Letenneur L, Deschamps V, Peres K, Dartigues JF, Renaud S. Fish, meat, and risk of dementia : cohort study. *BMJ* 2002 ; 325 : 932-3.

23. Commenges D, Scotet V, Renaud S, Jacqmin-Gadda H, Barberger-Gateau P, Dartigues JF. Intake of flavonoids and risk of dementia. *Eur J Epidemiol* 2000 ; 16 : 357-63.

**24.** 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 ; 165 : 1364-71.

**25.** Barberger-Gateau P, Commenges D, Gagnon M, Letenneur L, Sauvel C, Dartigues JF. Instrumental activities of daily living as a scree-

ning tool for cognitive impairment and dementia in elderly community dwellers. *J Am Geriatr Soc* 1992 ; 40 : 1129-34.

**26.** Peres K, Helmer C, Matharan F, Colvez A, Dartigues JF. *La dépendance en France : trois cohortes en population Paquid, 3C, AMI*. Paris : CNSA, 2011.