

EDELTRAUT KRÖGER

**FACTEURS DE RISQUE OCCUPATIONNELS
ET ENVIRONNEMENTAUX
DE LA DÉMENCE : L'ÉTUDE SUR LA SANTÉ
ET LE VIEILLISSEMENT AU CANADA**

Thèse présentée
à la Faculté des études supérieures de l'Université Laval
dans le cadre du programme de doctorat en épidémiologie
pour l'obtention du grade de Philosophiae Docteur (PhD)

DÉPARTEMENT DE MÉDECINE SOCIALE ET PRÉVENTIVE
FACULTÉ DE MÉDECINE
UNIVERSITÉ LAVAL
QUÉBEC

2008

© Edeltraut Lehmann Kröger, 2008

Résumé

Le premier objectif de cette thèse était d'évaluer l'association entre la complexité du travail par rapport aux données, personnes et objets, et le risque de la démence et de ses sous-types, en tenant compte de l'activité physique au travail. Le deuxième objectif était d'évaluer l'association entre le niveau sanguin des acides gras polyinsaturés oméga-3 (AGP n-3) totaux, de l'acide eicosapentaénoïque (EPA), de l'acide docosahexaénoïque (DHA) et l'incidence de la démence et de la maladie d'Alzheimer (MA), en tenant compte des niveaux sanguins de mercure. Le troisième objectif était d'approfondir l'étude de l'association entre le niveau sanguin de mercure et le risque de démence et de MA, en tenant compte des AGP n-3. Les analyses ont été réalisées à partir des données de l'Étude sur la santé et le vieillissement au Canada, une étude de population réalisée entre 1991 et 2001 sur un échantillon représentatif de personnes âgées de 65 ans et plus. Des modèles de régression de Cox, incluant 3 557 sujets et intégrant l'âge comme échelle de temps, ont montré qu'un niveau élevé de complexité du travail par rapport aux personnes et aux objets est associé à un risque diminué de démence de toutes causes et de démence vasculaire, mais pas de MA. D'autres modèles de Cox, incluant 664 sujets pour qui des échantillons de sang étaient disponibles, ont montré que ni les niveaux sanguins d'AGP n-3 totaux, ni ceux de DHA ou de EPA n'étaient associés au risque de démence ou de MA après ajustement pour le mercure. Finalement, des modèles de Cox, incluant 669 sujets dont les échantillons de sang ont permis des analyses toxicologiques, ont montré qu'un niveau élevé de mercure n'est pas associé à un risque accru de démence ou de MA. Au contraire, les sujets avec un niveau de mercure dans les deux quartiles supérieurs avaient un risque de démence et de MA significativement diminué, après ajustement pour les AGP n-3.

Ces analyses auront permis d'évaluer avec un devis prospectif l'effet de la complexité du travail, des niveaux sanguins des AGP n-3, du DHA, de l'EPA et du mercure sur le risque de démence.

Abstract

The first objective of this thesis was to examine the association between complexity of work regarding data, persons and things and the risk of dementia and its sub-types, while adjusting for work related physical activity. The second objective was to assess the association between the blood levels of total omega-3 polyunsaturated fatty acids (n-3 PUFA), eicosapentanoic acid (EPA), docosahexanoic acid (DHA) and the incidence of dementia and Alzheimer's disease (AD). The third objective was to examine in more depth the association between blood levels of mercury and the risk of dementia and AD, while adjusting for n-3 PUFAs. All analyses were performed using data provided by the Canadian Study of Health and Aging, a population-based cohort study conducted between 1991 and 2001 on a representative sample of persons aged 65 years and over. Cox regression models using age as the time scale and including 3,557 subjects, have shown that a higher level of complexity of work with people and things is associated with a lower risk of dementia and vascular dementia, but not of MA. Other Cox models, including 664 subjects who provided blood samples, have shown that neither total n-3 PUFA levels, nor DHA levels, nor EPA levels are associated with the risk of dementia or AD after adjustment for mercury. Finally, Cox models including 669 subjects, for whom a toxicological analysis was performed, have shown that higher blood mercury levels are not associated with an increased risk of dementia or AD. To the contrary, among subjects with mercury levels in the highest two quartiles, the risk of dementia and AD was significantly decreased, after adjustment for n-3 PUFAs.

Using a rigorous prospective design, these analyses have allowed to assess the effects of complexity of work, blood levels of n-3 PUFAs, DHA, EPA and mercury on the risk of dementia.

Avant-Propos I

Mes remerciements s'adressent d'abord à mon directeur de recherche, le Dr René Verreault, pour son support inconditionnel tout au long de la thèse, ses précieux conseils et sa compréhension. Sans son inspiration et son soutien je n'aurais pas osé cette belle aventure et je le remercie chaleureusement. J'aimerais également exprimer ma gratitude à ma co-directrice, la Dr Danielle Laurin, pour ses nombreux conseils judicieux et ses encouragements durant les travaux de recherche. J'aimerais lui exprimer mon admiration pour ses connaissances et ses compétences remarquables dans l'épidémiologie de la démence.

Je voudrais également remercier la Dr Joan Lindsay qui a collaboré à tous les volets de ma thèse et qui a facilité l'utilisation des données de l'Étude sur la santé et le vieillissement au Canada. J'aimerais la remercier pour son soutien, sa disponibilité constante et son grand intérêt dans ce projet. J'ai pu réaliser ces travaux à l'intérieur de l'Unité de recherche du Centre d'excellence sur le vieillissement de Québec et ce fut un grand plaisir d'y travailler. Je voudrais remercier tous ses membres qui ont facilité mes travaux en prodiguant des conseils, du support, de l'aide ou de l'amitié, et en particulier le Dr André Tourigny, Zohra Benounissa, Solange Proulx, Pierre-Hugues Carmichael et Claire Lamontagne.

Je remercie mes enfants Jens, Anne Caroline et Nils, pour leur compréhension et leur encouragement constant, et mon mari Helmut pour son inspiration et son soutien infailible : il a toujours été pour moi un chercheur modèle.

La production de cet ouvrage a été rendue possible grâce aux bourses de doctorat obtenues du Réseau de recherche sur le vieillissement québécois du Fonds de recherche en santé du Québec, des Instituts de recherche en santé du Canada, de la Formation interdisciplinaire en recherche Santé et Vieillesse et de la Chaire de gériatrie de l'Université Laval.

Avant-Propos II

Cette thèse inclut trois manuscrits d'articles scientifiques dont un est publié et deux seront soumis pour une publication ultérieure. Je suis l'auteur principal des trois articles.

Premier article:

Is Complexity of Work and Work-Related Physical Activity Associated with Risk of Dementia or Alzheimer's disease? The Canadian Study of Health and Aging. Am J Epidemiol 2008 167(7): 820-30.

Edeltraut Kröger^{1,2}

Les coauteurs sont Ross Andel³, Joan Lindsay⁴, Zohra Benounissa², René Verreault^{1,2} et Danielle Laurin^{2,5}.

En collaboration avec les coauteurs ma contribution était de définir toutes les variables, d'organiser un panel Delphi et d'y participer afin de déterminer le niveau d'activité physique au travail, d'apparier des codes occupationnels canadiens à des codes américains pour attribuer des scores de complexité, d'effectuer et d'interpréter les analyses statistiques et de rédiger les versions de la publication.

Deuxième article:

Omega-3 fatty acids and risk of dementia: The Canadian Study of Health and Aging.

Edeltraut Kröger^{1,2}

Les coauteurs sont René Verreault^{1,2}, Pierre Julien^{1,6}, Joan Lindsay⁴, Éric Dewailly^{1,7} et Danielle Laurin^{2,5}.

En collaboration avec les coauteurs ma contribution était de coordonner les démarches pour assurer les analyses biochimiques, de nettoyer les données brutes, d'effectuer et d'interpréter les analyses statistiques et de rédiger les versions de la publication.

Troisième article:

Blood mercury level and risk of dementia: The Canadian Study of Health and Aging

Edeltraut Kröger^{1,2}

Les coauteurs sont René Verreault^{1,2}, Pierre Ayotte^{1,7}, Éric Dewailly^{1,7}, Joan Lindsay⁴ et Danielle Laurin^{2,5}

En collaboration avec les coauteurs ma contribution était de coordonner les démarches pour assurer les analyses toxicologiques, de nettoyer les données brutes, d'effectuer et d'interpréter les analyses statistiques et de rédiger les versions de la publication.

1 : Université Laval, Faculté de médecine, Québec, Québec, Canada

2 : Centre d'excellence sur le vieillissement de Québec, Centre de recherche du CHA, Québec, Québec, Canada

3 : School of Aging Studies, University of South Florida, Tampa, FL

4 : Department of Epidemiology and Community Medicine, University of Ottawa, Ottawa, Ontario, Canada

5 : Université Laval. Faculté de pharmacie, Québec, Québec, Canada

6 : Centre de recherche sur les lipides de Québec, Centre de recherche du CHUL, Québec, Québec, Canada

7 : Institut National de Santé Publique de Québec, Québec, Québec, Canada

*À la mémoire de ma mère Sophie Jonck, une
des victimes de cette triste maladie qui est la
démence.*

Table des matières

Résumé.....	i
Abstract.....	ii
Avant-Propos I.....	iii
Avant-Propos II.....	iv
Table des matières	vii
Liste des tableaux.....	ix
Liste des figures	x
Liste des abréviations.....	xi
CHAPITRE I.....	1
INTRODUCTION	1
CHAPITRE II	5
RECENSION DES ÉCRITS.....	5
2.1 Définitions	5
2.1.1 Démence	5
2.1.2 Démence de type Alzheimer.....	7
2.1.3. Démence vasculaire	11
2.1.4 Autres démences	11
2.2 Épidémiologie.....	12
2.2.1 Prévalence.....	12
2.2.2 Incidence de la démence	14
2.2.3 Facteurs de risque de la démence	17
2.2.3.1 Facteurs de risque probables.....	19
2.2.3.1.1 Facteurs de risque génétiques	19
2.2.3.1.1.1 Isoforme de l'apolipoprotéine E codée par l'allèle ε 4	19
2.2.3.2 Facteurs de risque probables.....	22
2.2.3.2.1 Le sexe	22
2.2.3.2.2 Facteurs de risque en lien avec la réserve cognitive.....	23
2.2.3.2.2.1 Éducation	23
2.2.3.2.2.2 Complexité intellectuelle au travail	25
2.2.3.2.3 Facteurs liés à la diète.....	27
2.2.3.2.3.1 Acides gras polyinsaturés oméga-3 (AGP n-3)	27
2.2.3.3 Facteurs de risque putatifs	31
2.2.3.3.1 Mercure.....	31
2.3 Présentation de la thèse.....	33
CHAPITRE III.....	34
ÉTUDE SUR LA SANTÉ ET LE VIEILLISSEMENT AU CANADA	34
3.1 Introduction.....	34
3.2 Objectifs et méthodes.....	34
3.2.1 Étude sur la santé et le vieillissement au Canada - Phase 1.....	36
3.2.1.1 Questionnaire de facteurs de risque.....	38
3.2.2 Étude sur la santé et le vieillissement au Canada - Phase 2.....	38
3.2.3 Étude sur la santé et le vieillissement au Canada - Phase 3.....	39
3.2.4 Protocole pour l'élaboration de la banque de sang de l'ÉSVC-1 à 3	40

3.3	Considérations éthiques	41
3.4	Retombées de l'ÉSVC.....	41
3.5	Analyses effectuées à partir des données de l'ÉSVC dans le cadre de la présente thèse 43	
3.6	Analyses antérieures sur les AGP n-3.....	43
	CHAPITRE IV.....	44
	Is Complexity of Work Associated with Risk of Dementia? The Canadian Study of Health and Aging.....	44
	CHAPITRE V	83
	Omega-3 fatty acids and risk of dementia: The Canadian Study of Health and Aging.....	83
	CHAPITRE VI.....	108
	Blood mercury level and risk of dementia: The Canadian Study of Health and Aging	108
	CHAPITRE VII	128
	CONCLUSION.....	128
7.1	Problématique	128
7.2	Bilan des travaux	129
7.3	Discussion.....	131
7.4	Conclusion finale	135
	Bibliographie	138
	Annexe A	157
	Occupational physical activity and risk of cognitive impairment and dementia.....	157
	Annexe B	158
	Canadian Study of Health and Aging: Risk Factor Questionnaire	158

Liste des tableaux

Échelle clinique de démence (ECD) selon Hughes et al.....	8
Stades cliniques de la MA selon l'échelle de Reisberg.....	9
CHAPITRE IV	
Proportions (%) of subjects from the Canadian Study of Health and Aging (1991–2001) with principal occupations, by level of occupational complexity ($n = 3,557$).....	62
The five most frequent occupations in the study population ($n = 3,557$) from the Canadian Study of Health and Aging (1991–2001) and their respective levels of occupational characteristics.....	65
Sociodemographic characteristics and level of work-related physical activity of study subjects from the Canadian Study of Health and Aging (1991–2001) according to categories of occupational complexity.....	66
Relative risks for the association between occupational complexity and incidence of dementia, Alzheimer's disease, or vascular dementia ($n = 3,557$) in subjects from the Canadian Study of Health and Aging (1991–2001).....	68
Relative risks for the association between occupational complexity and incidence of dementia, Alzheimer's disease, or vascular dementia, according to median duration of principal occupation, in subjects from the Canadian Study of Health and Aging (1991–2001).....	77
CHAPITRE V	
Characteristics at study entry among 664 participants of the Canadian Study of Health and Aging.....	99
Hazard ratios (HR) for the association between n-3 PUFAs and dementia ($n = 664$).....	100
Hazard ratios (HR) for the association between n-3 PUFAs and Alzheimer's disease ($n = 620$).....	102
Hazard ratios for the association between n-3 PUFAs and dementia according to APOE $\epsilon 4$ status ($n = 664$).....	104
Hazard ratios for the association between n-3 PUFAs and AD according to APOE $\epsilon 4$ status ($n = 620$).....	106
CHAPITRE VI	
Characteristics at study entry among 669 participants of the Canadian Study of Health and Aging.....	123
Hazard Ratios (HR) for the association between blood mercury level and dementia or Alzheimer's disease.....	124
Hazard Ratios (HR) for the association between above or below median blood mercury and n-3 PUFA levels and dementia or Alzheimer's disease.....	125

Liste des figures

Incidence de la démence liée à l'âge par 1000 personnes (population entière), selon des études sélectionnées.....	16
Estimés de l'incidence de la maladie d'Alzheimer à partir de plusieurs études et métaanalyses.....	17
Modèle conceptuel de la pathogénèse de la démence et de la MA.....	22

Liste des abbréviations

AD:	<i>Alzheimer's Disease</i>
ADAS :	<i>Alzheimer's Disease Assessment Scale</i>
AGP :	Acides gras poly insaturés
AGP n-3 :	Acides gras poly insaturés oméga-3
ApoE:	Apolipoprotéine E
ApoE4	Isoforme de l'apolipoprotéine E codé par l'allèle epsilon 4
BMI :	<i>Body mass index</i>
CIND:	<i>Cognitive impairment no dementia</i>
3MS:	<i>Modified Mini-Mental State Examination</i>
CAMDEX:	<i>Cambridge Mental Disorders of the Elderly Examination</i>
CI:	<i>95% Confidence interval</i>
CSHA:	<i>Canadian Study of Health and Aging</i>
CSHA-1:	<i>Canadian Study of Health and Aging - Phase 1</i>
CSHA-2:	<i>Canadian Study of Health and Aging - Phase 2</i>
CSHA-3:	<i>Canadian Study of Health and Aging - Phase 3</i>
DHA:	Acide docosahexaénoïque
DOT:	<i>Dictionary of occupational titles</i>
DSM-III:	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - 3rd Edition</i>
DSM-III-R:	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - 3rd Edition, Revised</i>
DSM-IV:	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - 4th Edition</i>
ECR:	Essai clinique randomisé
EPA:	Acide eicosapentaénoïque
ÉSVC:	Étude sur la santé et le vieillissement au Canada
ÉSVC-1:	Étude sur la santé et le vieillissement au Canada - Phase 1
ÉSVC-2:	Étude sur la santé et le vieillissement au Canada - Phase 2
ÉSVC-3:	Étude sur la santé et le vieillissement au Canada -

	Phase 3
Hg :	Mercure
HR:	<i>Hasard ratio</i>
IC:	Intervalle de confiance à 95%
ICD:	<i>International Classification of Diseases</i>
ILSA:	Étude longitudinale italienne sur le vieillissement
IR :	<i>Interquartile range</i>
LDL:	Lipoprotéines de basse densité
MA:	Maladie d'Alzheimer
mg/L:	Milligramme par litre
µg/l	Microgramme par litre
MMSE:	<i>Mini-Mental State Examination</i>
n-3:	Oméga-3
n-6:	Oméga-6
NINDS-AIREN:	<i>National Institute of Neurological Disorders and Stroke - Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences</i>
NINCDS-ADRDA:	<i>National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke - Alzheimer's Disease and Related Disorders Association</i>
ηmol/l	Nanomol par litre
<i>P</i> ou <i>p</i> :	Valeur <i>p</i> – <i>p value</i>
PS-1:	Gène de la préséniline-1
PS-2:	Gène de la préséniline-2
PTG :	Produits terminaux de glycation
PUFAs:	<i>Polyunsaturated fatty acids</i>
RR:	Rapport des risques ou risque relatif
SD	<i>Standard deviation</i>
SOC	<i>Standard occupational classification</i>
VIH	Virus de l'insuffisance immunitaire humaine

CHAPITRE I

INTRODUCTION

Pertinence

Au Canada, la proportion des personnes âgées de 65 ans et plus a grandi de façon accélérée au cours des dernières décennies, pour atteindre 12,5 % en 2001 et, selon les prévisions de Statistiques Canada, 20 % en 2021.¹ La croissance la plus marquée se trouve dans la tranche d'âge des personnes de 85 ans et plus : ce groupe comptait plus de 430 000 Canadiens en 2001 et a ainsi doublé de taille depuis 1981.¹ La démence et son sous-type le plus fréquent, la maladie d'Alzheimer (MA), affectent 8 % des personnes âgées de 65 ans et plus, et environ 23 % de celles âgées de 85 ans et plus.² Étant donné le caractère invariablement progressif de la démence et la rareté de traitements efficaces, cette maladie conduit presque toujours à une perte d'autonomie complète, causant beaucoup de souffrance auprès des personnes affligées et posant une charge considérable sur les proches et tout le système de santé.³

De nombreuses études épidémiologiques ont examiné l'étiologie de la démence et de la MA afin d'identifier des caractéristiques éventuellement modifiables et des pistes de prévention.³ Seul l'âge et une susceptibilité génétique ont été identifiés de façon incontestée. Cependant, selon une évidence grandissante, des facteurs de risque vasculaires, cognitifs et nutritionnels pourraient avoir une influence sur le développement de la démence et leurs effets pourraient apparaître dès l'âge moyen.³⁻⁶ Dans ce contexte, le niveau d'éducation et d'autres caractéristiques du style de vie liées à la réserve cognitive et l'activité intellectuelle, y compris la complexité intellectuelle au travail, ont reçu une attention particulière.^{7,8} D'autres caractéristiques du style de vie identifiées comme facteurs protecteurs possibles incluent l'activité physique et une alimentation riche en acides gras polyinsaturés oméga-3 (AGP n-3).^{6,9} Cependant, les résultats des études prospectives ne sont pas concluants sur les effets protecteurs des AGP n-3.¹⁰ La source alimentaire principale des AGP n-3, le poisson, est fréquemment contaminée par le méthylmercure, une toxine neuronale,¹¹ ce qui pourrait possiblement expliquer en partie le manque de convergence entre les résultats des études épidémiologiques.

La présente thèse de doctorat vise à approfondir les connaissances sur le rôle précis de certaines caractéristiques occupationnelles et nutritionnelles associées à la démence et à la MA, en mettant à profit des banques de données et de sang de l'Étude sur la santé et le vieillissement au Canada (ÉSVC). L'ÉSVC est une étude de cohorte multicentrique représentative de la population canadienne âgée de 65 ans et plus, réalisée à travers le Canada de 1991 à 2001. Cette étude d'envergure visait à estimer la prévalence et l'incidence de la démence et à déterminer les facteurs de risque de la MA.¹² Le premier objectif de cette thèse est en lien avec la réserve cognitive. Il vise à évaluer l'association entre le niveau de complexité occupationnelle de l'emploi principal par rapport aux données, aux personnes et aux objets, en tenant compte du niveau d'activité physique occupationnelle, et le risque de la démence et de ses sous-types parmi les sujets de l'ÉSVC. Les deux autres objectifs visent à évaluer l'association entre le niveau sanguin des AGP n-3, témoignant de l'apport alimentaire en AGP n-3, et du mercure d'un côté et du risque de démence et de ses sous-types de l'autre côté.¹³ Une étude pilote à partir d'un échantillon de 63 sujets ayant participé aux deux premières phases de l'ÉSVC n'a pu confirmer un effet protecteur des AGP n-3 contre la démence.¹⁴ Pour la présente thèse, un nombre nettement plus élevé de sujets ayant participé aux trois phases de l'ÉSVC a pu être inclus dans de nouvelles analyses biochimiques et statistiques, en tenant compte de la présence simultanée du mercure dans le sang des sujets.

Pour répondre au premier objectif, un comité Delphi a été organisé pour déterminer le niveau de l'activité physique occupationnelle, à partir des codes et descriptions d'emploi de la Classification Type des Professions du Canada de 1980 (SOC 1980). La tenue d'un tel comité correspond à un processus d'atteinte de consensus entre experts. Le comité Delphi comprenait cinq panélistes, la co-investigatrice principale de l'ÉSVC, la Dr Joan Lindsay, la Dr Danielle Laurin, moi-même et deux experts en kinésiologie, les Drs Normand Teasdale et Olivier Hue. La classification du niveau de l'activité physique au travail a permis une première analyse sur l'association entre le niveau de cette activité physique et le risque de démence, qui a été publiée comme acte d'un colloque (voir annexe A). Ensuite, en collaboration étroite avec le Dr Ross Andel, un chercheur de la *School of Aging Studies* de la *University of South Florida*, les codes d'emploi de la SOC 1980 ont été jumelés à des codes de la *Standard Occupational Classification* des États Unis de 1970¹⁵ pour lesquels

des scores du niveau de complexité occupationnelle ont été définis antérieurement.¹⁶ Les analyses statistiques ont également été élaborées en collaboration avec les coauteurs de l'article rédigé sur ce sujet. Pour pouvoir effectuer les analyses biochimiques et toxicologiques nécessaires pour répondre aux objectifs sur les AGP n-3 et le mercure, une demande de subvention a été rédigée en anglais et soumise à trois organismes subventionnaires. Les dosages ont été réalisés grâce au support du Fonds de recherche en santé du Québec par l'intermédiaire du financement comme chercheur boursier de la Dr Danielle Laurin. Les données de laboratoire brutes ont été nettoyées, les variables précisées et les analyses statistiques effectuées. L'interprétation des résultats et leur communication dans des congrès locaux, nationaux et internationaux faisait également partie du doctorat. Des manuscrits d'articles pour des revues scientifiques avec un facteur d'impact élevé ont été préparés en anglais. La réalisation des travaux à la base de cette thèse comprenait toutes les étapes d'un projet de recherche épidémiologique, soit la conception du projet, la préparation d'une demande de subvention, l'approbation du projet par un comité d'éthique de la recherche, la cueillette des données, le nettoyage des données brutes, l'organisation des variables, les analyses statistiques et la présentation des résultats sous forme d'abrévés et d'articles.

Cette thèse se divise en six parties. Le chapitre II présente une recension des écrits portant sur la définition de la démence, son épidémiologie et ses facteurs de risque. La revue de la littérature met l'emphase sur les facteurs en lien avec la réserve cognitive, incluant la complexité intellectuelle au travail, ainsi que sur les AGP n-3 et le mercure et elle conclut avec les objectifs spécifiques de la thèse. Le chapitre III résume les éléments méthodologiques essentiels de l'ÉSVC d'où proviennent toutes les données analysées dans le cadre de cette thèse. Les chapitres IV, V et VI correspondent au texte anglais des trois articles scientifiques qui ont été rédigés sur les résultats répondant aux objectifs spécifiques. Le premier article, portant sur l'association entre le niveau de complexité occupationnelle et le risque de démence, a été publié au *American Journal of Epidemiology* en avril 2008. Le deuxième article porte sur l'association des AGP n-3 avec la démence et la MA et sera soumis au journal *Neurobiology of Aging* prochainement. Le troisième et dernier article présente les résultats sur l'association entre le niveau sanguin de mercure et le risque de démence et de ses sous-types et sera soumis à une revue scientifique

ultérieurement. Le dernier et VIIIème chapitre termine cette thèse avec une discussion de tous les résultats observés et une conclusion.

CHAPITRE II

RECENSION DES ÉCRITS

2.1 Définitions

2.1.1 Démence

La démence est un syndrome clinique caractérisé par des déficits cognitifs multiples qui incluent obligatoirement des troubles de la mémoire. Elle apparaît le plus souvent à l'âge avancé, après 65 ans, chez des individus qui avaient, auparavant, une fonction cognitive normale. La forme la plus fréquente est la maladie d'Alzheimer (MA). Le diagnostic de la démence est difficile car il n'existe toujours pas de marqueur biologique spécifique de la démence, particulièrement de la forme MA, avant le décès du patient.¹⁷ Au cours de la dernière décennie, les critères diagnostiques ont été rendus moins hétérogènes et la définition de la démence du *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV), révision de 2000*¹⁸ est devenue la plus utilisée. Selon le DSM-IV il existe plusieurs types de démence caractérisés par des étiologies qu'on considère distinctes. Ces étiologies incluent la démence de type MA, la démence vasculaire, la démence due à certaines conditions médicales générales, comme le virus de l'insuffisance immunitaire humaine (VIH), le traumatisme crânien, la maladie de Parkinson, la maladie de Huntington, la maladie de Pick, la maladie de Creutzfeld-Jakob, la démence due à d'autres conditions médicales, la démence iatrogène (causée par l'abus de drogues, une médication ou une toxine), la démence à étiologie multiple et finalement la démence non spécifiée, d'étiologie inconnue.

Des recherches récentes sur la pathophysiologie de la démence concluent que la majorité des cas de démence serait vraisemblablement causée par la présence simultanée de plusieurs types de lésions pathologiques au cerveau.^{4, 19} En effet, les autopsies de 141 personnes âgées du Rush Memory and Aging Project ont démontré que parmi les sujets avec un diagnostic de démence au moment du décès, plus que la moitié avaient plus d'un type de lésion pathologique, tandis que parmi ceux sans diagnostic de démence, seulement 28,6% n'avaient aucun type de lésion pathologique au cerveau.²⁰

Les types de démence inclus dans la définition du DSM-IV sont diagnostiqués à partir d'un ensemble de critères communs énumérés ci-dessous :

- Critère A1 Atteinte de la mémoire : antérograde, rétrograde ou combinée ;
- Critère A2a Aphasie : atteinte du langage et problème de traduction de la pensée par des mots ;
- Critère A2b Apraxie : atteinte de la capacité à exécuter des mouvements dans le but proposé malgré l'intégrité des fonctions motrices et sensorielles et la compréhension de la tâche à exécuter ;
- Critère A2c Agnosie : atteinte de la capacité à reconnaître des objets ou des personnes malgré l'intégrité des fonctions sensorielles ;
- Critère A2d Atteinte des fonctions exécutives qui incluent la capacité d'abstraction et permettent de planifier, d'initier, de poursuivre et d'arrêter des actions complexes.
- Critère B Déclin du niveau fonctionnel en comparaison au niveau antérieur.

Le diagnostic requiert la présence du critère A1, qui constitue un symptôme précoce important, et d'au moins un des critères A2a à A2d. De plus, les atteintes doivent être suffisamment sévères pour compromettre la fonction occupationnelle ou sociale et elles doivent représenter un déclin du niveau fonctionnel détenu auparavant (présence du critère B). De plus, le diagnostic initial ne doit pas être posé au moment d'un delirium, quoique le delirium peut, par moments, accompagner la démence.

Le diagnostic de la démence, l'établissement du sous-type étiologique et le suivi de l'évolution de la maladie reposent sur de nombreuses échelles développées, pour la plupart aux États-Unis ou en Grande-Bretagne.^{21, 22} Plusieurs de ces échelles sont utilisées pour le dépistage des problèmes cognitifs, comme le Mini Mental State Examination (MMSE).²³ Il s'agit d'une échelle de 30 points qui constitue le test de dépistage cognitif le plus utilisé en Amérique du Nord.²⁴ Plusieurs variations du MMSE ont été conçues comme le Modified Mini Mental State Examination (3MS),²⁵ une échelle de 100 points, conçue dans le but d'améliorer la sensibilité et la validité du MMSE. D'autres échelles existent pour le diagnostic différentiel de la démence, comme le score de Hachinski²⁶ pour la démence

vasculaire. La mesure de l'évolution, parfois spécifique au sous-type de la démence, est effectuée à l'aide d'échelles particulières comme l'échelle clinique de démence (*Clinical Dementia Rating Scale*)^{27, 28} (voir tableau 1). Cette échelle, de même que celle de Reisberg (voir tableau 2)²⁹ sont aussi utilisées dans le cadre d'études cliniques. Enfin, d'autres examens et échelles spécifiques complètent le suivi des patients atteints de démence pour l'évaluation de problèmes comportementaux ou psychiatriques pouvant accompagner la démence.³⁰ On peut effectuer, par exemple, un dépistage de la dépression à l'aide de l'Échelle Gériatrique de la Dépression (*Geriatric Depression Scale*)^{31, 32} ou évaluer la présence de delirium à l'aide de la Méthode d'Évaluation de la Confusion (*Confusion Assessment Method*).³³

Le début de la démence est souvent insidieux. Dans la majorité des cas, la maladie est incurable et le parcours est progressif. Ainsi, la démence amène le patient dans un déclin d'abord cognitif pour ensuite s'étendre à toute la personnalité et à l'autonomie fonctionnelle. La durée de la maladie varie, selon l'âge et les co-morbidités, entre trois et 20 ans, avec une moyenne de sept ans.³⁴ L'évaluation de la durée moyenne est compliquée par la difficulté d'estimer avec précision l'âge en début de maladie.

2.1.2 Démence de type Alzheimer

Cette maladie fut décrite pour la première fois par un médecin allemand, le Dr Aloïs Alzheimer, dans un article intitulé « Une maladie caractéristique grave du cortex cérébral » (« Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. ») publié en 1907.³⁵ La MA est encore considérée comme l'étiologie la plus fréquente de la démence, tenue responsable pour environ 60% de tous les cas de démence.^{4, 36} Selon la Société Alzheimer du Québec, elle touche actuellement à peu près 100 000 personnes au Québec.^{2, 37} Les critères diagnostiques de la MA selon le DSM-IV¹⁸ suivent d'abord ceux de la démence. Ensuite, il s'agit d'un diagnostic d'exclusion posé une fois que les autres étiologies de la démence ont été éliminées, en particulier la maladie vasculaire cérébrale, la maladie de Parkinson, la maladie de Huntington, d'autres conditions générales pouvant causer une démence comme l'hyperthyroïdie, la déficience en vitamine B12 ou le VIH ou encore des démences dues aux effets persistants de substances toxiques comme l'alcool. On distingue généralement la

MA avec début précoce, c'est à dire débutant avant 65 ans, de celle avec début tardif, à partir de l'âge de 65 ans.

Dans les essais cliniques randomisés (ECR) sur le traitement pharmacologique de la MA, on utilise fréquemment l'Échelle d'Évaluation de la MA (*Alzheimer Disease Assessment Scale*, (ADAS))³⁸ et surtout sa sous-échelle concernant l'évolution cognitive, l'ADAS-cog, devenue la mesure neuropsychologique de référence des ECR. Il appert que la multitude d'échelles disponibles permet d'un côté de capturer les différents aspects du développement de la démence de type MA³⁹ mais que, de l'autre côté, le besoin de pouvoir comparer les résultats des études à l'échelle internationale souligne la nécessité d'utiliser des échelles comparables ou communes.⁴⁰

Tableau 1 Échelle clinique de démence (ECD) selon Hughes et al.²⁷

ECD	Mémoire	Orientation	Jugement	Habilités sociales	Famille et loisirs	Soins personnels
Normale: CDR 0	Mémoire intacte ou légers problèmes occasionnels	Bonne orientation	Problèmes quotidiens gérés sans difficulté; jugement en accord avec le passé	Autonomie inchangée au travail et dans la vie sociale	Vie à la maison, activités maintenus	Indépendance totale.
Démence incertaine: CDR 0,5	Oublis légers fréquents, rappel partiel des événements	Bonne orientation ; légère difficulté avec les relations temporelles	Doute de sa capacité à résoudre problèmes, à retrouver similitudes et différences	Doute ou légère difficulté pour ces activités	Activités et intérêts légèrement diminués	Indépendance totale
Démence légère: CDR 1	Atteinte modérée de la mémoire (faits récents), interfère avec activités de la vie quotidienne (AVQ)	Difficulté modérée avec l'orientation temporelle; moins orienté dans l'espace, orienté pour personnes	Difficulté modérée à composer avec des situations complexes et avec les similitudes et différences; jugement social conservé	Difficulté modérée pour ces activités; peut paraître superficiellement normal	Difficulté légère aux AVQ; abandon des tâches et passe-temps plus complexes	Besoin d'un peu d'aide à l'initiation
Démence modérée: CDR 2	Atteinte sévère de la mémoire : matériel appris depuis longtemps conservé, matériel nouveau perdu	Généralement désorienté dans le temps et souvent dans l'espace	Difficulté sévère à composer avec des problèmes, à voir similitudes et différences, jugement social diminué	Prétend plus être indépendant, maintient un peu d'indépendance hors du foyer.	Maintien des activités simples seulement; intérêts très limités et peu soutenus	Besoin d'assistance pour l'habillement, l'hygiène, etc.
Démence sévère: CDR 3	Atteinte sévère de la mémoire : peu de souvenirs préservés	Réagit à son nom seulement	Incapable de porter un jugement ou de résoudre des problèmes	Indépendance abandonnée, plus d'activités à l'extérieur	Plus d'activité significative	Besoin d'aide; incontinence

Tableau 2 Stades cliniques de la MA selon l'échelle de Reisberg²⁹

Stade 1 Aucun déclin cognitif	Aucune plainte subjective de déficit mnésique. Pas de déficit évident de la mémoire lors de l'interrogatoire.
Stade 2 Déclin cognitif très léger	Plaintes subjectives de déficit mnésique; aucun déficit mnésique objectivement prouvable à l'interrogatoire. Pas de déficit objectif dans l'emploi ou les situations sociales. Souci approprié à la symptomatologie
Stade 3 Déclin cognitif léger	Nets déficits les plus précoces par rapport à l'orientation dans des lieux non familiers, au travail, en société et dans la recherche des noms et des mots. Le déficit en concentration peut être évident cliniquement. Le déni commence à devenir manifeste. Une anxiété légère à modérée accompagne les symptômes.
Stade 4 Démence légère	Déficit net lors d'un interrogatoire clinique attentif. Incapacité à faire des tâches complexes. Le déni est le mécanisme de défense prédominant. L'affadissement des affects et le retrait des situations de défi sont fréquents.
Stade 5 Démence modérée	Le patient ne peut plus survivre longtemps sans assistance. Il est incapable, pendant l'interrogatoire, de se souvenir d'un aspect majeur de sa vie actuelle. Souvent, une certaine désorientation est présente, dans le temps ou dans l'espace. Les personnes gardent la connaissance des faits majeurs les concernant ou concernant les autres personnes. Ils connaissent leur propre nom et généralement celui de leur épouse et de leurs enfants. Ils n'ont pas besoin d'assistance pour la toilette et le repas.
Stade 6 Démence modérément sévère	Ils peuvent occasionnellement oublier le nom de leur épouse dont ils sont totalement dépendants pour survivre, mais gardent une connaissance de leur vie passée de manière fragmentaire. Ils ont besoin d'assistance pour les activités de la vie quotidienne. Ils peuvent devenir incontinents et ont besoin d'assistance pour se déplacer. Le rythme diurne est souvent perturbé. Presque toujours, ils se souviennent de leur nom. Des changements dans la personnalité et les émotions apparaissent.
Stade 7 Démence sévère	Toutes les capacités verbales sont perdues. Sont présentes : l'incontinence d'urines, la nécessité d'assistance à la toilette et au repas. Les capacités psychomotrices basiques comme la capacité à marcher, sont perdues. La rigidité généralisée et des réflexes neurologiques élémentaires sont souvent présents.

2.1.3. Démence vasculaire

Ce type étiologique de la démence est causé par la maladie cérébrale vasculaire, qui se manifeste par l'athérosclérose des vaisseaux sanguins du cerveau, des micro-infarctus cérébraux ou encore des accidents cérébraux vasculaires et des séquelles de ces événements.¹⁸ Le diagnostic de la démence vasculaire suit celui de la démence mais requiert un critère additionnel, le critère C, c'est à dire la présence de maladie cérébrale vasculaire. Selon le DSM-IV¹⁸ cette maladie est mise en évidence à partir de signes ou symptômes focaux neurologiques ou par des examens de laboratoire qui sont jugés en relation étiologique avec le début, souvent abrupt, de la démence. Les signes et symptômes neurologiques incluent des anomalies de la réponse cutanée plantaire, des anomalies de la démarche et autres. La tomographie par ordinateur de la tête et l'imagerie par résonance magnétique montrent des lésions vasculaires multiples au cortex cérébral et dans les structures sous-corticales. La démence vasculaire est souvent accompagnée de maladies cardiovasculaires de longue durée, comme l'hypertension artérielle, la maladie coronaire ou valvulaire ou une maladie vasculaire extra-crânienne qui peut être à l'origine d'embolies cérébrales.^{41, 42} Un seul accident cérébral vasculaire est rarement suffisant pour causer une démence vasculaire; celle-ci résulte plutôt de l'occurrence de plusieurs événements survenus à des moments différents.⁴¹

2.1.4 Autres démences

Si un diagnostic de démence est posé sans que ne soient rencontrés les critères diagnostiques de la MA ou de la démence vasculaire, une autre étiologie peut être en cause. Des conditions médicales générales, selon l'histoire médicale, l'examen physique ou les tests de laboratoire, en lien temporel avec le début de la démence, peuvent alors suggérer une étiologie liée à une infection au VIH, un traumatisme cervical, la maladie de Parkinson, la maladie de Huntington, la maladie de Pick, la maladie de Creutzfeldt Jacob, une hydrocéphalie à pression normale, une hypothyroïdie, une tumeur cérébrale ou une déficience en vitamine B12. Ces conditions correspondent alors au critère C du diagnostic selon le DSM-IV.¹⁸ Encore une fois, le diagnostic n'est pas à poser si les symptômes apparaissent seulement pendant des épisodes de delirium.¹⁸ D'autres types de démences

peuvent être associés à l'exposition, souvent prolongée, à des substances toxiques. Enfin, lorsque aucune cause ne peut être identifiée, on parle alors de démence d'étiologie non spécifiée.

2.2 Épidémiologie

2.2.1 Prévalence

Plusieurs défis méthodologiques rendent difficile l'obtention d'estimés précis de la prévalence et de l'incidence de la démence et de ses sous-types.¹⁷ La démence étant un syndrome clinique, il n'existe pas d'étiologie commune et les définitions et les critères diagnostiques utilisés varient grandement d'une étude à l'autre. La MA est une entité clinique particulièrement difficile à diagnostiquer avec précision, car il n'existe aucun test diagnostique définitif alors que les signes et symptômes peuvent être partagés par d'autres formes de démence.⁴³

De nombreuses études ont examiné la prévalence et l'incidence de la démence et de ses sous-types au cours des dernières décennies, dans la plupart des pays industrialisés ainsi que dans plusieurs pays en développement.⁴ Les méta-analyses de ces études ont permis à un panel Delphi d'experts, sous l'auspice de *Alzheimer's Disease International*, de conclure que les prévalences rapportées sont comparables à travers les régions examinées, dans le sens qu'ils se situent entre 1,5 et 6,5 %.³⁶ Globalement, la prévalence de la démence chez les personnes de 60 ans et plus est de 3,9% tandis que les prévalences régionales seraient de 1,6 % en Afrique, de 3,9% en Europe de l'Est, de 4,0% en Chine, de 5,4% en Europe de l'Ouest et de 6,4% en Amérique du Nord.³⁶ Un autre estimé place la prévalence globale à 6,1 % chez les personnes de 65 ans et plus.⁴⁴ Les estimés des nombres totaux de cas de démence dans le monde varient quelque peu selon la méthodologie utilisée et selon l'inclusion ou non des cas de démence légère.⁴⁴ Selon un scénario intermédiaire, se situant entre l'estimé de *Alzheimer Disease International*⁴⁵ et celui de l'Organisation mondiale de la Santé,⁴⁶ on estimait dans le monde entier le nombre total de personnes souffrant de démence à 25,5 millions de personnes en 2000. Ces cas se distribuent sur les différents continents avec 46,5 % en Asie, 29,1 % en Europe, 12,1 % en Amérique du Nord, 6,6 % en Amérique Latine et 4,9 % en Afrique.⁴⁴ Compte tenu du fait que la proportion des personnes âgées de plus de 65 ans augmentera considérablement dans le monde au cours

des prochaines décennies, on s'attend à 63 millions de cas de démence en 2030 et à 84 millions en 2050, avec une augmentation de 42 à 49% par décennie dans les pays moins développés, et de 14 à 28% dans les pays plus développés.⁴⁴

La majorité des auteurs s'entendent sur le fait que la prévalence relative est plus élevée dans les pays industrialisés que dans les pays en voie de développement, tels que l'Afrique et l'Asie du sud.^{36, 44} Ces différences pourraient s'expliquer par plusieurs facteurs.³⁶ D'une part, des difficultés méthodologiques peuvent avoir causé une sous-estimation de la démence d'intensité modérée dans les pays en voie de développement, la perte d'autonomie sociale étant plus difficile à établir. D'autre part, la survie avec démence est possiblement plus courte dans les pays en voie de développement, réduisant de ce fait sa prévalence. Finalement, certains facteurs environnementaux potentiellement protecteurs contre la démence, par exemple de nature nutritionnelle ou cardiovasculaire, pourraient expliquer les taux d'incidence moins élevés observés en Inde et au Nigeria.³⁶

En Europe et en Amérique du Nord, la prévalence de la démence augmente de façon drastique avec l'âge après 60 ans, de sorte qu'elle double environ tous les quatre ou cinq ans d'âge, passant de 1,5 % parmi les personnes entre 60 et 69 ans à 40 % parmi les nonagénaires.^{3, 36} Concernant les sous-types de la démence, les prévalences suivent les variations régionales pour la démence en général, la MA et la démence vasculaire étant les sous-types les plus fréquents, avec respectivement 50 % à 70 % et 15 % à 25 % des cas.^{4, 36}

L'Étude sur la Santé et le Vieillissement au Canada (ÉSVC) a estimé la prévalence de la démence à travers le Canada en 1991/1992. Elle a estimé que 8% des Canadiens de 65 ans et plus étaient touchés par la démence, soit 252 000 personnes (intervalle de confiance (IC) à 95% : 236 800 à 268 400).² La prévalence de MA était de 5,1 % alors qu'elle était de 1,5 % pour la démence vasculaire. Conformément à ce qui a été observé dans d'autres pays, la prévalence croît avec l'âge de façon exponentielle, passant de 2,4 % parmi les sujets de 65 à 74 ans à 11,1 % parmi les sujets de 75 à 84 ans et jusqu'à 34,5 % parmi ceux de 85 ans et plus.² Si les estimés de prévalence pour le Canada restent inchangés, le nombre de cas prévalents aura triplé au Canada en 2031 par rapport à 1991/1992, alors que la population ne devrait croître que de 40 % pendant la même période.² En comparaison avec des études faites dans d'autres pays, les estimés canadiens se situent à l'extrémité supérieure des

intervalles observés ailleurs dans le monde pour la démence, mais plutôt au milieu de l'intervalle pour la MA.² Les estimés plus élevés dans l'ÉSVc sont probablement dus à la méthodologie ici utilisée, soit une coupure plus conservatrice et l'inclusion des cas de démence plus légers que dans d'autres études.²

2.2.2 Incidence de la démence

Comme pour la prévalence, plusieurs méta-analyses ont examiné l'incidence de la démence à travers le monde.⁴⁷⁻⁵¹ La figure 1 illustre les résultats d'incidence de la démence par strates d'âge parmi plusieurs populations ayant fait l'objet des méta-analyses. Les experts s'entendent sur le fait que dans les pays développés (Europe, Amérique du Nord et Australie), on estime l'incidence à environ 1% par année parmi les personnes de 65 ans et plus.⁵² Toutefois, cette incidence varierait selon les groupes ethniques et les régions géographiques.³ Certains auteurs ont suggéré la présence d'un gradient nord sud dans les pays européens, mais des études italiennes récentes ne soutiennent pas cette hypothèse. L'étude Conselice a observé en 2005 que l'incidence de la démence en Italie serait plus élevée que rapportée antérieurement⁵³ et l'Étude longitudinale italienne sur le vieillissement (ILSA) rapporte également que l'incidence de la démence serait très proche de celle observée dans d'autres pays industrialisés.⁵⁴

Généralement, l'incidence de la démence et de la MA serait plus faible dans les pays en voie de développement que dans les pays occidentaux.³ Cependant, les études d'incidence des pays en voie de développement sont rares jusqu'à maintenant et reposent souvent sur des effectifs de petite taille. Elles proviennent surtout de l'Inde,⁵⁵ de l'Afrique,⁵⁶ de la Chine^{57, 58} et du Brésil.⁵⁹ Elles ne sont pas toutes de nature populationnelle, ce qui rend leurs estimés d'incidence moins fiables. Une étude populationnelle brésilienne récente estime l'incidence de la démence et de la MA à respectivement 13,8 et 7,7 par 1000 personnes-années pour les personnes de 65 ans et plus, ce qui est comparable à ce que l'on retrouve dans les pays développés.⁵⁹ Selon des études récentes sur la démence en Chine en général et à Beijing en particulier, l'incidence de la démence et de la MA serait de 0,9 % par an parmi les personnes de 60 ans et plus, ce qui se compare également à l'incidence dans les pays développés.^{60, 61}

Figure 1 Incidence de la démence liée à l'âge par 1000 personnes (population entière), selon des études sélectionnées.^{12, 65, 105, 130, 285-88}
 (La figure est reproduite avec la permission de l'ESVC.)

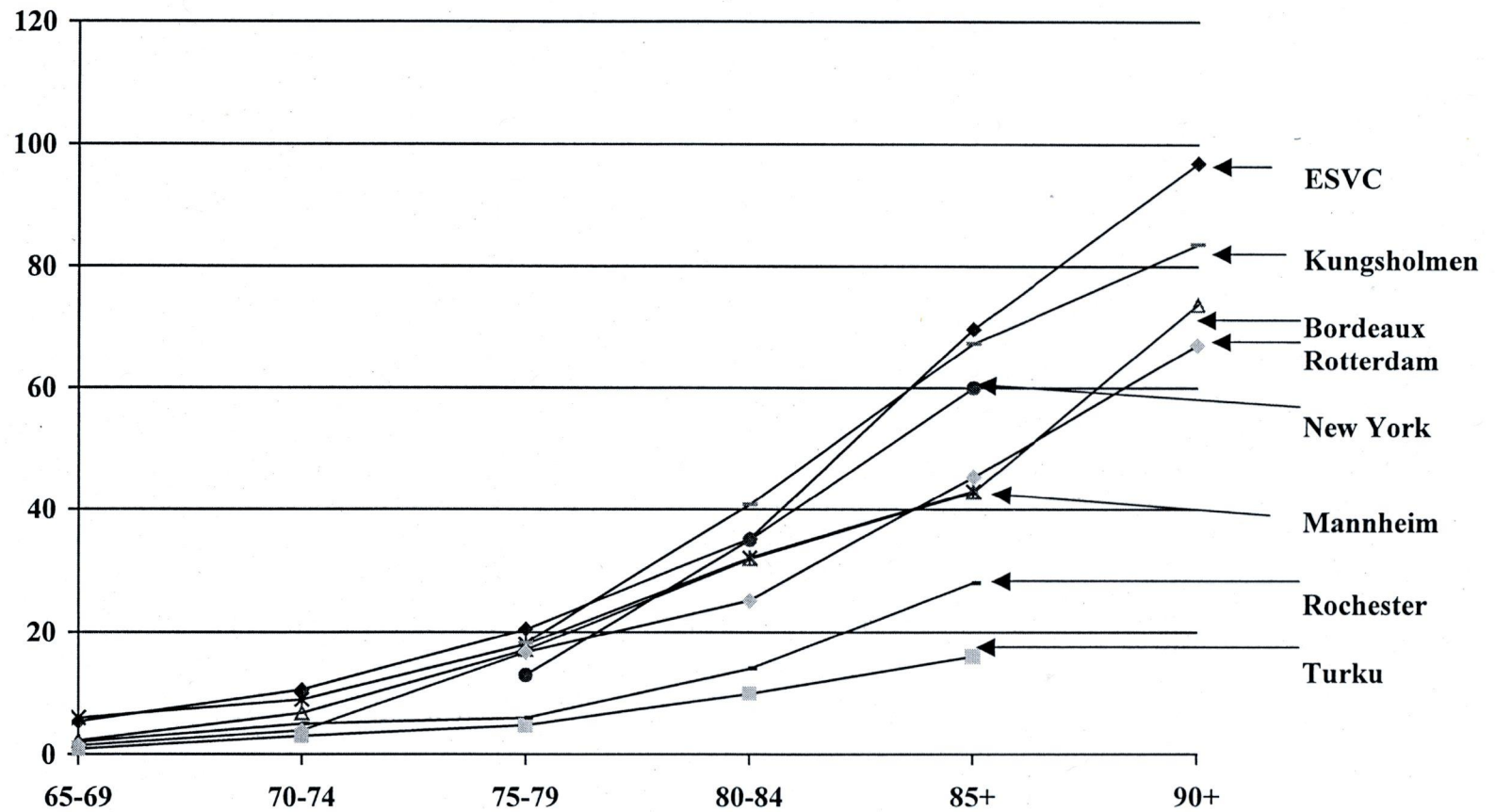
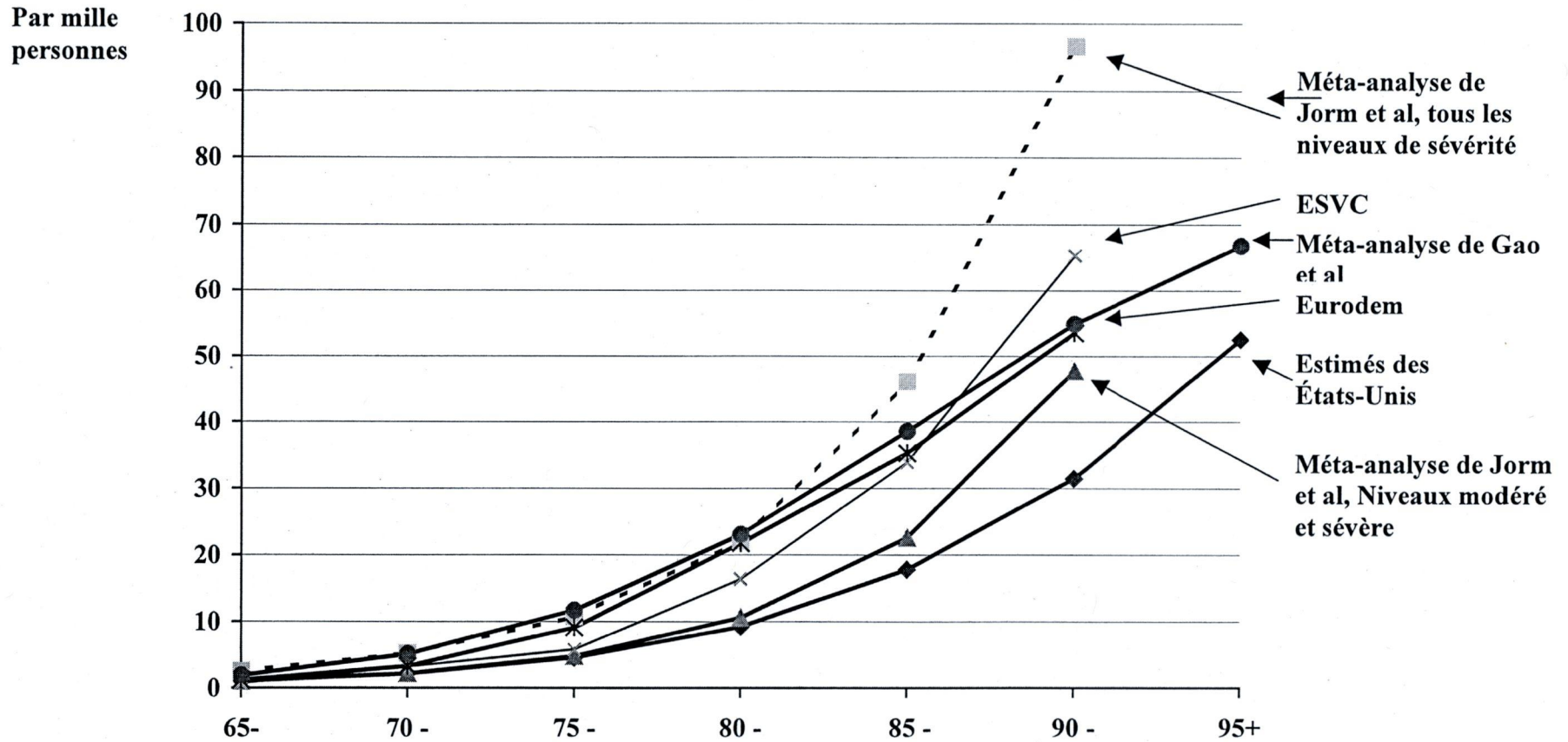


Figure 2 Estimés de l'incidence de la maladie d'Alzheimer à partir de plusieurs études et méta-analyses.^{12, 47, 48, 50, 65, 289}
 (La figure est reproduite avec la permission de l'ESVC.)



Il a été avancé que la MA serait plus fréquente dans les populations caucasiennes et la démence vasculaire plus fréquente dans les populations japonaises et chinoises.⁶² Cependant, la carence relative d'études d'incidence menées en Asie en comparaison aux études menées en Europe et Amérique du Nord, et les différences méthodologiques entre ces études rendent difficiles de telles comparaisons. De plus, la possibilité d'une survie sélective pourrait avoir une influence sur l'incidence de la démence dans certains pays asiatiques.³ Certaines études récentes provenant de pays développés ont approfondi nos connaissances sur l'incidence de la démence et de la MA. La *Baltimore Longitudinal Study of Aging* a observé des taux d'incidence de la démence qui sont comparables aux taux publiés dans d'autres études américaines.⁶³ Pour l'Australie, les données d'incidence sont plutôt limitées et une récente étude a suivi un échantillon de 647 personnes âgées de 75 ans et plus vivant en communauté pendant de 3,2 ans en moyenne. Les taux d'incidence observés étaient légèrement plus élevés que les taux australiens rapportés auparavant et le sexe n'était pas associé à l'incidence.⁶⁴

L'ÉSVC a également estimé l'incidence de la démence, et, à partir des données du premier suivi de l'étude en 1996, elle a observé un taux d'incidence de 5,5 personnes par 1000 personnes-années dans le groupe âgé de 65 à 69 ans. Ce taux s'élève à 10,9 par 1000 personnes-année dans le groupe âgé de 70 à 74 ans, à 22,3 dans le groupe âgé de 75 à 80 ans, à 42,0 dans le groupe âgé de 80 à 84 ans et à 106,5 dans le groupe âgé de 85 ans et plus pour un taux global de 2 % annuellement.⁶⁵ Selon les données de l'ÉSVC de 1996, on estime à plus de 60 000 le nombre annuel de nouveaux cas de démence au Canada. Ces estimés placent le Canada à l'extrémité élevée de l'intervalle observé dans d'autres études pour les taux d'incidence. Dans l'ÉSVC comme dans d'autres études internationales, on a observé que l'incidence de la démence double tous les cinq ans d'âge à partir de 65 ans.⁶⁵

2.2.3 Facteurs de risque de la démence

Plusieurs revues de littérature récentes ont porté sur les facteurs susceptibles d'influencer l'incidence de la démence et de la MA.^{3-5, 17, 66-68} Selon les résultats des études longitudinales, les facteurs modifiables identifiés jusqu'à aujourd'hui pourraient ouvrir des pistes d'intervention pour atténuer, de façon considérable, l'impact de la démence sur la

santé publique.⁶⁹ Il a été estimé que si on réussissait à retarder l'apparition clinique de la démence de cinq ans, ceci équivaldrait à une diminution de la prévalence de 50 %.^{70, 71} Plusieurs concepts ont été élaborés pour illustrer l'apport des différents types de facteurs de risque dans l'étiologie de la démence et de la MA (voir figure 3).^{52, 72} Les études les plus récentes considèrent que les facteurs de risque génétiques expliqueraient au moins 50% et jusqu'à 80% du risque de la MA⁷³ et que l'autre partie du risque serait explicable par des facteurs liés au style de vie et à l'environnement. La démence est une maladie de l'âge avancé et tout au long de la vie, l'exposition aux facteurs de risque, génétiques ou non, contribue au risque de démence.⁶⁸ Cette exposition varie au cours de la vie comme peut, en même temps, varier le rôle pathologique de ces facteurs.⁶⁸ Finalement, ces facteurs peuvent être en interaction mutuelle et variable au cours de la vie.⁶⁸ De plus, comme la grande majorité des études épidémiologiques sur la démence s'est intéressée à des populations de personnes âgées, il est parfois difficile de distinguer avec certitude les facteurs qui accompagnent la maladie de ceux qui la causent.⁷⁴

Néanmoins les auteurs des revues récentes s'entendent pour dire que les pistes les plus prometteuses pour la prévention reposent sur l'hypothèse vasculaire et l'hypothèse de la réserve cognitive.⁴ L'hypothèse vasculaire s'appuie sur une littérature abondante qui a montré que les facteurs de risque cardio-vasculaires, comme l'hypertension, le diabète et le tabagisme, sont associés à la démence et la MA.⁷⁵ Des caractéristiques du style de vie qui ont un impact sur la santé cardiovasculaire comme l'activité physique⁹ et une diète favorable à la santé vasculaire⁷⁶ pourraient aider à réduire l'incidence de la démence incluant la MA.³ L'hypothèse sur la réserve cognitive suggère que le cerveau peut tolérer certaines pathologies cérébrales et changements reliés à l'âge sans développer de symptômes et signes clairs de démence.⁷⁷ Un large corpus d'études a documenté qu'un nombre de facteurs reliés à l'activité intellectuelle tout au long de la vie, comme l'éducation scolaire et professionnelle, les activités de loisirs, les demandes intellectuelles à l'emploi et le réseau social, peuvent contribuer à cette réserve et ainsi maintenir l'activité cognitive à l'âge avancé.⁷⁸

Les revues et méta-analyses s'entendent sur le fait que les seuls facteurs de risque de la démence établis hors de tout doute sont l'âge et une susceptibilité génétique, souvent manifestée par une histoire familiale de démence.^{4, 43} Plusieurs autres facteurs de risque ont

été identifiés. On les qualifie de probables, possibles ou putatifs, selon la qualité de la preuve retrouvée dans la littérature épidémiologique.

2.2.3.1 Facteurs de risque probables

2.2.3.1.1 Facteurs de risque génétiques

Un grand nombre d'études biologiques et épidémiologiques a étudié la génétique de la démence et de la MA au cours des dernières décennies et plusieurs synthèses de ces études ont été publiées.⁷⁹⁻⁸¹ Les influences génétiques dans la MA sont importantes et complexes.⁷⁹ Trois gènes sont impliqués dans les formes précoces de la MA, apparaissant avant l'âge de 65 ans, de sorte que certaines mutations de ces gènes causent la MA. Il s'agit du gène de la protéine précurseur de l'amyloïde (APP) et des gènes de la préséniline 1 (PS-1) et de la préséniline 2 (PS-2).⁸¹ Les mutations de ces gènes causent la plupart des cas précoces de la MA, considérée familiale. L'allèle ϵ_4 est un polymorphisme de l'apolipoprotéine E (APOE) et augmente la susceptibilité pour la MA sporadique apparaissant après l'âge de 65 ans. Ces quatre gènes sont impliqués dans la production, la transformation et l'élimination du β -amyloïde, un polypeptide dérivé d'une protéine transmembranaire plus large, la protéine précurseur de l'amyloïde.⁸¹ De nombreuses études génétiques se sont intéressées à d'autres gènes possiblement impliqués dans la démence et la MA.⁸² Une méta-analyse de ces études pointe une douzaine de gènes potentiels, avec des rapports de cotes spécifiques aux allèles statistiquement significatifs, ce qui laisse croire que les gènes impliqués dans la MA et la démence sont assez nombreux.⁸²

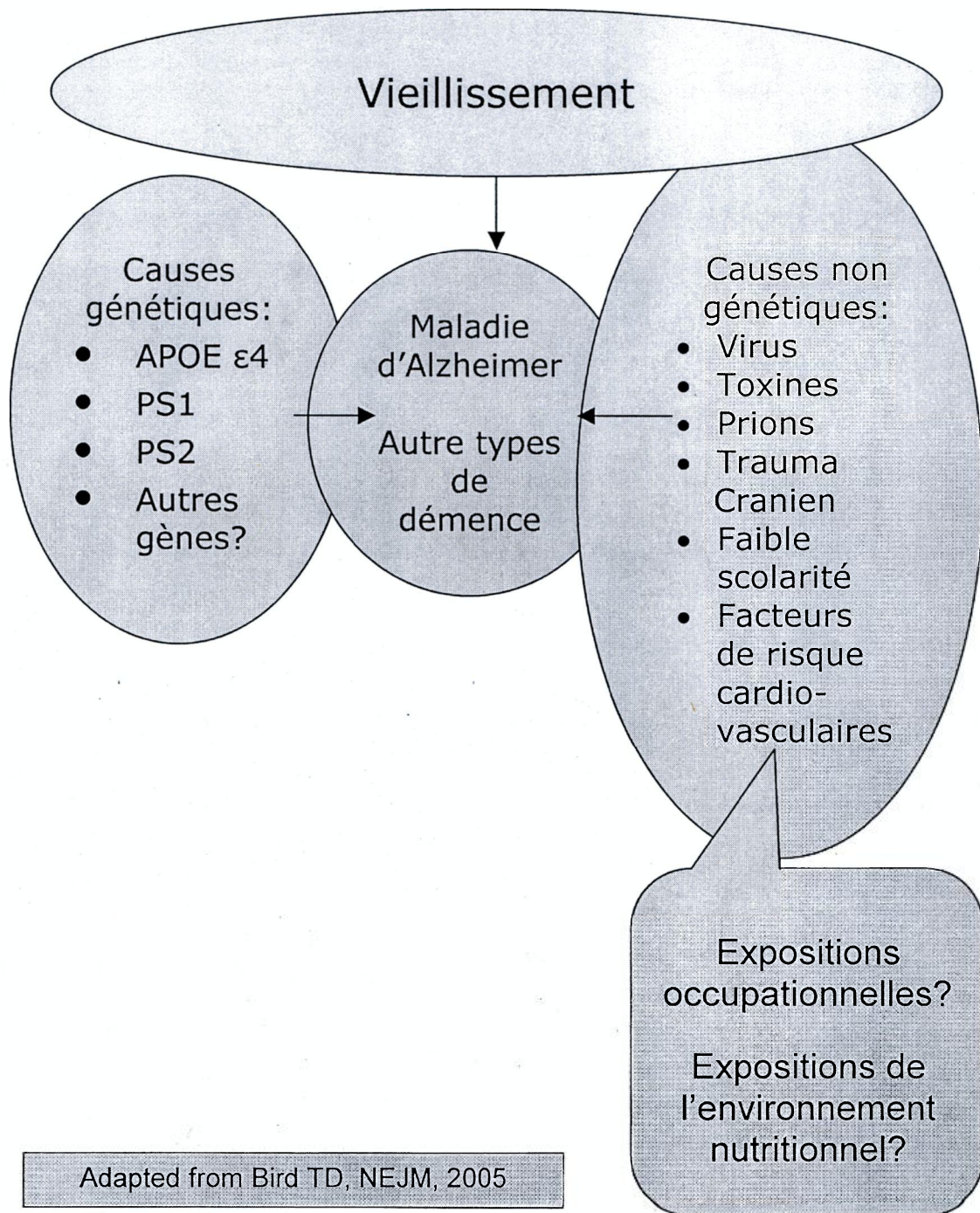
2.2.3.1.1.1 Isoforme de l'apolipoprotéine E codée par l'allèle ϵ_4

Le gène codant l'APOE est situé sur le chromosome 19 et dans la population générale on lui connaît trois allèles codant les isoformes de cette protéine, soit les allèles ϵ_2 , ϵ_3 et ϵ_4 . L'allèle ϵ_4 semble être la plus ancestrale du point de vue de la biologie d'évolution mais n'apparaît que chez 12 % des populations caucasiennes, tandis que l'allèle ϵ_3 se trouve chez 80 % et l'allèle ϵ_2 chez 8 % de ces populations.⁸¹

Un grand nombre d'études biologiques et épidémiologiques a examiné le rôle des isoformes de l'APOE dans la MA et les autres formes de démence.⁸³⁻⁹⁰ Des méta-analyses des études épidémiologiques les plus importantes concluent que l'allèle ϵ_4 de l'APOE

représente un facteur de risque majeur dans toutes les ethnies étudiées (caucasienne, hispanique, africaine et japonaise) dans tous les groupes d'âge entre 40 et 90 ans et dans les deux sexes.^{80, 91} Cependant, les résultats sur l'ampleur du risque associé à cet allèle ne sont pas concluants pour les populations afro-américaines et hispaniques.⁸⁰ Il y aurait une relation dose-effet entre le nombre de copies de l'allèle APOE ϵ_4 présentes chez un individu et le risque de MA.⁸⁰ Dans les populations caucasiennes, les méta-analyses estiment respectivement des rapports de cote de 1,2 ou 2,6 pour la combinaison ϵ_2/ϵ_4 , de 2,7 ou 3,2 pour la combinaison ϵ_3/ϵ_4 et de 12,5 ou 14,9 pour la combinaison ϵ_4/ϵ_4 , en comparaison avec la combinaison ϵ_3/ϵ_3 .⁹¹ La combinaison des allèles ϵ_2/ϵ_2 serait associée à un risque diminué, avec un rapport de cote de 0,6 dans les études cliniques et populationnelles.⁹¹ De plus, l'apparition clinique de la MA serait accélérée chez les porteurs d'au moins un allèle ϵ_4 , avançant le début de la maladie de 10 à 15 ans.⁷² L'effet des allèles de l'APOE sur la survie à la MA a été étudié utilisant plusieurs devis épidémiologiques; mais selon des études longitudinales, il serait mineur.⁹² La méta-analyse de Farrer⁹¹ a montré que le risque attribuable à la présence de l'allèle APOE ϵ_4 peut varier selon l'âge et le sexe. De plus, il a été suggéré d'investiguer, dans des études épidémiologiques sur la démence et la MA, la possibilité d'un effet modifiant de l'allèle APOE ϵ_4 ou des interactions entre des facteurs génétiques et environnementaux.^{17, 80} La proportion des cas de MA attribuable à l'allèle APOE ϵ_4 a été estimée à 13% parmi les Américains d'origine européenne,⁹³ mais à 20 % parmi des populations néerlandaises.⁸⁵

Figure 3 : Modèle conceptuel de la pathogénèse de la démence et de la MA



Il est possible que l'effet de l'APOE sur la démence et la MA se manifeste tôt dans la vie. Plusieurs études, y compris l'étude longitudinale de Bogalusa,⁹⁴⁻⁹⁶ ont montré un niveau élevé des lipoprotéines de basse densité (LDL) chez des enfants porteurs de l'allèle ϵ_4 . Ces observations supportent l'idée que l'allèle ϵ_4 augmente le risque de la maladie coronarienne ou artérielle dès la naissance.³ De cette manière, l'APOE ϵ_4 serait associée à une exposition cumulative tout au long de la vie aux niveaux élevés de LDL, la déposition d'amyloïde et des processus oxydants, qui de leur côté affecteraient la maladie vasculaire et éventuellement la démence plus tard dans la vie.³

2.2.3.2 Facteurs de risque probables

2.2.3.2.1 Le sexe

Le rôle du sexe dans l'incidence de la démence n'est pas tout à fait élucidé. Dans deux méta-analyses incluant respectivement 14 et sept études, il a été rapporté que les femmes auraient une incidence plus élevée,⁴⁷ surtout à l'âge avancé.⁵⁰ Le sexe féminin a été observé comme facteur de risque de l'incidence de la démence ou la MA, peu importe l'âge, dans la majorité des études d'incidence européennes,^{4, 48, 58, 63, 97-103} mais pas dans les études nord-américaines^{102, 104, 105} y compris l'ÉSVIC, qui n'a pas trouvé d'association entre le sexe et l'incidence de la démence ou la MA.¹⁰⁶ Peu d'études existent sur l'incidence de la démence et de la MA en Chine et au Japon, mais l'incidence semble augmentée chez les femmes dans ces pays.^{57, 107}

Une prévalence plus élevée de la démence et de la MA chez les femmes a été observée dans plusieurs études,^{58, 97, 100, 101, 103, 108} mais les études de prévalence peuvent être affectées par la longévité augmentée des femmes. L'espérance de vie plus longue des femmes rend ces dernières plus à risque de développer une MA avec l'âge avancé. Il a été démontré que la distribution et la prévalence des facteurs de risque majeurs de la démence varient selon le sexe dans certaines populations.¹⁰⁹ La présence de l'allèle APOE ϵ_4 serait associée à un effet plus néfaste sur la pathologie de l'hippocampe et la performance cognitive chez les femmes que chez les hommes.¹¹⁰ L'hypertension à l'âge moyen a déjà été associée au risque de la démence^{111, 112} et l'hypertension, surtout systolique, est plus fréquente chez la femme après l'âge de 60 ans.¹¹³ De plus, la prévalence du diabète augmente de façon plus marquée chez les femmes que chez les hommes¹¹⁴ et dans l'étude de Framingham il a été

observé que le diabète augmentait le risque des événements cardiovasculaires d'un facteur d'environ deux chez les hommes, mais d'un facteur de quatre chez les femmes.^{115, 116}

2.2.3.2.2 Facteurs de risque en lien avec la réserve cognitive

Des facteurs liés au style de vie et particulièrement aux activités intellectuelles ont été associés à la démence et la MA.⁵ Le niveau d'éducation et un style de vie stimulant l'activité intellectuelle ont été identifiés comme facteurs susceptibles de retarder le début de la démence dans plusieurs études.^{48, 77, 117, 118, 119, 120} Plusieurs activités intellectuellement stimulantes ont été identifiées, soit les activités de loisirs,¹²¹⁻¹²³ le bilinguisme¹²⁴ et certains caractéristiques occupationnelles.^{125, 126}

2.2.3.2.2.1 Éducation

De nombreuses études de cohorte prospectives se sont intéressées à l'effet de l'éducation scolaire sur l'incidence de la démence et la MA. Quelques études de cohorte prospectives n'ont pas observé d'effet protecteur du niveau de l'éducation contre la démence.^{55, 127, 128} Onze études de cohortes prospectives ont observé une association inverse entre le niveau d'éducation scolaire et l'incidence de la démence ou la MA,⁸ et plusieurs synthèses de ces études ont été publiées.^{7, 8, 129} La plupart des études ont observé que les personnes ayant complété moins que la scolarité de base, (i.e. moins de 11 ans aux États-Unis ou moins que huit ans en Suède) avaient un risque plus élevé de démence que les personnes plus scolarisées.^{53, 128, 130-133} L'ÉSVC a rapporté qu'un nombre plus grand d'années d'éducation scolaire était associé à un risqué diminué de démence et de MA.^{106, 134} Dans une étude finlandaise portant sur 1449 sujets avec un suivi moyen de 21 ans, un nombre élevé d'années d'éducation était associé à un risque diminué de démence.¹³⁵ Selon des études suédoises sur des jumeaux, le rôle de l'éducation comme facteur diminuant ou retardant l'incidence de la démence n'était pas un intermédiaire entre les influences génétiques communes à l'éducation et à la démence.⁷⁸ L'association était plutôt transmise par des caractéristiques de l'environnement reliées à l'éducation et à la démence. Ceci confirmerait qu'un niveau faible d'éducation est un facteur de risque de la démence indépendant des influences génétiques.⁷⁸

Plusieurs hypothèses pour expliquer l'effet potentiellement protecteur de l'éducation ont été avancées. L'effet protecteur pourrait être dû à un biais de sélection attribuable au

dépistage dans les études où l'évaluation clinique est réalisée suite à un dépistage positif ou encore à d'autres artefacts.¹³⁴ Dans l'ÉSV, des analyses ont pris en compte ces artefacts diagnostiques par l'ajustement pour des facteurs socio-économiques, des problèmes de santé et des caractéristiques du style de vie, ce qui a diminué l'effet protecteur de l'éducation quelque peu, sans toutefois l'éliminer. Ceci suggère une association réelle entre le niveau d'éducation formelle et le risque de démence 50 ou 60 ans plus tard. Cette association pourrait être transmise selon plusieurs pistes causales différentes et potentiellement complémentaires.¹³⁴

Plusieurs auteurs supportent l'hypothèse d'une réserve cognitive dans le développement de la démence et de la MA.^{4, 5, 7, 77, 120, 136} Cette hypothèse prend son origine dans l'observation qu'il n'y a pas de relation directe entre le niveau de pathologie cérébrale ou de dommages cérébraux et leur manifestation clinique.¹³⁷ Une réserve « passive » du cerveau a alors été postulée, permettant au cerveau de tolérer les dommages pathologiques plus longtemps. Cette réserve pourrait s'expliquer par un cerveau plus grand ou un nombre de neurones plus élevé chez un individu que chez un autre.⁷ Cependant, les études en neurosciences plus récentes tendent à démontrer que les substrats de cette réserve, i.e. le décompte synaptique ou le branchement dendritique, sont malléables et influencés par les expériences au cours de la vie.⁷

Le niveau d'éducation formelle est étroitement lié à un ensemble de caractéristiques socio-économiques, de style de vie ainsi qu'à l'intelligence, qui, à leur tour, peuvent être déterminés par des facteurs génétiques et environnementaux.⁷ De plus, des études ont démontré des effets séparés ou synergiques de l'éducation, du niveau occupationnel et des activités de loisirs, de la sorte que chacune de ces expériences de vie contribuerait à la réserve cognitive de façon indépendante.¹³⁸ Finalement, une étude prospective a montré qu'un estimé du quotient intellectuel à l'âge de 53 ans était influencé de façon indépendante par les habilités cognitives dans l'enfance, le niveau d'éducation et le niveau occupationnel.¹³⁹

Des études sur la durée et la progression de la démence tendent également à confirmer l'hypothèse de la réserve cognitive, car une réserve cognitive plus élevée a été associée à un déclin cognitif plus rapide des patients porteurs d'une MA.^{140, 141} Plus récemment, des

études d'imagerie cérébrale, utilisant surtout la tomographie par émission de positrons, sur l'irrigation sanguine cérébrale au repos et pendant l'activation cognitive, supportent également l'hypothèse de la réserve cognitive.^{141, 142}

2.2.3.2.2.2 Complexité intellectuelle au travail

Une partie considérable de la vie adulte est passée au travail, dans l'occupation principale. De cette manière, la stimulation intellectuelle propre à l'occupation peut avoir un intérêt particulier en termes de risque subséquent d'atteinte cognitive ou de démence. Des occupations avec demandes intellectuelles élevées peuvent représenter une forme d'exercice mental stimulant la fonction cérébrale de l'adulte plus âgé, idée principale avancée dans l'hypothèse appelée « *Use it or lose it* ». ^{117, 118}

De façon plus explicite, il a été proposé que des environnements complexes exigeant un effort cognitif et la prise de décisions complexes motivent les individus à continuer de développer leurs capacités intellectuelles.¹⁴³ La complexité intellectuelle du travail pourrait alors être une caractéristique influençant la fonction cognitive des adultes d'âge avancé non déments. L'hypothèse de la complexité intellectuelle a été poussée plus avant par le développement d'un score factoriel dérivé des auto-déclarations de la complexité occupationnelle du travail eu égard aux données, aux personnes et aux objets, modélisé à partir du *Dictionary of Occupational Titles* (DOT) des États-Unis.¹⁴⁴ Les études psychométriques basées sur ces mesures suggèrent qu'une complexité occupationnelle élevée pourrait promouvoir une fonction cognitive stable avec l'âge.¹⁴⁵⁻¹⁴⁷

Des études épidémiologiques ont examiné l'association entre différents indicateurs reflétant les demandes intellectuelles occupationnelles et la fonction cognitive chez des adultes âgés. Une étude sur des patients avec MA a utilisé des scores factoriels reflétant la complexité occupationnelle, les demandes interpersonnelles, les exigences de gestion et les demandes physiques, tous dérivés des caractéristiques occupationnelles basées sur le *Dictionary of Occupational Titles*,¹⁵ pour explorer l'association entre des facteurs occupationnels et l'irrigation sanguine cérébrale. L'étude a montré que les patients ayant occupé des emplois avec des demandes interpersonnelles et physiques plus élevées avaient des déficits plus grands dans la région pariétale, si on les comparait aux patients qui avaient occupé des emplois avec des demandes plus basses, après ajustement pour la sévérité de la démence,

l'âge et l'éducation. Ces résultats suggèrent un délai dans l'expression clinique de la MA qui serait attribuable à l'effet protecteur des demandes occupationnelles sur le cerveau.¹²⁶ Des analyses de données prospectives de la *Maastricht Aging Study* ont montré que des personnes avec des emplois cognitivement exigeants avaient un risque diminué de pertes cognitives au cours d'un suivi de trois ans, si on les comparait aux personnes sans ce type d'emploi, après ajustement pour l'âge, le sexe, le niveau d'éducation, les habiletés intellectuelles et d'autres facteurs de confusion.¹⁴⁸ Dans des analyses cas-témoins de 10 079 membres du registre populationnel des jumeaux suédois, il a été trouvé qu'un niveau élevé de complexité occupationnelle avec les personnes était associé à un risque diminué de démence ou de MA, après ajustement pour l'âge, le sexe et le niveau d'éducation.¹⁴⁹ Dans une autre étude sur 171 patients avec MA aux États-Unis une complexité substantielle élevée ainsi qu'une complexité occupationnelle élevée avec les données et les personnes a prédit des taux de déclin cognitif plus rapides après ajustement pour l'âge, le sexe, l'éducation, la langue maternelle et d'autres facteurs de confusion. Cependant, d'autres études épidémiologiques n'ont pas observé d'association entre l'occupation et le risque de démence,^{150, 133, 151} de sorte que le support empirique pour l'association entre la stimulation cognitive et la démence est encore considéré comme hypothétique.¹⁵²

Plusieurs études ont examiné l'association entre différentes occupations et le risque de démence et de MA en utilisant des classifications occupationnelles reflétant le niveau occupationnel. Il a été suggéré que des occupations principales manuelles ou de col bleu, qui sont souvent définies comme étant d'un bas niveau socio-économique, augmentent le risque de démence.¹⁵³ De telles associations ont été observées dans des études cas-témoins, de même que dans une analyse transversale des données de la phase 1 de l'ESVC,¹⁵⁴ dans des études italiennes,^{155, 156} une étude suédoise,¹⁵⁷ ainsi que dans des études de cohorte prospectives menées à Boston¹⁵⁸, à New York¹⁵⁹ et à Kungsholmen en Suède.¹⁶⁰ Par contre, d'autres études n'ont pas observé de telles associations, comme l'étude Conselice en Italie¹³³, l'étude française PAQUID,¹⁵¹ une étude cas-témoins américaine,¹⁶¹ une étude de cohorte ontarienne¹⁶² et une étude britannique,¹²⁷ ce qui maintient la controverse quant au lien entre le niveau occupationnel et la démence.

2.2.3.2.3 Facteurs liés à la diète

Plusieurs éléments nutritifs ont été investigués concernant leur effet potentiellement protecteur contre la démence et la MA, en particulier certaines vitamines, des substances nutritives antioxydantes et des acides gras.⁶ Les études se basent sur des recherches biologiques qui ont observé que le cerveau affecté par la MA montre de nombreux phénomènes pathologiques, incluant les plaques amyloïdes, les enchevêtrements («*tangles*») neurofibrillaires et des niveaux élevés de produits terminaux de glycation (PTG). La glycation est un des facteurs du vieillissement accéléré des tissus. Les produits de Maillard ou PTG issus de la glycation sont hautement dangereux pour l'organisme et s'accumulent avec l'âge et particulièrement lors de présence de diabète. Des dommages reliés aux phénomènes d'oxydation et d'inflammation contribuent également à la dégénérescence neuronale.¹⁶³ Le stress oxydatif et l'inflammation semblent jouer un rôle majeur dans le début de la maladie et agiraient en renforcement mutuel, amplifiant ainsi leurs effets dommageables.¹⁶³ Les propriétés anti-inflammatoires et antioxydantes de certains éléments nutritifs et substances alimentaires s'exprimeraient par la désactivation des espèces réactives d'oxygène, la régulation des cytokines et le renforcement de la défense antioxydante des neurones.^{163, 164} Les éléments nutritifs les plus étudiés sont les vitamines du groupe B, liées à l'homocystéine, les substances nutritives antioxydantes (vitamines C et E, caroténoïdes, flavonoïdes et cofacteurs enzymatiques) et les gras alimentaires.⁶ Ce concept est également supporté par l'observation que certaines diètes, la diète méditerranéenne en particulier, ont été associées à un risque diminué de MA dans des études prospectives.^{163, 165, 166} La diète complète serait éventuellement plus efficace que les éléments nutritifs individuels.¹⁶⁷

2.2.3.2.3.1 Acides gras polyinsaturés oméga-3 (AGP n-3)

Le manque de certains gras alimentaires pourrait contribuer de façon importante au déclin cognitif et à la démence.⁶ Le poisson et les fruits de mer sont particulièrement riches en AGP de la série n-3 (dernière double liaison sur le troisième atome de carbone à partir du groupement méthyle situé en bout de chaîne). Deux types d'AGP n-3 prévalent et se distinguent entre eux selon la position de la première double liaison, soit l'acide eicosapentaénoïque (EPA), un acide gras de 20 atomes de carbone et cinq doubles liaisons

(20:5 n-3) et l'acide docosahexaénoïque (DHA), un acide gras de 22 atomes de carbone et six doubles liaisons (22:6 n-3). Le cerveau est particulièrement riche en AGP n-3 incluant le DHA, qui joue un rôle important dans la fluidité membranaire.¹⁶⁸ Dans les neurones, les changements de la composition des membranes tissulaires pour ces acides gras reflètent directement des changements dans l'apport alimentaire.¹⁶⁸ L'effet néfaste d'un déficit en AGP n-3 sur le développement cognitif et comportemental du jeune enfant est bien documenté quoique le rôle précis de ces acides gras dans la physiologie humaine, et plus particulièrement au cerveau, soit encore un sujet important de recherche.¹⁶⁹

Des études animales ont montré un effet protecteur des AGP n-3 contre la MA.¹⁷⁰ Un certain nombre d'études épidémiologiques a examiné l'association entre les AGP n-3 et la démence ou la MA. Plusieurs études transversales sur les niveaux des AGP n-3 dans le plasma ou le sérum ont observé que les cas avaient des niveaux moins élevés en DHA, EPA ou AGP n-3 totaux que les témoins,¹⁷¹⁻¹⁷³ alors que deux analyses transversales n'ont pas confirmé ces résultats.^{14, 174}

Plusieurs études épidémiologiques prospectives ont observé qu'une diète riche en poisson, donc en AGP n-3, pourrait protéger contre le risque de démence, de MA et de déclin cognitif.^{56, 165, 166, 175, 176, 177, 178} Une large étude prospective n'a pas observé de tels effets¹⁷⁹ et enfin dans une autre étude, l'effet bénéfique était restreint aux sujets non porteurs d'un allèle APOE ϵ_4 .¹⁸⁰ Ces études tendent à supporter le concept que la diète complète aurait plus d'impact sur le risque de maladie que l'apport de certaines composantes alimentaires individuelles.¹⁶⁵

Quelques études prospectives ont évalué le lien entre les niveaux sanguins d'AGP n-3 et la démence ou le déclin cognitif. L'Étude prospective du vieillissement artériel (EVA), débutée en 1995, a observé que parmi 246 sujets ayant été suivis pendant quatre ans, des niveaux élevés d'AGP n-3 dans les érythrocytes en début d'étude étaient associés à une diminution de déclin cognitif d'au moins deux points au MMSE. L'étude a observé qu'une augmentation du niveau plasmatique d'AGP n-3 d'un écart type était associée de façon significative à un risque diminué de déclin cognitif, après ajustement pour l'âge, le sexe, le niveau d'éducation et le score initial du MMSE.¹⁸¹ Les résultats d'un sous-échantillon de 899 femmes et hommes de la *Framingham Heart Study* a montré que, comparé au quartile

le plus bas, le quartile le plus élevé en DHA plasmatique était associé à un risque diminué de démence de toute cause après ajustement pour l'âge, le sexe, l'APOE ϵ_4 , l'homocystéine et le niveau d'éducation.¹⁸² Parmi 2,251 hommes d'âge moyen dans la *Arteriosclerosis Risk in Communities Study*, des niveaux élevés en EPA et DHA plasmatiques réduisaient le risque de déclin en fluidité verbale, mais pas celui du déclin cognitif global.¹⁸³ Une première analyse prospective sur 79 sujets de l'ESVC (phases 1 et 2), incluant 11 cas incidents de démence, a observé des niveaux plasmatiques en AGP n-3 plus élevés parmi les sujets qui ont développé une démence que parmi ceux demeurés cognitivement normaux. Ces résultats étaient basés sur des analyses d'AGP n-3 dans les phospholipides plasmatiques.¹⁴

Les revues récentes sur le lien entre les AGP n-3 et la démence concluent que malgré l'évidence provenant des études biologiques et épidémiologiques suggérant un effet protecteur des AGP n-3, et surtout du DHA, cette évidence est encore trop limitée pour tirer des conclusions définitives,^{10, 184, 185} et que la prudence est encore de mise.¹⁸⁶ Les résultats des premières études cliniques randomisées sur l'effet d'une supplémentation alimentaire en AGP n-3 sont également peu concluants.¹⁸⁷⁻¹⁸⁹

Il est à noter que les AGP n-3 persistent moins longtemps dans les phospholipides plasmatiques que dans les érythrocytes. En effet, le niveau des acides gras dans les membranes des érythrocytes est considéré comme un indicateur objectif à moyen terme de la prise alimentaire habituelle en acides gras.¹³ L'apport alimentaire en AGP n-3 persiste pendant quatre à huit semaines à l'intérieur des érythrocytes, tandis que les niveaux plasmatiques ne reflètent que la consommation des 14 derniers jours.¹⁹⁰ Il faut souligner que la mesure des AGP n-3 dans le sang vise à évaluer des pratiques alimentaires à long terme, car ce sont précisément ces pratiques qu'on croit associées au risque de démence. En conclusion, les études prospectives faites à ce jour ne permettent pas de conclusions fermes quant à l'association entre le niveau sanguin en AGP n-3 et le risque de démence ou de MA.

2.2.3.2.3 Facteurs de risque vasculaires

Les revues les plus récentes sur l'étiologie de la démence et de la MA soutiennent l'hypothèse que les facteurs de risque vasculaires et cardiovasculaires, en particulier l'hypertension à l'âge moyen,^{191, 192} le diabète,^{193, 194} le tabagisme¹⁹⁵⁻¹⁹⁷ et l'athérosclérose,¹⁹⁸ pourraient être impliqués dans la pathophysiologie de la démence et la MA et en augmenteraient le risque.^{4, 68, 199}

2.2.3.2.3.1 Activité physique

L'activité physique de loisirs est considérée comme une caractéristique du style de vie promouvant la santé vasculaire et cardiovasculaire.²⁰⁰ Plus récemment, plusieurs études prospectives ont identifié l'activité physique comme un facteur protecteur contre la démence et la MA.^{9, 120} En effet, des analyses basées sur 4,615 sujets de l'ESVC ont montré que parmi les sujets avec une activité physique assidue, le risque d'atteintes cognitives, de démence et de MA était plus faible que parmi ceux ne pratiquant aucune activité physique régulière.²⁰¹ D'autres études de cohorte prospectives ont également observé un effet protecteur contre le déclin cognitif ou la démence parmi les participants qui avaient une activité physique plus intense, soit à l'âge moyen²⁰² ou à l'âge avancé.^{203, 204}

Peu d'études ont évalué l'association entre l'activité physique ou les demandes physiques au travail et les issues cognitives à l'âge avancé. Smyth et collègues ont mené une étude cas-témoins utilisant des mesures touchant les demandes mentales, sociales, physiques et motrices, dérivées de scores basés sur le Dictionary of Occupational Titles.¹²⁵ Les résultats globaux indiquent que pour les cas de MA, les demandes mentales occupationnelles étaient significativement plus basses et les demandes physiques occupationnelles significativement plus élevées que pour les témoins, après ajustement pour l'année de naissance, la race, le sexe et les années d'éducation. Dans une étude finlandaise prospective sur 1,449 sujets, l'activité physique au travail n'était pas associée au risque de démence ou de MA après 21 ans de suivi,²⁰⁵ tandis que dans la même cohorte l'activité physique de loisirs avait un effet protecteur significatif.²⁰⁶ L'effet protecteur de l'activité physique aux loisirs contre la démence n'a donc pas été observé encore pour l'activité physique au travail.

2.2.3.3 Facteurs de risque putatifs

Un grand nombre d'études épidémiologiques de nature transversale ou prospective ont étudié l'association entre la démence et ses sous-types et d'autres facteurs de risque. Il peut s'agir de facteurs en lien avec les hypothèses vasculaires, diététiques ou cognitives discutées ci-dessus, comme le stress au travail²⁰⁷ ou l'indice de masse corporelle,²⁰⁸ mais aussi de facteurs liés aux infections,²⁰⁹ soit des virus comme le virus du herpès simplex,^{210, 211} l'exposition aux vaccins²¹² ou encore de facteurs environnementaux,²¹³ comme les champs magnétiques²¹⁴⁻²¹⁶ ou des toxines environnementales. Les toxines les plus étudiées en lien avec la démence et la MA sont des pesticides,^{217, 218} des solvants²¹⁹⁻²²¹ ou certains métaux,^{222, 223} comme l'aluminium^{224, 225}, le plomb,²²⁶⁻²²⁸ le cuivre^{229, 230} le zinc²³¹ ou le mercure²³². À ce jour, les résultats de ces études épidémiologiques ne permettent aucune conclusion ferme sur l'effet de ces facteurs.

2.2.3.3.1 Mercure

Les études animales et la recherche sur les sujets humains ont depuis longtemps établi la neurotoxicité du mercure, particulièrement pour le cerveau en développement.²³³ Plusieurs types de poissons et fruits de mer sont contaminés par le méthylmercure.^{234, 235} Pour cette raison, le niveau sanguin de mercure des populations en Amérique du Nord est largement déterminé par la consommation de poissons.^{236, 237} Il est à noter qu'une corrélation statistique significative a été observée entre les niveaux sanguins de mercure et son exposition au cortex cérébral.²³⁸ Des études épidémiologiques ont évalué l'association entre une alimentation riche en poisson et le développement neurologique des enfants, mais leurs résultats ne sont pas concluants. Des études prospectives ont démontré des effets néfastes de l'exposition au méthylmercure provenant de la diète traditionnelle parmi des enfants Inuits d'âge préscolaire²³⁹ ou parmi des enfants des Îles Faeroe,²⁴⁰ mais pas parmi des enfants de pêcheurs aux Seychelles.²⁴¹

La recherche sur des cellules neuronales a suggéré que l'exposition au mercure puisse être impliquée dans la pathologie de plusieurs maladies neuro-dégénératives, incluant la MA^{242, 243} Plusieurs études épidémiologiques ont analysé l'association entre l'exposition au mercure provenant de l'amalgame dentaire, des expositions occupationnelles ou nutritionnelles au cours de la vie adulte et le déclin cognitif, la démence ou la MA, mais

leurs résultats ne sont pas concluants. Des études transversales ont observé que les niveaux sanguins de mercure affectaient les habiletés cognitives en fonction de l'intensité de l'exposition²⁴⁴ ou que des cas de MA avaient des niveaux plasmatiques de mercure plus élevés que des volontaires en santé.²⁴⁵ Dans une étude portant sur 40 employés d'une clinique dentaire, des effets subtils précliniques sur la cognition ont été associés à la charge corporelle en mercure.²⁴⁶ Une étude cas-témoins a observé que les niveaux sanguins de mercure étaient deux fois plus élevés parmi des patients avec MA que parmi des témoins avec dépression majeure ou des désordres non psychiatriques variés.²⁴⁷ Finalement, dans une étude transversale incluant 129 hommes et femmes d'une communauté de pêcheurs brésiliens, les niveaux de mercure dans les cheveux étaient associés à des altérations détectables de la performance dans des tests de la vitesse de la motricité fine, de la dextérité, de la concentration et dans plusieurs aspects de l'apprentissage verbal et de la mémoire, suggérant que les adultes exposés au méthylmercure accroissent le risque de déficits de la fonction neuro-cognitive.²⁴⁸

Cependant, trois études cas-témoins portant sur des patients atteints de MA n'ont observé aucune association avec le niveau sanguin, l'excrétion urinaire ou les niveaux cérébraux de mercure.²⁴⁹⁻²⁵¹ Une étude ayant mesuré le mercure dans sept régions du cerveau de 58 patients avec MA et de 21 témoins n'a pas trouvé d'augmentation significative du mercure chez les patients comparativement aux témoins.²⁵² D'autres études portant sur l'exposition à l'amalgame dentaire n'ont observé aucune association avec le risque de MA²⁵³ ou avec le déclin cognitif chez des religieuses participant à la *Nun Study*,²⁵⁴ ou la détérioration des fonctions neuropsychologiques parmi des travailleurs adultes en santé.²⁵⁵ Dans une étude portant sur des déficits neurologiques résiduels 30 ans après une exposition occupationnelle au mercure chez 205 travailleurs d'une usine de l'industrie lourde, l'exposition cumulée au mercure n'était pas associée à un score clinique de la démence, mais à la fonction des nerfs périphériques.²⁵⁶ Une étude portant sur 106 personnes âgées a rapporté que les niveaux sanguins de mercure n'étaient pas associés à la performance cognitive mesurée par un examen neurologique et le MMSE.²⁵⁷ Finalement, dans une analyse transversale des données de base de 474 participants de la Baltimore Memory Study, un niveau élevé de mercure sanguin était associé avec deux des 20 tests cognitivo-comportementaux utilisés, soit une performance moins bonne de la mémoire visuelle (*Rey complex figure delayed*

recall) et une meilleure performance de dextérité manuelle (*finger tapping test*), après ajustement pour les facteurs de confusion.²³² En conclusion, peu d'études prospectives ont évalué l'association entre le niveau sanguin de mercure et la fonction cognitive chez les personnes âgées, en particulier le risque de démence et de MA.

2.3 Présentation de la thèse

La présente thèse de doctorat s'intéresse à certains facteurs de risque dont l'association avec la démence n'a pas encore été déterminée de façon concluante. Ces facteurs concernent la réserve cognitive et l'occupation, i.e. la complexité intellectuelle au travail, l'alimentation, par la mesure des AGP n-3, et l'environnement, par l'examen du lien avec le mercure. Elle vise à évaluer l'association entre ces facteurs et le risque de démence et de ses sous-types à partir des données et des échantillons de sang provenant des trois phases de l'ÉSVC. Ses objectifs spécifiques sont :

- Examiner l'association entre la complexité intellectuelle occupationnelle par rapport aux données, aux personnes et aux objets et le risque de démence et de ses sous-types, en tenant compte de l'activité physique au travail, chez la personne âgée de 65 ans et plus.
- Examiner les associations entre le niveau sanguin d'AGP n-3 et la démence et ses sous-types, en tenant compte du niveau sanguin de mercure, chez la personne âgée de 65 ans et plus.
- Examiner les associations entre le niveau sanguin de mercure et la démence et ses sous-types, chez la personne âgée de 65 ans et plus.

CHAPITRE III

ÉTUDE SUR LA SANTÉ ET LE VIEILLISSEMENT AU CANADA

3.1 Introduction

Étant donné le vieillissement rapide de la population canadienne, le Bureau de l'épidémiologie des maladies chroniques du Laboratoire de lutte contre la maladie du ministère fédéral de la Santé visait, en 1987, à élaborer un programme de recherche sur la démence et la MA. Une étude nationale prospective devait fournir des statistiques précises et valides sur la prévalence, l'incidence et les facteurs de risque de la démence et la MA. Le Centre de coordination de l'ÉSVC était le Département d'épidémiologie et de médecine communautaire de l'Université d'Ottawa en collaboration avec le Laboratoire de lutte contre la maladie. En 1989, la planification et la réalisation de l'ÉSVC a débuté dans 18 centres de recherche à travers le Canada, soit en Colombie-Britannique (Victoria et Vancouver), dans les Prairies (Calgary, Edmonton, Saskatoon et Winnipeg), en Ontario (London, Hamilton, Toronto et Ottawa), au Québec (Montréal, Sherbrooke, Québec et Chicoutimi) et dans les provinces de l'Atlantique (Fredericton, Halifax, Charlottetown et St. John's). Les trois phases de l'ÉSVC se sont déroulées dans ces centres entre 1991 et 2001. L'ÉSVC a été financée par plusieurs sources, dont le Ministère de la santé et du bien-être du Canada, le Conseil de recherche médicale du Canada, le National Health Research and Development Program (NHRDP), les Instituts de recherche en santé du Canada ainsi que d'autres sources provinciales et privées.

3.2 Objectifs et méthodes

Les objectifs de l'ÉSVC se divisaient en quatre catégories :²⁵⁸

- L'objectif principal était de mesurer la prévalence, l'incidence et les facteurs de risque de la démence et d'évaluer l'impact de la démence sur les proches;

- Les objectifs secondaires concernaient d'autres sujets de santé, soit l'incapacité, la fragilité ou le vieillissement en santé, qui étaient facilement abordables à l'intérieur de cette étude;
- Les investigateurs étaient invités à ajouter des études supplémentaires (« add-on studies ») relevant de leurs intérêts de recherche et pouvant être financées de façon indépendante;
- Il était anticipé que l'ÉSVCS allait générer des études satellites (« spin-off studies ») regroupant certains des investigateurs selon des arrangements subventionnels différents.

Des objectifs spécifiques étaient déterminés pour chacune des trois phases de l'ÉSVCS. Pour la phase 1 (ÉSVCS-1), les objectifs étaient d'estimer la prévalence de la démence parmi les Canadiens de 65 ans et plus, d'identifier des facteurs de risque de la MA et de la démence vasculaire, de décrire les pratiques de soins pour les patients avec démence au Canada, d'évaluer la charge imposée par les soins sur les proches et finalement d'établir une base de données pour des études subséquentes de suivi.²⁵⁸

Les objectifs spécifiques de la phase 2 (ÉSVCS-2) concernaient la fonction cognitive, le domaine de la santé, de l'incapacité et de la fragilité et le domaine des soins. Concernant la fonction cognitive, les objectifs spécifiques étaient d'entreprendre des analyses prospectives des facteurs de risque de la MA et de la démence vasculaire, d'examiner la répartition des maladies chroniques co-existantes parmi les personnes démentes et non démentes, de décrire le développement clinique de la démence et de tracer et classifier les premiers stades de la perte cognitive en identifiant les caractéristiques distinguant les cas progressant vers la démence, et de décrire les modèles du vieillissement cognitif normal.²⁵⁸

Les objectifs spécifiques de la phase 3 de l'ÉSVCS (ÉSVCS-3) concernaient également la fonction cognitive, le domaine de la santé, de l'incapacité et de la fragilité et celui des soins. Par rapport à la fonction cognitive, les objectifs spécifiques étaient d'estimer la prévalence et le risque de progression de différentes catégories d'atteintes ou pertes cognitives vers la démence, basés sur la classification développée à l'ÉSVCS-2, d'identifier des caractéristiques ou des scores cognitifs pouvant prédire l'évolution vers une démence, et de modéliser l'impact potentiel des interventions sur le début des atteintes cognitives sur la population.²⁵⁸

3.2.1 Étude sur la santé et le vieillissement au Canada - Phase 1

L'ÉSVC-1 s'est déroulée en 1991/92 et portait sur un échantillon représentatif de la population âgée de 65 ans et plus en date du 1^{er} octobre 1990, parlant anglais ou français et résidant à domicile ou en établissement, dans 36 villes et régions rurales à travers le Canada selon un échantillon en grappes. Près de 60 % des Canadiens âgés demeuraient dans ces régions prédéterminées. Les personnes résidant dans les Territoires du Yukon et du Nord-Ouest, sur les réserves indiennes et les unités militaires, étaient exclues de l'étude. L'échantillonnage d'individus non institutionnalisés a été effectué en utilisant les banques de données des régimes provinciaux d'assurance maladie, sauf en Ontario, où les données de recensement ont servi à l'échantillonnage. Les sujets en établissement étaient choisis selon un échantillonnage aléatoire stratifié parmi les résidents d'établissements de chaque région. L'échantillon comprenait des individus vivant dans des centres de soins infirmiers, des centres d'hébergement et de soins de longue durée, et des logements collectifs, e. g. une communauté religieuse.

Les sujets étaient sélectionnés selon trois groupes d'âge: 65 à 74 ans, 75 à 84 ans et 85 ans et plus, en utilisant une procédure d'allocation optimale, afin de réduire les estimations de la variance par groupe d'âge. Le taux de participation à l'ÉSVC-1 était élevé: 91 % des personnes échantillonnées ont pu être jointes et 73% des personnes jointes ont consenti à participer. L'échantillon initial comprenait 10 263 hommes et femmes âgés de 65 ans et plus, dont 9 008 résidaient à domicile et 1 255 en établissement. En début d'étude, tous les sujets ont été interviewés pour déterminer leur état de santé perçu, les conditions médicales chroniques, les habilités fonctionnelles de base ainsi que les activités de la vie quotidienne. Ensuite les participants ont été soumis à un dépistage de la démence à l'aide du *Modified Mini Mental State Examination* (3MS), un instrument de mesure validé,^{25, 259} mesurant divers aspects de la fonction cognitive, soit la mémoire, l'orientation, l'attention, le langage et les associations sémantiques. Les sujets avec dépistage positif (un score < 78) (sensibilité 87 %, spécificité 89 %),²⁶⁰ un échantillon aléatoire de sujets avec dépistage négatif (score \geq 78) et les sujets vivant en établissement étaient invités à passer un examen clinique standardisé à trois volets.

Tout d'abord, une infirmière administrait à nouveau le 3MS, testait l'ouïe, la vue et les signes vitaux; elle mesurait et pesait les sujets et recueillait de l'information sur la prise de médicaments, avant de se renseigner sur les antécédents cognitifs et familiaux de chaque participant auprès d'un membre de la famille. Ensuite, un médecin procédait à un examen physique et neurologique détaillé et standardisé. Finalement, un psychométriste administrait une série de tests neuropsychologiques²⁶¹ aux sujets ayant obtenu un score ≥ 50 au 3MS. Les résultats de ces tests ont été interprétés par un neuropsychologue. Les diagnostics étaient posés de façon indépendante par le médecin et le neuropsychologue selon le *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third Edition, révision de 1987 (DSM-III-R)*.²⁶² Un diagnostic final était posé suite à une rencontre de consensus. Les catégories de diagnostic étaient les suivantes: aucune atteinte cognitive, atteintes cognitives sans démence (*cognitively impaired no dementia (CIND)*), MA probable, MA possible, démence vasculaire, autre démence spécifique ou démence non classée. Les critères diagnostiques du *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke – Alzheimer's Disease and Related Disorders (NINCDS-ADRDA)*²⁶³ ont servi à identifier la MA et les critères de l'*International Classification of Diseases (ICD-10)*²⁶⁴ et le score modifié de Hachinski²⁶⁵ ont été utilisés pour la démence vasculaire et d'autres types spécifiques de la démence. Le diagnostic de la CIND reposait sur la version révisée des critères du DSM-III-R de Zaudig.^{266,267} Ces diagnostics formaient la base des estimations de prévalence obtenues lors de l'ÉSVC-1.²

Échantillons de sang

Afin de pouvoir mener éventuellement des études additionnelles sur des marqueurs biologiques, les sujets évalués cliniquement ont été invités à donner un échantillon sanguin. La participation à cette étude additionnelle était indépendante de celle de l'étude principale et neuf des 18 centres de recherche ont choisi de participer à l'étude sur les marqueurs biologiques à l'ÉSVC-1. Les centres participants étaient ceux de Saskatoon, Winnipeg, London, Hamilton, Toronto, Montréal, Halifax, Charlottetown et St. John's. La collecte, le transport, la préparation et l'entreposage des échantillons de sang suivaient un protocole spécifique décrit plus loin.

3.2.1.1 Questionnaire de facteurs de risque

Afin d'identifier des facteurs de risque de la MA et de la démence vasculaire, un questionnaire a été conçu sur des expositions spécifiques, pour lesquelles des hypothèses de recherche antérieures existaient (voir annexe B). Ce questionnaire de facteurs de risque a été soumis à tous les sujets présumés sans atteintes cognitives selon l'examen clinique ou le test de dépistage et devait être complété à domicile et retourné par la poste (taux de participation de 88 %). Le questionnaire incluait des items sur des caractéristiques sociodémographiques, les antécédents médicaux personnels et familiaux, l'utilisation de médicaments, l'histoire résidentielle et occupationnelle, incluant chaque emploi occupé au cours de la vie, le titre de l'emploi, l'employeur et la durée de l'emploi, ainsi que l'histoire des loisirs. Il questionnait également les participants à propos de certaines caractéristiques du style de vie, soit l'activité physique, le tabagisme, la consommation d'alcool, de café, de thé, de fruits de mer et de crustacés. On demandait aux sujets si, au cours de leur travail ou de leurs loisirs, ils étaient exposés à des pesticides, des herbicides, des solvants ou autres substances toxiques, et ils devaient spécifier la fréquence de leurs expositions, si applicable.

3.2.2 Étude sur la santé et le vieillissement au Canada - Phase 2

Pour effectuer un suivi des sujets de l'ÉSVC-1, la deuxième phase de l'ÉSVC a été effectuée cinq ans plus tard, soit en 1996/1997.⁶⁵ Tous les efforts ont été déployés afin de joindre les sujets qui avaient participé à la phase initiale. Les sujets qui ont pu être joints et ont accepté de participer à l'ÉSVC-2 ont été revus afin d'évaluer les changements dans leur état de santé et leur fonctionnement global. Ils ont ensuite suivi le même processus diagnostique que celui utilisé à l'ÉSVC-1, soit le dépistage de la démence à l'aide du 3MS et, si le dépistage était positif, une évaluation clinique. Tous les sujets ayant reçu un diagnostic de démence à l'ÉSVC-1 ont été réévalués dans le cadre d'une sous-étude sur la progression clinique de la démence. Les diagnostics finaux ont été posés en consensus sans consultation des diagnostics de l'ÉSVC-1, selon les mêmes critères diagnostiques. Toutefois, les diagnostics prenaient également en compte des critères diagnostiques plus récents, soit ceux du *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV)*²⁶⁸ pour le diagnostic de la démence, et les critères du *National Institute of Neurological Disorders and Stroke / Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences (NINDS-AIREN)*⁴¹ pour la démence vasculaire. Tous les

participants évalués cliniquement ont été invités à donner un échantillon de sang, à l'exception de ceux ayant déjà donné un échantillon à l'ÉSV-1. Tous les 18 centres de recherche ont participé à l'étude additionnelle sur les marqueurs biologiques à l'ÉSV-2.

Pour les sujets décédés au cours du suivi, la date et la cause du décès étaient retracées aux Registres provinciaux des statistiques vitales. Dans un effort pour estimer la probabilité que le sujet ait souffert de démence au moment de son décès, trois méthodes ont été déployées. Il a d'abord été vérifié si la démence était mentionnée sur le certificat de décès. Ensuite de l'information a été recueillie auprès des proches au sujet de problèmes de mémoire, de MA ou de démence avant le décès, en utilisant une série d'indicateurs de la fonction cognitive tirés du *Cambridge Mental Disorders of the Elderly Examination (CAMDEX)*.²⁶⁹ Ces indicateurs avaient été identifiés comme prédicteurs de la démence.²⁷⁰ Finalement, la probabilité que la personne décédée souffrait de démence a été estimée à l'aide d'un modèle de régression logistique.⁶⁵

3.2.3 Étude sur la santé et le vieillissement au Canada - Phase 3

La troisième et dernière phase de l'ÉSV a eu lieu en 2001-02 et avait comme objectif particulier d'étudier l'évolution naturelle des atteintes cognitives. Tous les sujets qui ont pu être joints et ont accepté de participer, étaient interviewés pour évaluer leur état de santé et leur niveau de fonctionnement. À l'ÉSV-3, le point de coupure pour le dépistage à l'aide du 3MS a été changé de 78 à 90 pour pouvoir inclure plus de patients avec des pertes cognitives subtiles dans l'évaluation clinique. Les patients avec un dépistage positif étaient invités à compléter une série de tests neuropsychologiques et, selon l'évaluation du neuropsychologue, ils étaient invités à suivre une évaluation clinique.

Le diagnostic final était de nouveau posé suite à une rencontre de consensus entre le médecin et le neuropsychologue, selon les mêmes critères diagnostiques que ceux utilisés à l'ÉSV-2, pour pouvoir comparer les résultats cliniques avec ceux des phases antérieures. La probabilité d'une démence au moment du décès, pour les sujets ayant décédé entre les deux dernières phases, était estimée en utilisant les mêmes sources de données et les mêmes méthodes qu'à l'ÉSV-2. Tous les participants des 18 centres d'étude qui avaient suivi une évaluation clinique, à l'exception de ceux qui avaient donné un échantillon à l'ÉSV-1 ou à l'ÉSV-2, étaient invités à donner un échantillon de sang.

3.2.4 Protocole pour l'élaboration de la banque de sang de l'ÉSVC-1 à 3

Afin de mener des études ultérieures sur le rôle de certains marqueurs génétiques et biologiques, le Laboratoire de lutte contre la maladie de Santé Canada a décidé de recueillir et de conserver des échantillons de sang chez tous les sujets ayant reçu un diagnostic de démence, ainsi que chez un nombre équivalent de sujets non déments.

Ce protocole de recherche nécessitait trois prélèvements de sang d'environ 7 à 10 ml chacun à l'ÉSVC-1 et -2 et deux prélèvements de sang de 10 ml chacun à l'ÉSVC-3. Un de ces prélèvements était recueilli dans un tube sans anticoagulant, alors que les autres devaient être recueillis dans des tubes avec anticoagulant, soit de l'acide éthylène-diamine-tétraacétique (EDTA) ou de la dextrose avec citrate acide (*acid citrate dextrose* (ACD)). Les tubes de sang devaient être transportés sur glace en moins de 24 heures, de préférence entre le lundi et le jeudi, pour être livrés au Laboratoire de lutte contre la maladie à Ottawa (ÉSVC-1 et -2) ou au Laboratoire national pour les maladies à prions à Winnipeg (ÉSVC-3). De cette façon, les manipulations des échantillons pouvaient être débutées à l'intérieur de 24 heures après le prélèvement.

Suite à leur réception les échantillons étaient enregistrés selon le numéro d'identification du sujet, sa date de naissance, son sexe et la date de collecte de l'échantillon. Les échantillons ont été centrifugés à 1250 g pendant dix minutes. Ensuite le sérum a été pipeté dans des cryovials étiquetés pour être conservés à -20°C. Les aliquots contenant du sang anticoagulé ont été placés sur un rotateur pendant cinq minutes pour mélanger le sang de façon rigoureuse. Ensuite 450 µl de sang ont été pipetés dans des cryovials étiquetés contenant 50 µl de diméthylsulfoxyde (DMSO) comme agent de conservation. Ces cryovials ont été conservés sous azote liquide. Après centrifugation à 600 g pendant 15 minutes, le plasma a été pipeté dans des cryovials étiquetés et conservé à -20°C. Une fois le plasma enlevé, les lymphocytes ont été isolés et conservés dans des cryovials étiquetés à -80°C. À ce jour, tous les échantillons encore inutilisés se trouvent dans la banque de sang du Laboratoire national pour les maladies à prions, à Winnipeg, Manitoba.

Au cours des trois phases de l'ÉSVC, un total de 2 119 sujets a consenti à fournir des échantillons de sang pour l'étude additionnelle sur les marqueurs biochimiques. Le statut des allèles APOE a été déterminé pour tous ces individus.²⁷¹ La banque de sang demeure

sous la responsabilité d'un comité aviseur constitué de membres du Laboratoire national pour les maladies à prions, de chercheurs principaux de l'ÉSVC ou d'experts en immunologie, biochimie et biologie moléculaire. L'accès aux échantillons de cette banque de sang a été accordé à la Dre Danielle Laurin en 2004 pour son programme de recherche sur les marqueurs biologiques de la démence, dont la présente thèse fait partie.

3.3 Considérations éthiques

Les trois phases de l'ÉSVC ont été approuvées par les comités d'éthique institutionnels de la recherche des 18 centres participants. Tous les sujets ou leurs représentants familiaux ont donné un consentement écrit à la participation à l'étude à chaque phase de l'ÉSVC. Un consentement écrit séparé a été obtenu pour la prise, l'entreposage et l'analyse des échantillons de sang à chaque phase de l'étude. Certains sujets ont participé au suivi principal d'une phase de l'étude sans consentir à participer à l'étude additionnelle sur les marqueurs biologiques impliquant la prise de sang. Les formulaires de consentement pour l'étude additionnelle spécifiaient explicitement que les échantillons de sang pourraient être utilisés pour des analyses de marqueurs biologiques plus tard. Les listes des participants sont gardées de façon confidentielle dans chaque centre de l'ÉSVC, tandis que toutes les autres données, à l'exclusion des noms et autres identificateurs individuels, sont gardées de au Centre de coordination de l'ÉSVC à l'aide d'un système de codage. De façon similaire, les échantillons sanguins sont gardés en utilisant le même code d'identification. Aucun sujet n'a été contacté de nouveau aux fins des analyses effectuées dans le cadre de la présente thèse de doctorat et aucune nouvelle donnée n'a été obtenue. Le projet de recherche pour les analyses biochimiques a été approuvé par le comité d'éthique du Centre hospitalier universitaire affilié de Québec et l'Université Laval.

3.4 Retombées de l'ÉSVC

L'ÉSVC constitue l'étude épidémiologique la plus vaste sur la démence menée au Canada à ce jour et fait partie des études les plus larges effectuées sur ce sujet à l'échelle internationale. L'Unité de recherche du Centre d'excellence sur le vieillissement de Québec (antérieurement Unité de recherche en gériatrie de l'Université Laval) était le centre d'étude

de la région de Québec attiré de l'ÉSV, qui est reconnue internationalement comme ayant contribué à approfondir les connaissances sur l'épidémiologie de la démence et de la MA.¹²

Les résultats principaux de l'ÉSV ont sans doute été les estimés de la prévalence (8 % parmi la population canadienne de 65 ans et plus en 1992) et de l'incidence (2 % annuellement) de la démence. Ces estimés permettent de mesurer l'ampleur de la maladie et de projeter qu'il y aura 592 000 personnes touchées par la démence en 2021. D'autres contributions importantes de l'ÉSV ont été réalisées au niveau clinique, par exemple, le développement de normes pour des tests neuropsychologiques auprès de la population des personnes âgées de 65 ans et plus, ce qui a permis de mieux caractériser le vieillissement cognitif.^{260, 272} L'ÉSV a également permis de valider une version française du 3MS.²⁵⁹

Par rapport à l'étiologie de la démence et de ses sous-types, des analyses prospectives à partir des données de l'ÉSV ont permis d'observer que l'âge, un niveau plus bas d'éducation et la présence de l'allèle APOE ε4 sont des facteurs augmentant l'incidence de la MA.¹⁰⁶ Elles ont également identifié des facteurs associés à un risque diminué de la MA, soit l'utilisation de médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens, la consommation de café et de vin ainsi que, pour la première fois dans une étude prospective, l'activité physique régulière et l'exposition antérieure à des vaccins.^{106, 201, 212} L'effet protecteur de l'activité physique régulière, si confirmé par des essais cliniques randomisés, pourrait avoir des implications majeures pour la prévention de la maladie d'un point de vue de santé publique. Il a été observé que l'utilisation de statines et d'autres médicaments pour réduire les lipides sanguins était associée à un risque diminué de démence parmi les sujets de moins de 80 ans, mais non parmi les plus âgés.²⁷³ L'ÉSV aura également permis la réalisation de plusieurs sous-études sur divers aspects de la problématique de la démence.¹² En 2008, il y avait 333 publications scientifiques ayant utilisé des données de l'ÉSV, qui auront également servi aux analyses statistiques et secondaires effectuées dans le cadre de plusieurs essais de maîtrise et de thèses doctorales, dont la présente.²⁵⁸

Parmi les limites de l'ÉSV, on doit mentionner qu'elle excluait les personnes ne parlant couramment ni l'anglais ni le français.¹² De ce fait, l'ÉSV sous-représentait éventuellement les personnes avec une autre langue maternelle. L'inclusion des sujets vivant dans des régions rurales était limitée et finalement, il y avait un délai de cinq ans

entre les suivis de l'ÉSVC. Il aurait été préférable de procéder à des suivis dans des intervalles de temps plus courts. Cependant, de l'information a été recueillie sur les sujets décédés avant chaque suivi.¹²

3.5 Analyses effectuées à partir des données de l'ÉSVC dans le cadre de la présente thèse

Dans le cadre de cette thèse, plusieurs caractéristiques occupationnelles des participants de l'ÉSVC ont été déterminées à partir des données occupationnelles recueillies, pour analyser leur association avec le risque de démence et de MA. De plus, cette thèse fait partie du programme de recherche de la Dr Danielle Laurin. Dans le cadre de ce programme, plusieurs analyses biochimiques ont été effectuées à partir des échantillons de sang de l'ÉSVC incluant ceux sur les AGP n-3 et le mercure. Ces dosages ont fait l'objet d'analyses statistiques et seront traitées dans les chapitres suivants.

3.6 Analyses antérieures sur les AGP n-3

Utilisant des échantillons de sang des phases 1 et 2, une étude pilote a été réalisée sur l'association entre les AGP n-3 et la démence. Cette analyse a examiné l'association entre les niveaux plasmatiques d'AGP n-3 et l'incidence de CIND et de la démence. On a pu inclure dans ces analyses 79 sujets qui ont participé aux phases 1 et 2 de l'ÉSVC, dont 11 cas incidents de démence. Après ajustement pour l'âge, le sexe, l'éducation, le tabagisme, la prise d'alcool, l'indice de masse corporelle, l'histoire de maladies cardiovasculaires et le génotype de l'APOE ε4, on n'a pas observé de différences significatives pour les niveaux d'AGP n-3 entre les cas de démence ou de CIND et les sujets témoins. Dans des analyses prospectives, la concentration de l'EPA était plus élevée ($p < 0,01$) chez les sujets avec pertes cognitives en comparaison avec les témoins, tandis que des concentrations plus élevées de DHA ($p < 0,07$), d'AGP n-3 ($p < 0,04$) et d'AGP totaux ($p < 0,03$) ont été trouvées chez les cas de démence.¹⁴

CHAPITRE IV

Is Complexity of Work Associated with Risk of Dementia? The Canadian Study of Health and Aging

Edeltraut Kröger^{1,2}, Ross Andel³, Joan Lindsay⁴, Zohra Benounissa², René Verreault^{1,2}, and
Danielle Laurin^{2,5}

¹ Faculty of Medicine, Quebec City, Quebec, Canada.

² Laval University Geriatrics Research Unit, Quebec City, Quebec, Canada.

³ School of Aging Studies, University of South Florida, Tampa, FL.

⁴ Department of Epidemiology and Community Medicine, University of Ottawa, Ottawa,
Ontario, Canada.

⁵ Faculty of Pharmacy, Quebec City, Quebec, Canada.

Received for publication August 17, 2007
accepted for publication December 4, 2007.

Résumé

Les auteurs ont évalué l'association entre la complexité du travail par rapport aux données, aux personnes et aux objets avec l'incidence de la démence, de la maladie d'Alzheimer (MA) et la démence vasculaire à l'intérieur de l'Étude sur la santé et le vieillissement du Canada (ÉSVC), en tenant compte du niveau d'activité physique au travail. L'ÉSVC est une étude de population de dix ans, de 1991 à 2001, sur un échantillon représentatif de personnes âgées de 65 ans et plus. Une histoire d'emploi à vie a permis d'appliquer des scores de complexité et de classer le niveau d'activité physique au travail. Les analyses incluaient 3 557 sujets dont 440 étaient des cas incidents de démence, incluant 299 cas de MA et 93 cas de démence vasculaire. Dans des modèles de Cox complètement ajustés, un niveau élevé de complexité du travail par rapport aux personnes ou aux objets réduisait le risque de démence (rapports de risque de 0,66 (intervalles de confiance (IC) à 95% : 0,44, 0,98) et 0,72 (IC à 95%: 0,52, 0,99), respectivement), mais pas celui de la MA. Pour la démence vasculaire les rapports de risque étaient de 0,36 (IC à 95%: 0,15, 0,90) pour la complexité élevée par rapport aux personnes et de 0,50 (IC à 95%: 0,25, 1,00) pour la complexité élevée par rapport aux objets. Des analyses de sous-groupes selon la durée médiane de l'emploi principal (23 ans) ont montré que l'association avec la complexité du travail variait selon la durée de l'emploi. Un niveau élevé de complexité du travail semble être associé au risque de démence mais les effets peuvent différer selon la dimension de la complexité.

Abstract

The authors evaluated the association of complexity of work with data, people, and things with the incidence of dementia, Alzheimer's disease, and vascular dementia in the Canadian Study of Health and Aging, while adjusting for work-related physical activity. The Canadian Study of Health and Aging is a 10-year population study, from 1991 to 2001, of a representative sample of persons aged 65 years or older. Lifetime job history allowed application of complexity scores and classification of work-related physical activity. Analyses included 3,557 subjects, of whom 440 were incident dementia cases, including 299 with Alzheimer's disease and 93 with vascular dementia. In fully adjusted Cox regression models, high complexity of work with both people and things reduced risk of dementia (hazard ratios were 0.66 (95% confidence interval: 0.44, 0.98) and 0.72 (95% confidence interval: 0.52, 0.99), respectively) but not Alzheimer's disease. For vascular dementia, hazard ratios were 0.36 (95% confidence interval: 0.15, 0.90) for high complexity of work with people and 0.50 (95% confidence interval: 0.25, 1.00) for high complexity of work with things. Subgroup analyses according to median duration (23 years) of principal occupation showed that associations with complexity varied according to duration of employment. High complexity of work appears to be associated with risk of dementia, but effects may vary according to subtype.

Alzheimer disease; cohort studies; dementia; motor activity; occupations; risk factors; work

Abbreviations: CI, confidence interval; CSHA, Canadian Study of Health and Aging; WPA, work-related physical activity.

Lifestyle factors may be important contributors to dementia (1, 2). Numerous studies, including the Canadian Study of Health and Aging (CSHA), have suggested that higher education may delay onset of dementia (3–8). Intellectually stimulating lifestyle activities such as leisure activities (9–12) and occupational characteristics (13, 14) have also been associated with dementia. Occupations with high mental demands may represent a form of mental exercise that supports brain function in older adulthood, as expressed by the “use it or lose it” hypothesis (5, 6), and may thus affect cognitive performance in older adults. People spend a considerable part of their adult life in their occupation, making intellectual stimulation inherent to occupation of particular interest. Complex work environments that reward cognitive effort and require decision making may motivate individuals to continue to develop their intellectual capacities (15, 16).

The occupational complexity hypothesis has been operationalized by using three dimensions of complexity, complexity of work with data, people, and things, which have been derived from occupational characteristics based on the *Dictionary of Occupational Titles* (17–19). Previous studies based on these measures have suggested that complexity of work may promote stable cognitive function (20–22) and reduce the risk of dementia (13, 23). Leisure physical exercise has been associated with a decreased risk of dementia and Alzheimer’s disease in a number of longitudinal studies (4, 24), but few explicitly examined the association between intellectual occupational demands and cognitive outcomes in old age while taking physical activity at work into account. To our knowledge, the association between mental together with physical characteristics of work and dementia or Alzheimer’s disease has not been studied in longitudinal cohorts.

This study evaluated the association between complexity of work with data, people, and things in the principal occupation, while adjusting for work-related physical activity (WPA), and the incidence of dementia, Alzheimer’s disease, and vascular dementia. In addition, we explored whether effects of occupational characteristics vary according to duration of principal occupation, since dementia develops over a long period of time and duration of principal lifetime occupation may vary considerably between study participants (13).

MATERIALS AND METHODS

CSHA is a large, longitudinal study of dementia in older Canadians from 1991 to 2001, and study methods have been described in detail elsewhere (25, 26). Briefly, representative samples of people aged 65 years or older living in the community or in institutions were drawn from 36 urban and surrounding rural areas in all Canadian provinces in 1991, resulting in 10,263 participants (CSHA-1), of whom 9,008 were living in the community. Information on personal and lifestyle risk factors was collected at baseline by using a self-administered questionnaire, including lifetime occupational history. Occupations were coded according to the 1980 Canadian Standard Occupational Classification.

The standardized clinical examination comprised a two-stage, extensive diagnostic process. First, the Modified Mini-Mental State examination (27–29) was used to screen for cognitive impairment; a cutoff point of 77/78 was used. Second, all subjects who scored below this cutoff were administered standardized medical and neuropsychological evaluations, which were used to diagnose dementia according to *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, Third Edition, Revised, criteria (30). The diagnosis of Alzheimer's disease followed criteria of the National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke–Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) (31, 32), and the *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*, Tenth Revision, definition (31) and modified Hachinski Ischemic score (33) were used for vascular dementia.

All subjects evaluated in CSHA-1 were contacted again in 1996/1997 (CSHA-2) and in 2001/2002 (CSHA-3). Subjects who agreed to participate in the follow-ups were reevaluated. The same two-stage CSHA-1 diagnostic process was used, except diagnostic criteria were now updated by using the *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, Fourth Edition, diagnosis of vascular dementia, which was based on criteria from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke–Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences (NINDS-AIREN) (34), and a cutoff of 90 was used for the screening with the Modified Mini-Mental State examination in CSHA-3 (35). The three phases of CSHA received approval from the

institutional ethics committees of all participating centers; subjects or family representatives gave written consent for participation in each phase.

Assessment of exposure

Among all occupations indicated in a subject's occupational history, the one of the longest duration was defined as the principal occupation. Similarly to a procedure developed for a Swedish population (23), the Canadian Standard Occupational Classification codes were matched to codes from the 1970 US Census occupational classification (36). Matching was performed independently in Canada (E. K.) and the United States (R. A.), and, after the first round, there was agreement on 432 of 502 Standard Occupational Classification codes (86.1 percent). The codes on which the two raters disagreed were discussed until a consensus was reached. Scores for occupational complexity with data, people, and things were then applied to the occupational categories. Since these complexity scores had already been defined for the US Census codes, no further matching was required. Scores were constructed so that lower ones indicated higher complexity and higher ones indicated lower complexity, and they reflected those from the fourth edition of the *Dictionary of Occupational Titles* (18), where occupations were rated by means of extensive on-site observations by qualified job analysts (36). Median reliability estimates of these scores are 0.85 (range: 0.84–0.90) for complexity of work with data and 0.87 (range: 0.80–0.91) for complexity of work with people (37). The reliability for complexity of work with things is weaker at 0.46 (range: 0.25–0.65) (37). As an example, the Standard Occupational Classification occupation "commodities sales clerk" is assigned scores of 1.2 for complexity of work with data, 5.1 for complexity of work with people, and 6.7 for complexity of work with things, indicating that the occupation mostly involves "coordinating" data, "persuading" people, and "feeding/offbearing" things.

For each of the 502 Standard Occupational Classification codes, the level of WPA was classified by a two-round Delphi panel of five panelists (E. K., D. L., J. L., and two experts in kinesiology), similarly to a method used by King et al. (38). Panelists were presented with the Standard Occupational Classification codes and the corresponding occupational titles and descriptions (39) and rated each occupation as of low, high, or uncertain WPA. After the first round, all occupations for which agreement was below 80 percent were

resubmitted for a second round. Occupations for which agreement was below 80 percent hereafter were considered of uncertain WPA. WPA level was rated high for 46 occupations, low for 163 occupations, and uncertain for 293 occupations (40).

Study sample

Among the initial study cohort, 9,008 subjects were living in the community at baseline; 910 either dementia or screened positive on the Modified Mini-Mental State examination but did not undergo clinical evaluation. Thus, 8,098 subjects were considered free of dementia. No information on risk factors was available for 938 subjects, leaving 7,160 eligible for follow-up. Among them, 5,037 subjects participated in at least one follow-up. Some of these subjects were excluded because principal occupation could not be determined ($n = 938$) or no Standard Occupational Classification code could be assigned to the available occupational information ($n = 57$). For 485 participants, the principal occupation was that of a homemaker. Because occupational complexity is defined for gainful employment only, homemakers were excluded, as in similar studies (22, 23, 41). Among the remaining 3,557 subjects were 440 incident dementia cases, including 299 with Alzheimer's disease and 93 with vascular dementia, during a median follow-up of 9.3 years (interquartile range: 4.8–9.9 years).

Statistical analyses

Complexity scores were divided into three categories (low, intermediate, high), reflecting occupational groups characterized by tasks of similar complexity for the three respective scores (table 1). Sociodemographic characteristics within the study sample were compared across these categories. Two-sided p values were obtained by using chi-square tests for categorical and analysis of variance or the Kruskal-Wallis test for continuous variables. The association between occupational characteristics and incident dementia, Alzheimer's disease, or vascular dementia was assessed by using Cox proportional hazards regression models with age as the time scale (42). Age at onset of disease was determined as the midpoint between the last follow-up without and the next follow-up with dementia. Deceased or lost subjects were censored at the moment of their last follow-up.

In all analyses, low level of complexity and low level of WPA were the reference categories. Basic models included the three dimensions of complexity, sex, and education

in years. Additional models were derived, adjusting for WPA and several possible confounders including leisure physical activity (at least some type of physical exercise such as walking, or none); physically active hobbies (at least one hobby such as gardening, home repair, car repair, or painting performed often, or none); ever smoking; any alcohol consumption; history of diabetes mellitus (yes/no), hypertension (yes/no), or cardiovascular disease (yes/no); and family history of dementia (yes/no). Information on these variables came from the baseline questionnaire. Subgroup analyses were performed according to median duration of the principal occupation.

Modification by the two strata of duration of principal occupation was tested within Cox regression models comprising the four occupational characteristics and adjustment for sex and education by using interaction terms. To test modification for education, we used interaction terms for the interaction of complexity with data, people, and things with the presence of 1) postsecondary education (13 years or more; yes/no) and 2) basic education (9 years or more; yes/no). Modification by sex was tested in a similar way. All statistical tests were two sided, with $\alpha = 0.05$ considered significant. Statistical analyses were performed by using SAS 9.1 software (SAS Institute, Inc., Cary, North Carolina).

RESULTS

The study sample of 3,557 subjects was compared with the sample of those eligible for follow-up but excluded from analyses ($n = 3,603$) because they were lost to follow-up, mainly because of death ($n = 2,123$), had to be excluded for lack of employment information ($n = 995$), or were homemakers ($n = 485$). Among those excluded from analyses, median age at baseline was 76 years (interquartile range: 71–82 years) and median years of education were 10 (interquartile range: 8–12 years), whereas the study sample was a median age of 73 years (interquartile range: 68–78 years; $p < 0.01$) and had a median of 11 years of education (interquartile range: 8–13 years; $p < 0.01$). Given the exclusion of homemakers, the proportions of women among those ineligible for analyses and those in the study sample were different: 67.0 percent versus 51.2 percent ($p < 0.01$). If homemakers had been included in the study sample, the proportion of women would have been 57 percent.

The distributions of complexity scores were skewed to various degrees, especially for complexity of work with data. Proportions of the study sample exposed to each of the three levels of complexity regarding data, people, or things are shown in table 1. Table 2 shows the levels of complexity regarding data, people, and things and of WPA for the five most frequent principal occupations. Scores for complexity of work with data, people, and things were correlated with each other: correlation coefficients were positive for the correlation between complexity with people and complexity with data (0.66) and negative, but smaller, for the correlation between complexity with things and complexity with data or people (-0.08 and -0.34 , respectively). Complexity scores were also correlated with level of WPA, with negative correlations between WPA and high complexity with data (-0.26) and people (-0.47). The correlation between WPA and high complexity with things was positive (0.18). The level of WPA was low for 48.1 percent, high for 10.5 percent, and uncertain for 41.5 percent of the study sample.

Baseline age differed significantly across categories of occupational complexity with people or things, but not with data (table 3). Fewer women (44 percent) than men (56 percent) had high levels of complexity with data, but more women (54 percent) than men (46 percent) had high levels of complexity with people. The proportions of women and men with high levels of complexity with things differed little (0.8 percent). The proportions of women who developed dementia, Alzheimer's disease, and vascular dementia during follow-up were, respectively, 12.6 percent, 9.6 percent, and 2.5 percent compared with 12.2 percent, 7.8 percent, and 3.4 percent of men ($p = 0.71$ for dementia, $p = 0.06$ for Alzheimer's disease, and $p = 0.12$ for vascular dementia). Mean number of years of education decreased from the highest to the lowest category of occupational complexity with data and people. Regarding occupational complexity with things, mean number of years of education was slightly higher in the intermediate category than in the highest and the lowest categories. WPA level varied across the categories of occupational complexity, and, among those with high levels of WPA, lower proportions had high complexity with people but higher proportions had high complexity with things. Median duration of the principal occupation was 23 years (interquartile range: 14–34 years).

In univariate analyses, high and intermediate levels of occupational complexity with data and people were significantly associated with a decreased risk of dementia. The association between high complexity of work with people and Alzheimer's disease was also significant. There was no significant association of occupational complexity with vascular dementia. A high level of WPA was associated with an increased risk of dementia, Alzheimer's disease, and vascular dementia (table 4).

According to models comprising all three dimensions of complexity, WPA, and adjustment for sex and education, those subjects with high occupational complexity of work with people and things had a decreased risk of dementia when compared with those with low occupational complexity in the respective dimension (table 4). Dementia risk was decreased by 34 percent for complexity with people ($p = 0.04$). For complexity with things, the decrease was 27 percent and of borderline significance ($p = 0.05$). For Alzheimer's disease, risk decreases were similar for high complexity with people but were not significant. Further adjustment for additional confounders did not noticeably change these risk estimates (table 4). In the fully adjusted model, the risk of vascular dementia was decreased with high complexity with people (hazard ratio = 0.36, 95 percent confidence interval (CI): 0.15, 0.90) and, with borderline significance, with complexity with things ($p = 0.05$). Complexity with data was not associated with dementia, Alzheimer's disease, or vascular dementia.

Association with occupational characteristics varied between two subgroups formed according to duration of the principal occupation: median duration and below versus more than median duration. Modification of risk ratios for dementia by duration of occupation was significant for the interactions between high complexity with people or things; for Alzheimer's disease, the interaction was significant between high complexity with data and duration. In the fully adjusted model, those who held their principal occupation for more than 23 years had a significantly decreased risk of dementia if their occupation involved high complexity with people or things, compared with those with low complexity in these dimensions (table 5). This risk was lower by 64 percent ($p = 0.001$) and 55 percent ($p = 0.001$) for high complexity of work with people and things, respectively. Risk reductions were similar, with 69 percent ($p = 0.003$) and 52 percent ($p = 0.02$), respectively, for the association between high occupational complexity with people or things and Alzheimer's

disease. There were no significant associations with vascular dementia. High complexity with data increased risk of dementia and Alzheimer's disease (hazard ratio = 1.77, 95 percent CI: 1.02, 3.08 and hazard ratio = 2.83, 95 percent CI: 1.36, 5.90, respectively) but not vascular dementia.

However, among those with 23 years or less in their principal occupation, no dimension of occupational complexity was associated with dementia, Alzheimer's disease, or vascular dementia. There was no effect modification by sex for dementia but a significant modification of risk of Alzheimer's disease for complexity with data: the increased risk of Alzheimer's disease observed for high complexity with data was limited to men (hazard ratio = 2.60, 95 percent CI: 1.11, 6.06 for men and hazard ratio = 0.74, 95 percent CI: 0.41, 1.33 for women). We did not find an effect modification for education.

DISCUSSION

These results show that high occupational complexity with people or things may decrease the risk of dementia, Alzheimer's disease, and vascular dementia, after adjustment for WPA and other confounders. Subgroup analyses indicate that the effects of occupational characteristics may vary according to duration of occupation. Specifically, high complexity of work with people and things was protective of dementia and Alzheimer's disease for individuals who held their principal occupation for more than 23 years, whereas high complexity of work with data increased the risk of dementia and Alzheimer's disease in this subgroup. Conversely, no dimension of complexity was associated with dementia or Alzheimer's disease for those who held their principal occupation for 23 years or less.

Maintenance of cognitive reserve (43, 44) by mental stimulation may be an underlying mechanism explaining the relation of higher complexity of work with people and things to lower risk of dementia found in our study. According to this hypothesis, intellectually demanding activities at work may provide a type of exercise contributing to more sophisticated cerebral networks in old age (45, 46) or make it possible to tolerate dementia neuropathology for a longer period during disease progression (7, 14). A study by Stern et al. (14) tested work complexity within the concept of cognitive reserve by using factor scores reflecting substantive complexity, interpersonal demands, management requirements, and physical demands. Patients who held jobs involving high interpersonal

and physical demands had relatively greater deficits in cerebral blood flow in the parietal area when compared with patients who held low-demand jobs.

These results may indicate a delay in clinical expression of Alzheimer's disease attributable to the protective effect of occupational demands on the brain. In a study of 171 Alzheimer's disease patients in the United States, those whose main occupation involved high substantive complexity and high complexity of work with data and people showed relatively fast rates of cognitive decline, suggesting that their brain structures may have been affected by the disease to a greater extent at disease onset than the brain structures of patients with less complex occupations (41). Results of a case-control analysis of the population-based Swedish Twin Registry yielded results similar to ours: high occupational complexity with people was found to be associated with a reduced risk of dementia or Alzheimer's disease (23). In addition, in a US case-control study, mental occupational demands were found to be lower and physical occupational demands higher for cases than for controls, which also seems to be in accordance with our results (13).

Another possible mechanism, particularly for the protective effect of occupational complexity with people, may be through social networks, which are believed to protect cognitive health (47-49), or the effect of socioeconomic position across the life course on cognition in late life (50). The significantly increased risk of dementia and Alzheimer's disease associated with high complexity with data in the long-duration group is intriguing, but for Alzheimer's disease it was limited to men. This finding leads to the question of whether occupations involving this type of complexity may have adverse effects on brain functioning, possibly because of elevated levels of work-related stress or distress or lack of social networks or social interactions (51). A greater likelihood of adverse occupational exposures in low-status occupations may also explain some of our findings, since such occupations usually have low levels of complexity with people (52-54).

Some limitations affect this study. Cases of dementia may have been missed because of lack of sensitivity of the screening with the Modified Mini-Mental State examination; however, cutoffs are considered relatively high (25). Although considerable care was taken, exposure to occupational characteristics may have involved some misclassification. The reliability of the score for complexity with things may appear weak. The scale used to rate

complexity with things is dominated by functions dealing with the relation of workers to machines (55). The difficulty of assigning ratings to occupations including tasks in which machines are unimportant may explain this weaker reliability. Misclassification of exposure to complexity with things, if nondifferential, could have led to an absence of association, but we observed an association. This result may possibly be due to occupational characteristics for which we could not account, or it might be due to chance.

As in similar longitudinal studies on dementia, CSHA suffered from loss to follow-up due to death. Although the study sample differed significantly from the cohort eligible for follow-up regarding age, sex, and education, we do not assume that selection bias explains the observed associations. It may be argued that early stages of cognitive loss prevent people from functioning in occupations with high complexity. However, in this study, high complexity with people or things more strongly reduced risk of dementia and Alzheimer's disease for those having held their principal occupation for more than 23 years. In this latter group, 75 percent already held their principal occupation by age 33 years. Furthermore, 93 percent of the survival cohort in CSHA had retired from gainful employment when entering the study, and exclusion from analyses of those still working at the beginning of the study ($n = 399$) did not noticeably change the results. Finally, residual confounding may have affected our results because of the categorization of the complexity scores into three levels; however, these scores were not distributed normally.

In conclusion, high complexity of work with people and things may protect against dementia and its subtypes. This effect may be stronger with prolonged exposure, but high complexity with data may increase risk for those being exposed to it for most of their working life. It will be important to examine these observations in studies carried out in other settings, including detailed assessments of occupational complexity, physical effort at work, and work and lifestyle characteristics such as social networks, job strain, and other occupational exposures.

ACKNOWLEDGMENTS

This research received financial support from the Fonds de Recherche en Santé du Québec (research fellowship for D. L.), the Canadian Institutes of Health Research, the Réseau Québécois de Recherche sur le Vieillissement, the Formation interdisciplinaire en Recherche Santé et Vieillissement, and the Chaire de Gériatrie of Laval University (doctoral fellowships for E. K.).

The authors thank Drs. Normand Teasdale and Olivier Hue for their participation in the Delphi panel.

Conflict of interest: none declared.

REFERENCES

1. Bird TD. Genetic factors in Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2005;352:862-4.
2. Gatz M, Prescott CA, Pedersen NL. Lifestyle risk and delaying factors. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2006;20(suppl 2):S84-8.
3. McDowell I, Xi G, Lindsay J, et al. Mapping the connections between education and dementia. *J Clin Exp Neuropsychol* 2007;29:127-41.
4. Fratiglioni L, Paillard-Borg S, Winblad B. An active and socially integrated lifestyle in late life might protect against dementia. *Lancet Neurol* 2004;3:343-53.
5. Katzman R. Can late life social or leisure activities delay the onset of dementia? *J Am Geriatr Soc* 1995;43:583-4.
6. Orrell M, Sahakian B. Education and dementia. *BMJ* 1995;310:951-2.
7. Scarmeas N, Stern Y. Cognitive reserve and lifestyle. *J Clin Exp Neuropsychol* 2003;25:625-33.
8. Gatz M, Svedberg P, Pedersen NL, et al. Education and the risk of Alzheimer's disease: findings from the study of dementia in Swedish twins. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2001;56:P292-300.
9. Crowe M, Andel R, Pedersen NL, et al. Does participation in leisure activities lead to reduced risk of Alzheimer's disease? A prospective study of Swedish twins. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2003;58:P249-55.
10. Fratiglioni L, Wang HX, Ericsson K, et al. Influence of social network on occurrence of dementia: a community-based longitudinal study. *Lancet* 2000;355:1315-19.
11. Wilson RS, Bennett DA, Bienias JL, et al. Cognitive activity and incident AD in a population-based sample of older persons. *Neurology* 2002;59:1910-14.
12. Wilson RS, Scherr PA, Schneider JA, et al. Relation of cognitive activity to risk of developing Alzheimer disease. *Neurology* 2007;69:1911-20.
13. Smyth KA, Fritsch T, Cook TB, et al. Worker functions and traits associated with occupations and the development of AD. *Neurology* 2004;63:498-503.
14. Stern Y, Alexander GE, Prohovnik I, et al. Relationship between lifetime occupation and parietal flow: implications for a reserve against Alzheimer's disease pathology. *Neurology* 1995;45:55-60.
15. Schooler C. Psychological effects of complex environment during the life span: a review and theory. *Intelligence* 1984;8:259-81.
16. Schooler C, Mulatu MS, Oates G. The continuing effects of substantively complex work on the intellectual functioning of older workers. *Psychol Aging* 1999;14:483-506.
17. Roos PA, Treiman DJ. DOT scales for the 1970 census classification. In: Miller AR, Treiman DJ, Cain PS, et al, eds. *Work, jobs and occupations: a critical review of*

- dictionary of occupational titles. Washington, DC: National Academy Press: 1980:336–89.
18. US Department of Labor, ed. Dictionary of occupational titles. 4th ed. Washington, DC: US Government Printing Office, 1977.
 19. US Department of Labor, ed. Dictionary of occupational titles. 3rd ed. Washington, DC: US Government Printing Office, 1965.
 20. Bosma H, van Boxtel MP, Ponds RW, et al. Mental work demands protect against cognitive impairment: MAAS prospective cohort study. *Exp Aging Res* 2003;29:33–45.
 21. Potter GG, Plassman BL, Helms MJ, et al. Occupational characteristics and cognitive performance among elderly male twins. *Neurology* 2006;67:1377–82.
 22. Andel R, Kareholt I, Parker MG, et al. Complexity of primary lifetime occupation and cognition in advanced old age. *J Aging Health* 2007; 19:397–415.
 23. Andel R, Crowe M, Pedersen NL, et al. Complexity of work and risk of Alzheimer's disease: a population-based study of Swedish twins. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2005;60:P251–8.
 24. Laurin D, Verreault R, Lindsay J. Physical activity and dementia. In: Faulkner GEJ, Taylor AH, eds. *Exercise, health and mental health: emerging relationships*. London, United Kingdom: Routledge, 2005:11–26.
 25. Canadian Study of Health and Aging Working Group. Canadian study of health and aging: study methods and prevalence of dementia. *CMAJ* 1994;150:899–913.
 26. Canadian Study of Health and Aging Working Group. The incidence of dementia in Canada. *Neurology* 2000;55:66–72.
 27. Teng EL, Chui HC. The Modified Mini-Mental State (3MS) examination. *J Clin Psychiatry* 1987;48:314–18.
 28. Hébert R, Bravo G, Girouard D. Validation of the French adaptation of the Modified Mini-Mental State (3MS). (In French). *Revue Gériatr* 1992;17:443–50.
 29. McDowell I, Kristjansson B, Hill GB, et al. Community screening for dementia: the Mini Mental State Exam (MMSE) and Modified Mini-Mental State Exam (3MS) compared. *J Clin Epidemiol* 1997;50:377–83.
 30. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-III-R*. 3rd ed, rev. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1987.
 31. World Health Organization. *International statistical classification of diseases and related health problems. Tenth Revision. 1987 draft of chapter V, categories F00-F99, mental, behavioural, and developmental disorders*. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1987.
 32. McKhann G, Drachman D, Folstein M, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of

- Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984;34:939-44.
33. Rosen WG, Terry RD, Fuld PA, et al. Pathological verification of ischemic score in differentiation of dementias. *Ann Neurol* 1980;7:486-8.
 34. Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology* 1993;43:250-60.
 35. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV*. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994.
 36. Miller AR, Treiman DJ, Cain PS, et al. *Work, jobs and occupations: a critical review of occupational titles*. Washington, DC: National Academy Press, 1980.
 37. Cain PS, Treiman DJ. The dictionary of occupational titles as a source of occupational data. *Am Sociol Rev* 1981;46:253-78.
 38. King GA, Fitzhugh EC, Bassett DR Jr, et al. Relationship of leisure-time physical activity and occupational activity to the prevalence of obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25:606-12.
 39. Statistics Canada. 1980 Standard occupational classification. Ottawa, Canada: Ministry of Furnishings and Services Canada, 1981:594. (Catalogue 12-565E).
 40. Kröger E, Lindsay J, Laurin D, et al. Occupational physical activity and risk of cognitive impairment and dementia. In: *Proceedings of the 10th International Conference on Alzheimer's Disease and Related Disorders*. Madrid, Spain: Medimond, 2007.
 41. Andel R, Vigen C, Mack WJ, et al. The effect of education and occupational complexity on rate of cognitive decline in Alzheimer's patients. *J Int Neuropsychol Soc* 2006;12:147-52.
 42. Commenges D, Letenneur L, Joly P et al. Modelling age-specific risk: application to dementia. *Stat Med* 1998;17:1973-88.
 43. Stern Y, Gurland B, Tatemichi TK, et al. Influence of education and occupation on the incidence of Alzheimer's disease. *JAMA* 1994;271:1004-10.
 44. Whalley LJ, Deary IJ, Appleton CL, et al. Cognitive reserve and the neurobiology of cognitive aging. *Ageing Res Rev* 2004;3:369-82.
 45. Churchill JD, Galvez R, Colcombe S, et al. Exercise, experience and the aging brain. *Neurobiol Aging* 2002;23:941-55.
 46. Kolb B, Whishaw IQ. Brain plasticity and behavior. *Annu Rev Psychol* 1998;49:43-64.
 47. Barnes DE, Cauley JA, Lui LY, et al. Women who maintain optimal cognitive function into old age. *J Am Geriatr Soc* 2007;55:259-64.
 48. Bennett DA, Schneider JA, Tang Y, et al. The effect of social networks on the relation between Alzheimer's disease pathology and level of cognitive function in old people: a longitudinal cohort study. *Lancet Neurol* 2006;5:406-12.

49. Holtzman RE, Rebok GW, Saczynski JS, et al. Social network characteristics and cognition in middle-aged and older adults. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2004;59:P278–84.
50. Singh-Manoux A, Richards M, Marmot M. Socioeconomic position across the lifecourse: how does it relate to cognitive function in mid-life? *Ann Epidemiol* 2005;15:572–8.
51. Wilson RS, Arnold SE, Schneider JA, et al. Chronic psychological distress and risk of Alzheimer's disease in old age. *Neuroepidemiology* 2006;27:143–53.
52. Lindsay J, Hébert R, Rockwood K. The Canadian Study of Health and Aging: risk factors for vascular dementia. *Stroke* 1997;28:526–30.
53. Baldi I, Filleul L, Mohammed-Brahim, B, et al. Neuropsychologic effects of long-term exposure to pesticides: results from the French Phytoneer study. *Environ Health Perspect* 2001;109:839–44.
54. Baldi I, Lebailly P, Mohammed-Brahim B, et al. Neurodegenerative diseases and exposure to pesticides in the elderly. *Am J Epidemiol* 2003;157:409–14.
55. Cain PS, Green BF. The rating of DOT worker functions and worker traits. In: Miller AR, Treiman DJ, Cain PS, et al, eds. *Work, jobs and occupations: a critical review of the dictionary of occupational titles*. Washington, DC: National Academy Press, 1980.

Correspondence to Edeltraut Kröger, Laval University Geriatrics Research Unit, Hôpital du Saint-Sacrement, 1050, Chemin Sainte-Foy, Québec (QC) G1S 4L8, Canada (e-mail: Edeltraut.Kroger.cha@ssss.gouv.qc.ca).

TABLE 1. Proportions (%) of subjects from the Canadian Study of Health and Aging (1991–2001) with principal occupations, by level of occupational complexity ($n = 3,557$)

Complexity level	Complexity with data			Complexity with people			Complexity with things		
	Scale: 0–6	Proportion	Occupational tasks*	Scale: 0–8	Proportion	Occupational tasks*	Scale: 0–7	Proportion	Occupational tasks*
Low	≥4.0	19.9	Computing, copying, comparing	≥7.0	24.4	Serving, taking instructions	≥6.0	29.2	Feeding, offbearing, handling
Typical job (% proportion)†	Sewing machine operators for textile and similar materials (1.1)			Bookkeepers and accounting clerks (2.2)			Housekeepers, servants, and related occupations (2.5)		
Intermediate	3.0–<4.0	26.3	Compiling	6.0–<7.0	35.7	Speaking, signaling	3.0–<6.0	39.0	Driving, manipulating, tending
Typical job (% proportion)†	Secretaries and stenographers (5.7)			Livestock, crop, and other farmers (4.6)			Registered and graduate nurses and nurses-in-training (3.0)		

TABLE 1. Proportions (%) of subjects from the Canadian Study of Health and Aging (1991–2001) with principal occupations, by level of occupational complexity ($n = 3,557$)

Complexity level	Complexity with data			Complexity with people			Complexity with things		
	Scale: 0–6	Proportion	Occupational tasks*	Scale: 0–8	Proportion	Occupational tasks*	Scale: 0–7	Proportion	Occupational tasks*
High	0–<3.0	53.8	Synthesizing, coordinating, analyzing	0–<6.0	39.9	Mentoring, negotiating, instructing, supervising, diverting, persuading	0–<3.0	31.8	Setting up, precision working, operating
Typical job (% proportion)†	Sales clerks and salespersons for commodities (6.2)			School and kindergarten teachers (4.3)			Livestock, crop, and other farmers (4.6)		
Mean score (standard deviation)	2.7 (1.6)			5.7 (1.7)			2.4 (1.4)		
Median score (interquartile range)	2.8 (1.4–3.8)			6.0 (5.1–6.9)			4.1 (2.2–6.4)		

* All occupational tasks are indicated according to Roos and Treiman (17).

† A typical job is a relatively frequent occupation in the study sample (% proportion) for which the rating for the respective dimension of complexity falls into this complexity level.

TABLE 2. The five most frequent occupations in the study population ($n = 3,557$) from the Canadian Study of Health and Aging (1991–2001) and their respective levels of occupational characteristics

Occupational title according to the SOC* (% in study population)	Level of complexity regarding			Work-related physical activity
	Data (score)	People (score)	Things (score)	
Secretaries and stenographers (5.6)	Intermediate (3.0)	Intermediate (6.0)	High (2.0)	Low
Farmers, n.e.c† (4.6)	High (1.5)	Intermediate (6.2)	High (1.5)	High
Elementary and secondary school teaching and related occupations, n.e.c. (4.3)	High (0.9)	High (2.2)	Intermediate (3.8)	Low
Registered and graduate nurses and nurses-in-training (3.0)	High (2.8)	Intermediate (6.5)	Intermediate (4.1)	Uncertain
General office clerks (2.8)	Intermediate (3.8)	Intermediate (6.2)	Intermediate (3.4)	Low

* SOC, 1980 Canadian Standard Occupational Classification; n.e.c., not elsewhere classified.

TABLE 3. Sociodemographic characteristics and level of work-related physical activity of study subjects from the Canadian Study of Health and Aging (1991–2001) according to categories of occupational complexity

Characteristic	Level of complexity			<i>p</i> value*
	Low	Intermediate	High	
Complexity with data	<i>n</i> = 708	<i>n</i> = 935	<i>n</i> = 1,914	
Age at study entry (years)	73.1	73.7	73.7	NS†
Education (years)	8.7	10.4	12.3	<0.01
Gender (%)				
Women	47.6	68.6	44.1	
Men	52.4	31.4	55.9	<0.01
Level of WPA† (%)				
Low	16.2	56.8	55.5	
Uncertain	72.7	34.4	33.4	
High	11.0	8.8	11.1	<0.01
Complexity with people	<i>n</i> = 867	<i>n</i> = 1,270	<i>n</i> = 1,420	
Age at study entry (years)	73.0	73.8	73.7	0.02
Education (years)	8.9	11.1	12.3	<0.01
Gender (%)				
Women	36.3	58.3	54.0	
Men	63.7	41.7	46.0	<0.01

TABLE 3. Sociodemographic characteristics and level of work-related physical activity of study subjects from the Canadian Study of Health and Aging (1991–2001) according to categories of occupational complexity

Characteristic	Level of complexity			<i>p</i> value*
	Low	Intermediate	High	
Level of WPA (%)				
Low	17.8	50.9	63.9	
Uncertain	63.9	32.9	35.5	
High	18.3	16.1	0.6	<0.01
Complexity with things	<i>n</i> = 1,041	<i>n</i> = 1,386	<i>n</i> = 1,130	
Age at study entry (years)	73.5	73.3	74.0	0.01
Education (years)	11.1	11.5	10.5	<0.01
Gender (%)				
Women	57.1	48.2	49.6	
Men	42.9	51.8	50.4	<0.01
Level of WPA (%)				
Low	44.8	54.6	43.1	
Uncertain	52.6	41.2	31.7	
High	2.7	4.3	25.2	<0.01

* *p* values were obtained by using chi-square tests for categorical and analysis of variance or the Kruskal-Wallis test for continuous variables.

† NS, not significant; WPA, work-related physical activity.

TABLE 4. Relative risks for the association between occupational complexity and incidence of dementia, Alzheimer's disease, or vascular dementia ($n = 3,557$) in subjects from the Canadian Study of Health and Aging (1991–2001)

Characteristic	Dementia			Alzheimer's disease			Vascular dementia		
	No. (cases/ censored)	Hazard ratio	95% CI*	No. (cases/ censored)	Hazard ratio	95% CI	No. (cases/ censored)	Hazard ratio	95% CI
<i>Model with one occupational characteristic at a time, unadjusted</i>									
Complexity with data									
Low	101/607	1.00	Referent	63/607	1.00	Referent	20/607	1.00	Referent
Intermediate	102/833	0.64	0.48, 0.84	72/833	0.69	0.49, 0.97	19/833	0.62	0.33, 1.16
High	237/1,677	0.75	0.59, 0.94	164/1,677	0.81	0.60, 1.08	54/1,677	0.88	0.53, 1.48
Complexity with people									
Low	117/750	1.00	Referent	78/750	1.00	Referent	23/750	1.00	Referent
Intermediate	164/1,106	0.77	0.61, 0.98	105/1,106	0.72	0.53, 0.96	42/1,106	1.07	0.64, 1.78
High	159/1,261	0.65	0.51, 0.83	116/1,261	0.68	0.51, 0.91	28/1,261	0.62	0.36, 1.08

TABLE 4. Relative risks for the association between occupational complexity and incidence of dementia, Alzheimer's disease, or vascular dementia ($n = 3,557$) in subjects from the Canadian Study of Health and Aging (1991–2001)

Characteristic	Dementia			Alzheimer's disease			Vascular dementia		
	No. (cases/ censored)	Hazard ratio	95% CI*	No. (cases/ censored)	Hazard ratio	95% CI	No. (cases/ censored)	Hazard ratio	95% CI
Complexity with things									
Low	129/912	1.00	Referent	81/912	1.00	Referent	30/912	1.00	Referent
Intermediate	163/1,223	0.98	0.78, 1.24	118/1,223	1.13	0.85, 1.50	29/1,223	0.74	0.45, 1.24
High	148/982	0.97	0.77, 1.23	100/982	1.03	0.77, 1.38	34/982	1.00	0.61, 1.63
WPA*									
Low	180/1,529	1.00	Referent	127/1,529	1.00	Referent	17/1,529	1.00	Referent
Uncertain	185/1,291	1.31	1.07, 1.61	120/1,291	1.22	0.95, 1.57	38/1,291	1.27	0.81, 1.99
High	75/297	1.84	1.41, 2.41	52/297	1.83	1.32, 2.53	38/297	2.14	1.21, 3.80

TABLE 4. Relative risks for the association between occupational complexity and incidence of dementia, Alzheimer's disease, or vascular dementia ($n = 3,557$) in subjects from the Canadian Study of Health and Aging (1991–2001)

Characteristic	Dementia			Alzheimer's disease			Vascular dementia		
	No. (cases/ censored)	Hazard ratio	95% CI*	No. (cases/ censored)	Hazard ratio	95% CI	No. (cases/ censored)	Hazard ratio	95% CI
<i>Model with one occupational characteristic at a time, adjusted for sex and education</i>									
Complexity with data									
Low	101/607	1.00	Referent	63/607	1.00	Referent	20/607	1.00	Referent
Intermediate	102/833	0.73	0.55, 0.97	72/833	0.80	0.57, 1.13	19/833	0.74	0.39, 1.40
High	237/1,677	0.90	0.70, 1.15	164/1,677	1.04	0.76, 1.41	54/1,677	1.01	0.59, 1.75
Complexity with people									
Low	117/750	1.00	Referent	78/750	1.00	Referent	23/750	1.00	Referent
Intermediate	164/1,106	0.88	0.69, 1.13	105/1,106	0.82	0.61, 1.11	42/1,106	1.27	0.75, 2.15
High	159/1,261	0.81	0.62, 1.04	116/1,261	0.87	0.63, 1.18	28/1,261	0.76	0.42, 1.37

TABLE 4. Relative risks for the association between occupational complexity and incidence of dementia, Alzheimer's disease, or vascular dementia ($n = 3,557$) in subjects from the Canadian Study of Health and Aging (1991–2001)

Characteristic	Dementia			Alzheimer's disease			Vascular dementia		
	No. (cases/ censored)	Hazard ratio	95% CI*	No. (cases/ censored)	Hazard ratio	95% CI	No. (cases/ censored)	Hazard ratio	95% CI
<i>Complexity with things</i>									
Low	129/912	1.00	Referent	81/912	1.00	Referent	30/912	1.00	Referent
Intermediate	163/1,223	0.99	0.78, 1.25	118/1,223	1.18	0.89, 1.57	29/1,223	0.71	0.43, 1.19
High	148/982	0.91	0.71, 1.15	100/982	0.97	0.72, 1.30	34/982	0.93	0.57, 1.53
<i>Model with all three dimensions of occupational complexity entered simultaneously, adjusted for sex and education</i>									
<i>Complexity with data</i>									
Low	101/607	1.00	Referent	63/607	1.00	Referent	20/607	1.00	Referent
Intermediate	102/833	0.84	0.61, 1.18	72/833	1.02	0.67, 1.53	19/833	0.76	0.36, 1.60
High	237/1,677	1.18	0.83, 1.68	164/1,677	1.45	0.94, 2.24	54/1,677	1.46	0.67, 3.17

TABLE 4. Relative risks for the association between occupational complexity and incidence of dementia, Alzheimer's disease, or vascular dementia ($n = 3,557$) in subjects from the Canadian Study of Health and Aging (1991–2001)

Characteristic	Dementia			Alzheimer's disease			Vascular dementia		
	No. (cases/ censored)	Hazard ratio	95% CI*	No. (cases/ censored)	Hazard ratio	95% CI	No. (cases/ censored)	Hazard ratio	95% CI
Complexity with people									
Low	117/750	1.00	Referent	78/750	1.00	Referent	23/750	1.00	Referent
Intermediate	164/1,106	0.87	0.65, 1.15	105/1,106	0.74	0.52, 1.05	42/1,106	1.15	0.63, 2.10
High	159/1,261	0.62	0.42, 0.90	116/1,261	0.63	0.40, 1.00	28/1,261	0.40	0.17, 0.96
Complexity with things									
Low	129/912	1.00	Referent	81/912	1.00	Referent	30/912	1.00	Referent
Intermediate	163/1,223	0.88	0.68, 1.13	118/1,223	1.13	0.83, 1.54	29/1,223	0.52	0.30, 0.90
High	148/982	0.76	0.56, 1.03	100/982	0.88	0.60, 1.30	34/982	0.52	0.26, 1.03

TABLE 4. Relative risks for the association between occupational complexity and incidence of dementia, Alzheimer's disease, or vascular dementia ($n = 3,557$) in subjects from the Canadian Study of Health and Aging (1991–2001)

Characteristic	Dementia			Alzheimer's disease			Vascular dementia		
	No. (cases/ censored)	Hazard ratio	95% CI*	No. (cases/ censored)	Hazard ratio	95% CI	No. (cases/ censored)	Hazard ratio	95% CI
<i>Model with all three dimensions of occupational complexity entered simultaneously, adjusted for sex, education, and WPA</i>									
<i>Complexity with data</i>									
Low	101/607	1.00	Referent	63/607	1.00	Referent	20/607	1.00	Referent
Intermediate	102/833	0.86	0.61, 1.21	72/833	1.02	0.67, 1.55	19/833	0.77	0.36, 1.65
High	237/1,677	1.13	0.79, 1.62	164/1,677	1.36	0.87, 2.12	54/1,677	1.42	0.64, 3.13
<i>Complexity with people</i>									
Low	117/750	1.00	Referent	78/750	1.00	Referent	23/750	1.00	Referent
Intermediate	164/1,106	0.87	0.66, 1.17	105/1,106	0.74	0.51, 1.05	42/1,106	1.14	0.62, 2.12
High	159/1,261	0.66	0.44, 0.98	116/1,261	0.67	0.41, 1.10	28/1,261	0.41	0.16, 1.01

TABLE 4. Relative risks for the association between occupational complexity and incidence of dementia, Alzheimer's disease, or vascular dementia ($n = 3,557$) in subjects from the Canadian Study of Health and Aging (1991–2001)

Characteristic	Dementia			Alzheimer's disease			Vascular dementia		
	No. (cases/ censored)	Hazard ratio	95% CI*	No. (cases/ censored)	Hazard ratio	95% CI	No. (cases/ censored)	Hazard ratio	95% CI
Complexity with things									
Low	129/912	1.00	Referent	81/912	1.00	Referent	30/912	1.00	Referent
Intermediate	163/1,223	0.89	0.69, 1.15	118/1,223	1.14	0.83, 1.56	29/1,223	0.52	0.29, 0.91
High	148/982	0.73	0.53, 1.00	100/982	0.83	0.55, 1.23	34/982	0.50	0.24, 1.00
<i>Model with all three dimensions of occupational complexity entered simultaneously, adjusted for all confounders†</i>									
Complexity with data									
Low	101/607	1.00	Referent	63/607	1.00	Referent	20/607	1.00	Referent
Intermediate	102/833	0.84	0.60, 1.18	72/833	0.99	0.65, 1.51	19/833	0.76	0.35, 1.63
High	237/1,677	1.14	0.79, 1.64	164/1,677	1.34	0.85, 2.10	54/1,677	1.60	0.73, 3.53

TABLE 4. Relative risks for the association between occupational complexity and incidence of dementia, Alzheimer's disease, or vascular dementia ($n = 3,557$) in subjects from the Canadian Study of Health and Aging (1991–2001)

Characteristic	Dementia			Alzheimer's disease			Vascular dementia		
	No. (cases/ censored)	Hazard ratio	95% CI*	No. (cases/ censored)	Hazard ratio	95% CI	No. (cases/ censored)	Hazard ratio	95% CI
Complexity with people									
Low	117/750	1.00	Referent	78/750	1.00	Referent	23/750	1.00	Referent
Intermediate	164/1,106	0.89	0.66, 1.18	105/1,106	0.77	0.54, 1.11	42/1,106	1.03	0.55, 1.92
High	159/1,261	0.66	0.44, 0.98	116/1,261	0.69	0.42, 1.14	28/1,261	0.36	0.15, 0.90
Complexity with things									
Low	129/912	1.00	Referent	81/912	1.00	Referent	30/912	1.00	Referent
Intermediate	163/1,223	0.87	0.68, 1.13	118/1,223	1.11	0.81, 1.53	29/1,223	0.52	0.30, 0.92
High	148/982	0.72	0.52, 0.99	100/982	0.82	0.55, 1.22	34/982	0.50	0.25, 1.00

* CI, confidence interval; WPA, work-related physical activity.

† All confounders: sex, education, WPA, leisure physical exercise, hobby, alcohol consumption, smoking, family history of dementia, history of hypertension, history of diabetes mellitus, and history of coronary heart disease.

Table 5 Relative risks for the association between occupational complexity and incidence of dementia, Alzheimer's disease or vascular dementia, according to median duration of principal occupation

	Dementia			Alzheimer's disease			Vascular dementia		
	No. (cases/ censored)	Hazard ratio	95% CI*	No. (cases/ censored)	Hazard ratio	95% CI*	No. (cases/ censored)	Hazard ratio	95% CI*
Among those with ≤ 23 years in principal occupation (n=1801)									
Adjusted for sex and education (model with all three dimensions of occupational complexity entered simultaneously)									
Complexity with data									
Low	54/324	1.00	Referent	37/324	1.00	Referent	9/324	1.00	Referent
Intermediate	57/507	0.67	0.44, 1.04	41/507	0.75	0.45, 1.25	10/507	0.54	0.18, 1.61
High	94/765	0.87	0.54, 1.40	70/765	0.90	0.52, 1.58	18/765	1.38	0.46, 4.19
Complexity with people									
Low	53/355	1.00	Referent	38/355	1.00	Referent	7/355	1.00	Referent
Intermediate	65/570	0.83	0.55, 1.27	42/570	0.70	0.42, 1.16	19/570	1.81	0.66, 5.00
High	87/671	0.81	0.49, 1.35	68/671	0.86	0.48, 1.54	11/671	0.48	0.13, 1.85

Table 5 Relative risks for the association between occupational complexity and incidence of dementia, Alzheimer's disease or vascular dementia, according to median duration of principal occupation

	Dementia			Alzheimer's disease			Vascular dementia		
	No. (cases/ censored)	Hazard ratio	95% CI*	No. (cases/ censored)	Hazard ratio	95% CI*	No. (cases/ censored)	Hazard ratio	95% CI*
Complexity with things									
Low	65/531	1.00	Referent	46/531	1.00	Referent	11/531	1.00	Referent
Intermediate	80/615	1.16	0.82, 1.66	60/615	1.34	0.89, 2.03	15/615	0.83	0.35, 2.00
High	60/450	1.06	0.70, 1.60	42/450	1.13	0.69, 1.83	11/450	0.75	0.27, 2.09
Adjusted for all confounders* (model with all three dimensions of occupational complexity entered simultaneously)									
Complexity with data									
Low	54/324	1.00	Referent	37/324	1.00	Referent	9/324	1.00	Referent
Intermediate	57/507	0.68	0.44, 1.07	41/507	0.74	0.44, 1.25	10/507	0.60	0.19, 1.91
High	94/765	0.78	0.48, 1.27	70/765	0.78	0.44, 1.37	18/765	1.54	0.49, 4.89

Table 5 Relative risks for the association between occupational complexity and incidence of dementia, Alzheimer's disease or vascular dementia, according to median duration of principal occupation

	Dementia			Alzheimer's disease			Vascular dementia		
	No. (cases/ censored)	Hazard ratio	95% CI*	No. (cases/ censored)	Hazard ratio	95% CI*	No. (cases/ censored)	Hazard ratio	95% CI*
Complexity with people									
Low	53/355	1.00	Referent	38/355	1.00	Referent	7/355	1.00	Referent
Intermediate:	65/570	1.00	0.64, 1.56	42/570	0.88	0.52, 1.50	19/570	1.68	0.57, 4.97
High	87/671	1.14	0.66, 1.97	68/671	1.29	0.68, 2.43	11/671	0.41	0.09, 1.77
Complexity with things									
Low	65/531	1.00	Referent	46/531	1.00	Referent	11/531	1.00	Referent
Intermediate	80/615	1.31	0.90, 1.92	60/615	1.57	1.00, 2.46	15/615	0.79	0.32, 1.99
High	60/450	1.12	0.71, 1.75	42/450	1.24	0.73, 2.12	11/450	0.51	0.17, 1.56

Table 5 Relative risks for the association between occupational complexity and incidence of dementia, Alzheimer's disease or vascular dementia, according to median duration of principal occupation

	Dementia			Alzheimer's disease			Vascular dementia		
	No. (cases/ censored)	Hazard ratio	95% CI*	No. (cases/ censored)	Hazard ratio	95% CI*	No. (cases/ censored)	Hazard ratio	95% CI*
Among those with > 23 years in principal occupation (n=1756)									
Adjusted for sex and education (model with all three dimensions of occupational complexity entered simultaneously)									
Complexity with data									
Low	47/283	1.00	Referent	26/283	1.00	Referent	11/283	1.00	Referent
Intermediate	45/326	1.23	0.74, 2.06	31/326	1.85	0.95, 3.61	9/326	0.79	0.28, 2.26
High	143/912	1.78	1.03, 3.09	94/912	2.93	1.42, 6.04	36/912	1.37	0.44, 4.26
Complexity with people									
Low	64/395	1.00	Referent	40/395	1.00	Referent	16/395	1.00	Referent
Intermediate:	99/536	0.82	0.56, 1.22	63/536	0.65	0.39, 1.08	23/536	0.91	0.42, 1.98
High	72/590	0.39	0.22, 0.71	48/590	0.34	0.16, 0.71	17/590	0.39	0.12, 1.29

Table 5 Relative risks for the association between occupational complexity and incidence of dementia, Alzheimer's disease or vascular dementia, according to median duration of principal occupation

	Dementia			Alzheimer's disease			Vascular dementia		
	No. (cases/ censored)	Hazard ratio	95% CI*	No. (cases/ censored)	Hazard ratio	95% CI*	No. (cases/ censored)	Hazard ratio	95% CI*
Complexity with things									
Low	64/381	1.00	Referent	35/381	1.00	Referent	19/381	1.00	Referent
Intermediate	83/608	0.66	0.46, 0.94	58/608	0.92	0.58, 1.45	14/608	0.34	0.16, 0.71
High	88/532	0.44	0.28, 0.71	58/532	0.48	0.26, 0.88	23/532	0.43	0.17, 1.07
Adjusted for all confounders* (model with all three dimensions of occupational complexity entered simultaneously)									
Complexity with data									
Low	47/283	1.00	Referent	26/283	1.00	Referent	11/283	1.00	Referent
Intermediate	45/326	1.14	0.67, 1.92	31/326	1.58	0.79, 3.17	9/326	0.89	0.31, 2.55
High	143/912	1.77	1.02, 3.08	94/912	2.83	1.36, 5.90	36/912	1.52	0.49, 4.70

Table 5 Relative risks for the association between occupational complexity and incidence of dementia, Alzheimer's disease or vascular dementia, according to median duration of principal occupation

	Dementia			Alzheimer's disease			Vascular dementia		
	No. (cases/ censored)	Hazard ratio	95% CI*	No. (cases/ censored)	Hazard ratio	95% CI*	No. (cases/ censored)	Hazard ratio	95% CI*
Complexity with people									
Low	64/395	1.00	Referent	40/395	1.00	Referent	16/395	1.00	Referent
Intermediate:	99/536	0.80	0.54, 1.20	63/536	0.64	0.38, 1.09	23/536	0.82	0.37, 1.80
High	72/590	0.36	0.20, 0.66	48/590	0.31	0.14, 0.67	17/590	0.36	0.11, 1.19
Complexity with things									
Low	64/381	1.00	Referent	35/381	1.00	Referent	19/381	1.00	Referent
Intermediate	83/608	0.61	0.43, 0.88	58/608	0.81	0.51, 1.29	14/608	0.35	0.17, 0.75
High	88/532	0.45	0.28, 0.73	58/532	0.48	0.26, 0.90	23/532	0.44	0.17, 1.16

*All confounders comprise: sex, education, work related physical activity, leisure physical exercise, hobby,

alcohol consumption, smoking, family history of dementia, history of hypertension, history of diabetes mellitus and history of coronary heart disease

CHAPITRE V

Omega-3 fatty acids and risk of dementia: The Canadian Study of Health and Aging

Edeltraut Kröger^{1,2}, René Verreault^{1,2} Pierre Julien^{2,3} Joan Lindsay⁴, Éric Dewailly²,
Danielle Laurin^{1,5}

1. Centre of Excellence on Aging Research Unit, CHA Research Centre, Quebec City, Quebec, G1S 4L8, Canada
2. Laval University, Faculty of Medicine, Quebec City, Quebec, G1V 0A6, Canada,
3. Quebec Lipid Research Centre, CHUL Research Centre, Quebec City, Quebec, G1V 4G2, Canada
4. Department of Epidemiology and Community Medicine, University of Ottawa, Ottawa, Ontario, K1H 8M5, Canada
5. Laval University, Faculty of Pharmacy, Quebec City, Quebec, G1V 0A6, Canada

Corresponding author:

Dr. Danielle Laurin

Centre of Excellence on Aging Research Unit, CHA Research Centre

Hôpital du Saint-Sacrement, Local L2-30

1050, Chemin Sainte-Foy

Québec (QC) G1S 4L8

Tel: 418 682-7511 extension 4832; FAX 418 682-7998

e-mail: Danielle.Laurin@pha.ulaval.ca

Résumé

Les auteurs ont évalué l'association entre les niveaux sanguins des acides gras polyinsaturés oméga-3 (AGP n-3) totaux, de l'acide eicosapentaénoïque (EPA), de l'acide docosahexaénoïque (DHA) et l'incidence de démence ou de maladie d'Alzheimer (MA) à l'intérieur de l'Étude sur la santé et le vieillissement du Canada (ÉSVC), en tenant compte du mercure et d'autres facteurs de confusion. L'ÉSVC est une étude de population effectuée de 1991 à 2002 sur un échantillon représentatif de personnes âgées de 65 ans et plus. Après un suivi moyen de 4,8 ans il y avait 150 cas incidents de démence, incluant 106 cas de MA, parmi les 664 sujets qui avaient donné des échantillons de sang à la phase 1, en 1991 à 1992, ou à la phase 2, en 1996 – 1997, de l'ÉSVC. Dans des modèles de régression de Cox avec l'âge comme échelle de temps et en ajustant pour le sexe et l'éducation il n'y avait pas d'association entre les AGP n-3 totaux, le DHA ou l'EPA et la démence ou la MA. L'ajustement additionnel pour le mercure et autres facteurs de confusion n'a pas changé ces résultats. Aucune interaction n'a été observée entre les AGP n-3 et l'allèle APOE ϵ 4 sur la démence ou la MA. Ces analyses à partir de l'ÉSVC n'ont pas observé d'effet protecteur des AGP n-3 contre la démence.

Abstract

The authors evaluated the association of levels of total omega-3 polyunsaturated fatty acids (n-3 PUFAs), docosahexaenoic acid (DHA) and eicosapentaenoic acid (EPA) with the incidence of dementia or Alzheimer's disease (AD) in the Canadian Study of Health and Aging (CSHA), while adjusting for mercury and other confounders. CSHA is a population study of a representative sample of persons aged 65 years or older carried out from 1991 to 2002. A total of 664 subjects, 150 of whom were incident dementia cases, including 104 with AD, provided blood samples in CSHA-1 (1991-1992) or CSHA-2 (1996-1997). In Cox regression models with age as the time scale and adjustment for sex and education there were no associations between total n-3 PUFAs, DHA or EPA and dementia or AD. Additional adjustment for mercury level or other confounders did not change these results. No interaction was observed between n-3 PUFAs and apolipoprotein E ϵ 4 allele in dementia or AD. Analyses from CSHA found no protective effect of n-3 PUFAs against dementia.

Keywords: Alzheimer disease, APOE ϵ 4, dementia, DHA, EPA, omega-3 fatty acids, mercury

1. Introduction

Lack of specific types of dietary fat may be an important contributor to cognitive decline and dementia.(Gillette Guyonnet, Abellan Van Kan et al. 2007) The brain is particularly rich in omega-3 polyunsaturated fatty acids (n-3 PUFAs), including docosahexaenoic acid (DHA) and eicosapentaenoic acid (EPA), which play an important role in membrane fluidity.(Youdim, Martin et al. 2000) In neuronal cells, changes in tissue membrane composition of these fatty acids reflect the dietary source.(Youdim, Martin et al. 2000) Results from studies on animal models of Alzheimer's disease (AD) have shown a protective effect of n-3 PUFAs against AD.(Calon and Cole 2007)

The evidence from observational studies on the effect of dietary n-3 PUFAs on dementia is inconsistent (Issa, Mojica et al. 2006; Lim, Gammack et al. 2006) and results from early randomized clinical trials on the effect of supplementation with n-3 PUFAs are inconclusive.(Boston, Bennett et al. 2004; Freund-Levi, Eriksdotter-Jonhagen et al. 2006; Kotani, Sakaguchi et al. 2006) Few longitudinal studies have examined the association between blood levels of n-3 PUFAs and cognitive decline or dementia. Some studies found a decreased risk of all-cause dementia (Schaefer et al. 2006) or cognitive decline (Heude et al, 2003) among subjects with higher blood levels of DHA. Based on a previous exploratory analysis of subjects who took part in the first two phases of the Canadian Study of Health and Aging (CSHA-1 and CSHA-2), we did not find a protective effect of plasma levels of n-3 PUFAs against cognitive decline and dementia.(Laurin, Verreault et al. 2003)

The main dietary source of n-3 PUFAs is of marine origin and may be contaminated with mercury, a neurotoxin.(Harnly, Seidel et al. 1997) To our knowledge, no prospective study has yet assessed the effect of n-3 PUFAs on dementia risk taking mercury contamination into account. We therefore evaluated the association between blood levels of n-3 PUFAs and the incidence of dementia and AD while adjusting for blood levels of total mercury, using a much larger sample of subjects given a second follow-up (CSHA-3). Since the effect of n-3 PUFAs on dementia may differ according to whether a person is a carrier of the apolipoprotein E ϵ 4 (APOE ϵ 4) allele or not,(Whalley, Deary et al. 2008) subgroup analyses were made according to the presence or absence of APOE ϵ 4.

2. Methods

2.1. Study population

CSHA is a large, longitudinal study of dementia in older Canadians and study methods have been described in detail elsewhere. (Canadian Study of Health and Aging Working Group 1994; Lindsay, Sykes et al. 2004) Briefly, representative samples of people aged 65 and over living in the community or in institutions were drawn from 36 urban and surrounding rural areas in all Canadian provinces in 1991, resulting in 10,263 participants (CSHA-1). Information on risk factors was collected at baseline in dementia-free subjects using a self-administered questionnaire. The standardized clinical exam comprised a two-stage extensive diagnostic process. First, screening for dementia was performed with the Modified Mini-Mental State examination (3MS)(Teng and Chui 1987) using a high cut-off point of 78. All subjects who scored below this cut-off were invited to standardized medical and neuropsychological (if 3MS \geq 50) evaluations, which were used to diagnose dementia independently by the physician, neuropsychologist and nurse, according to criteria of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Revised Third Edition (DSM-III-R)(American Psychiatric Association 1987), before a consensus diagnosis was reached. The diagnosis of AD followed criteria of the National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke - AD and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA)(McKhann, Drachman et al. 1984).

All subjects evaluated in CSHA-1 were contacted again in 1996/1997 (CSHA-2) and 2001/2002 (CSHA-3). Subjects who agreed to participate in the follow-ups were re-evaluated. The same two-stage diagnostic process as in CSHA-1 was used, except for an update of diagnostic criteria of dementia and AD, which were based on the fourth edition of the DSM (American Psychiatric Association 1994), and an increased cut-off of 90 for the screening with the 3MS in CSHA-3 only, to include screening for people with cognitive impairment no dementia.

Clinically assessed subjects were invited to provide blood samples at each phase of CSHA. Participation of research centres was optional in CSHA-1; nine of the 18 centres agreed to take part and a sub-sample of those clinically assessed participated. In CSHA-2, all individuals who were clinically assessed, with the exception of those who already had

provided blood in CSHA-1, were asked to provide blood samples and all research centres agreed to participate. Blood samples were batched and shipped according to a standardized protocol under the supervision of one of the investigators (J.L.). Whole blood was separated from plasma by centrifugation and stored in liquid nitrogen. The three phases of CSHA received approval from institutional ethics committees in all participating centres; subjects and/or family representatives gave written consent for participation in each component of each phase.

2.2. Study sample

Among 10,263 subjects at CSHA baseline, 1,132 prevalent cases of dementia and 500 subjects who refused the clinical examination despite a positive screening were excluded, leaving 8,631 eligible subjects. Among these, 1,489 dementia-free subjects provided blood samples in either CSHA-1 or CSHA-2. Among them, 102 subjects died and 686 were lost to follow-up, leaving 701 subjects for laboratory analyses. Among these were subjects for whom no whole blood had been stored ($n=31$) or blood samples could not be analysed for reasons related to laboratory techniques ($n=6$), leaving 664 subjects for statistical analyses. Study entry was defined as the moment of providing blood, i.e. CSHA-1 for 105 subjects and CSHA-2 for 559 subjects.

2.3. Laboratory

Frozen ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) whole blood samples were analyzed at the Quebec Lipid Research Centre, CHUL Research Centre, Canada. Erythrocyte membranes were isolated by centrifugation and washed twice with 0.9 % sodium chloride solution. The purified membranes were spiked with phosphatidylcholine C:15 used as internal standard. Total lipids were extracted from the membranes using a mixture of chloroform-methanol (2:1 v/v) according to a modified Folch method and phospholipids isolated by thin layer chromatography.(Shaikh and Downar 1981) Phospholipid fatty acids were then methylated(Lepage and Roy 1986) and fatty acid profiles obtained by capillary gas chromatography using a HP5890 gas chromatograph (Hewlett Packard, Toronto, Canada) equipped with a HP-88 capillary column (100m x 0.25 mm i.d. x 0.20 μ m film thickness; Agilent Technologies) coupled with a flame ionization detector (FID). Helium was used as carrier gas (split ratio 1:80). Fatty acids were identified according to their retention time,

using a standard mixture of 43 methylated fatty acids (Supelco Inc., Bellefonte, PA). Results were expressed as percent of total fatty acids. The detection limit was 0.1 % and the intra-assay coefficient of variation ranged from 0.87 % to 4.4 % for total omega-3 fatty acids, from 1.4 % to 6.1 % for EPA and from 1.3 % to 6.8 % for DHA.

Blood mercury was assessed using inductively coupled plasma-mass spectrometry, after simple dilution in appropriate diluents, according to a method developed by the laboratory. Results for total mercury were expressed as $\eta\text{mol/L}$. The detection limit was 0.49 $\eta\text{mol/L}$ and the intra-assay coefficient of variation was 3.6 %. The accuracy and quality of this laboratory method is checked regularly by participation in several inter-laboratory programs, which are coordinated by the Centre de Toxicologie du Quebec, Quebec City, Canada, or by other centers. APOE genotype was determined by established laboratory methods.(McLeod, Arnott et al. 1998)

2.4. Statistical analyses

N-3 PUFAs were treated as continuous variables and in quartiles. Socio-demographic and other characteristics within the study sample were compared according to development of incident dementia or not. P-values were obtained using chi-square tests for categorical and Kruskal-Wallis or Wilcoxon tests for continuous variables. The association between n-3 PUFAs and incident dementia or AD was assessed using Cox proportional hazards regression models with age as the time-scale.(Commenges, Letenneur et al. 1998) Age at onset of disease was defined as the midpoint between the last follow-up without dementia and the next follow-up with dementia. Deceased or lost subjects were censored at the moment of the last follow-up. In all analyses the lowest quartile of the n-3 PUFA was the reference category. Survival was calculated from the time of blood sampling to the time of event, loss to follow-up or the end of the study. Basic models (model 1) included adjustment for sex and education in years. Additional models were derived, adjusting first for log transformed continuous mercury blood level (model 2), and then additionally for possible confounders (model 3) including APOE $\epsilon 4$, body mass index (BMI) (kg/m^2), ever smoking (yes/no), regular alcohol consumption (yes/no), history of diabetes mellitus (yes/no), hypertension (yes/no), defined as supine blood pressure above 160 mm Hg systolic or 95 mm Hg diastolic, or presence of a physician's diagnosis of hypertension,

cardiovascular disease (yes/no), defined as history of stroke or cardiac infarction, and family history of dementia (yes/no). Information on these variables came from the baseline risk factor questionnaire and/or the clinical examinations at the time of blood sampling. Subgroup analyses were performed according to the presence of at least one APOE ϵ 4 allele (yes/no). Modification by APOE ϵ 4 status was tested within Cox regression models with adjustment for sex and education and the use of interaction terms. Additionally, we tested for the presence of modification by BMI, sex and blood mercury level. Statistical analyses were performed using SAS 9.1 software, SAS Institute Inc., Cary, NC.

3. Results

After a median follow-up of 4.9 years (interquartile range (IR); 4.5-5.2 years) there were 150 incident cases of dementia, including 106 cases of AD, in the study sample of 664 subjects. This study sample was compared to those eligible but excluded ($n = 7,967$) from analyses. The samples were similar regarding age at the beginning of CSHA (means of 75.0 and 75.5 years, respectively) and gender (60.5 % and 59.9 % of women, respectively). Subjects from the study sample had slightly fewer years of education than those excluded (means of 9.8 and 10.3 years, respectively, $p < 0.01$).

The distributions of n-3 PUFAs among the study sample were normal, except for EPA. The median blood levels were 6.7 % of total fatty acids for total n-3 PUFAs (IR; 5.5 % - 7.6 %), 0.62 % for EPA (IR; 0.47 % - 0.81 %) and 3.5 % for DHA (IR; 2.8 % - 4.3%). For mercury the distribution was skewed and the median blood level was 3.1 η mol/L (IR; 1.5 η mol/l–6.1 η mol/l). Some characteristics (table 1) differed significantly among those who remained cognitively normal during follow-up when compared to those who developed dementia. Age at the moment of providing blood was significantly higher among dementia cases, mean number of years of education was smaller, and the proportion of carriers of APOE ϵ 4 was higher. The median level of total n-3 PUFAs, EPA and DHA did not differ significantly between groups; however, incident cases of dementia had a significantly lower median blood level of mercury.

Compared to the lowest quartile, there were no significant associations between higher quartiles of total n-3 PUFAs, EPA or DHA and incident dementia (table 2) or AD (table 3) in models adjusted for sex and education (models 1). Further adjustment for total blood

mercury level did not change these results (models 2), nor did adjustment for other possible confounders, including APOE ϵ 4 status (models 3).

Modification of hazard ratios of dementia or AD by APOE ϵ 4 was not significant for the interactions between n-3 PUFAs, EPA or DHA and APOE ϵ 4 status, in models adjusted for sex and education (p values of interaction terms varying from 0.30 to 0.56). In the subgroup of carriers of APOE ϵ 4, hazard ratios for dementia were 0.65 (95% confidence interval (CI); 0.26 to 1.67) for DHA and 0.58 (95% CI; 0.19-1.76) for EPA among those in the highest quartile of blood levels, when compared to those in the lowest quartile (table 4). Hazard ratios for AD in this sub-group were 0.56 (95% CI; 0.16 to 2.04) for DHA and 0.50 (95% CI; 0.11-2.17) for EPA among those in the highest quartile of blood levels when compared to those in the lowest quartile (table 5). Finally, there was no significant modification of risk of dementia or AD associated with n-3 PUFAs, DHA or EPA level by sex, in models adjusted for education, or by mercury, in models adjusted for sex and education.

4. Discussion

These analyses from CSHA did not find evidence for a reduced risk of dementia or AD among subjects with higher blood levels of total n-3 PUFAs, DHA or EPA after adjustment for mercury blood levels and other confounders, notably APOE ϵ 4. Subgroup analyses according to APOE ϵ 4 did not find any significant associations.

Several cross-sectional analyses on plasma or serum levels of n-3 PUFAs and dementia found that cases had lower levels of DHA, EPA or total n-3 PUFAs than controls (Conquer, Tierney et al. 2000; Tully, Roche et al. 2003; Cherubini, Andres-Lacueva et al. 2007) while one cross-sectional study did not confirm this finding.(Manzato, Roselli della Rovere et al. 2003) However, associations found in case-control studies always bear the possibility of reflecting a non-causal relationship.

Few prospective studies examined the link between n-3 fatty acid blood levels and dementia or cognitive decline. The EVA cohort study found that among 246 subjects, after a follow-up of four years, higher proportions of n-3 PUFA levels in erythrocyte membranes at baseline were associated with a lower risk of cognitive decline of at least two points on the Mini Mental State Examination. The study observed that an increase of one standard

deviation of the n-3 PUFA level was associated with a significantly decreased risk of cognitive decline (odds ratio: 0.59 (95% CI; 0.38, 0.93)).(Heude, Ducimetiere et al. 2003) Results from a sub sample of 899 women and men from the Framingham Heart Study showed that compared to the lowest quartile, the highest quartile of plasma phosphatidylcholine DHA content was associated with a decreased risk (RR=0.52, 95% CI 0.26-1.04) of incident all-cause dementia.(Schaefer, Bongard et al. 2006) Among 2,251 middle-aged and older subjects in the Arteriosclerosis Risk in Communities Study, high levels of EPA and DHA in plasma phospholipid and cholesteryl ester fractions reduced the risk of decline in verbal fluency, but not that of global cognitive decline.(Beydoun, Kaufman et al. 2007) Reviews on the relationship between n-3 PUFAs and dementia conclude that while evidence from biological and observational studies suggests a protective effect of n-3 PUFAs, especially DHA, against dementia, this evidence is too limited to draw strong conclusions(Luchsinger and Mayeux 2004; Issa, Mojica et al. 2006; Lim, Gammack et al. 2006) and that caution is still recommended.(Cunnane, Plourde et al. 2007)

In a first exploratory analysis, we previously reported higher n-3 PUFA concentrations among subjects who developed dementia five years later. These results were observed in a small sub sample of subjects who participated in the first two phases of CSHA, and where fatty acids were determined in total plasma phospholipids.(Laurin, Verreault et al. 2003) The longer follow-up period provided by the final phase of CSHA, allowed us to re-examine this hypothesis with increased power. In addition, n-3 PUFAs were analysed in erythrocyte membranes whose fatty acid content is considered a medium-term objective indicator of habitual dietary fatty acid intake.(Katan, Deslypere et al. 1997) Dietary intake of n-3 PUFAs persists in erythrocytes for four to eight weeks, whereas plasma levels only reflect consumption during the last seven to 14 days.(Harris and Von Schacky 2004) Since a protective effect of n-3 PUFAs against dementia may be related to long-term dietary patterns, assessment in erythrocytes limits misclassification of long-term exposure to dietary n-3 PUFAs.

We were also able to adjust our results for concurrent presence of mercury and found no detrimental effects. A recent review on major health outcomes among adults concluded that, based on both the strength of the evidence and the potential magnitudes of effect, the benefits of fish intake exceed the potential risks from contaminants like

mercury.(Mozaffarian and Rimm 2006) In the Avon Longitudinal Study of Parents and Children, researchers also concluded that reported risks from losing the benefits of seafood consumption may exceed the risk of exposure to trace amounts of neurotoxins.(Hibbeln, Davis et al. 2007)

We finally conducted sub-group analyses according to APOE ϵ 4 status and noted decreased, although non-significant hazard ratios for dementia or AD associated with high levels of EPA and DHA among carriers of APOE ϵ 4. One previous study found stronger benefits of dietary n-3 PUFAs among those without APOE ϵ 4.(Huang, Zandi et al. 2005) However, in another study an increased risk of dementia was associated with high intake of saturated fat among APOE ϵ 4 carriers, suggesting that these subjects may be more susceptible to the nature of dietary fatty acids than non carriers.(Laitinen, Ngandu et al. 2006)

Some limitations affect this study. First, analyses were restricted to 664 out of 8,623 eligible subjects. However, the study sample did not differ significantly from the sample of those excluded from the study regarding age at the beginning of CSHA or the proportion of women. The difference in years of education, although significant, was half a year. Second, the presence of a selection bias cannot be ruled out, since subjects excluded from the study, because they were lost to follow-up, may be at higher risk of dementia. To verify this, we compared the n-3 PUFA and mercury blood levels of cognitively normal subjects for whom a sample had been collected at phase 1 of CSHA but who were excluded because they died before follow-up (n=65), with those of the 664 study subjects. At the time of blood sampling the 65 subjects were significantly older (three years) than the study subjects, but there were no differences regarding median levels of n-3 PUFAs, DHA, EPA and mercury, nor years of education and proportion of women. Selection bias thus seems unlikely to explain the observed absence of association, although it cannot be ruled out completely.

Several studies on diet and cognition have shown evidence that fish consumption or a Mediterranean style diet may protect against dementia, AD or cognitive decline.(Scarmeas, Stern et al. 2006; Scarmeas, Stern et al. 2006; van Gelder, Tijhuis et al. 2007) In a sample of 815 participants in the Chicago Health and Aging Project, after a mean follow-up of 3.9 years, the risk of incident AD was significantly decreased by 60% among those who ate

fish at least once a week, when compared with those who rarely or never ate fish.(Morris, Evans et al. 2003) However, the Rotterdam Study did not find such evidence(Engelhart, Geerlings et al. 2002) and in another study the benefit was limited to those without APOE ϵ 4.(Huang, Zandi et al. 2005) Such studies support the idea that dietary patterns are more meaningful for disease risk than the intake of specific dietary substances.(Scarmeas, Stern et al. 2006) A European study observed that about 25% of the variation in plasma n-3 PUFA levels was explained by fish and fish-oil consumption.(Welch, Bingham et al. 2006) This could be an additional explanation why n-3 PUFA levels do not necessarily show the same associations with disease risk as fish consumption.

In conclusion, these results from CSHA, relying on a large prospective study, careful laboratory methods and adjustment for mercury, do not show evidence of a protective effect of n-3 PUFAs against dementia or AD, which may indicate that the protective effect observed by several studies is less strong or consistent than previously believed. Subjects with a specific genetic profile including APOE ϵ 4 status may react differently. Future studies of supplementation and whole diet approaches will shed new light on our understanding of the effects of fatty acids on dementia.

Acknowledgements

This research received financial support from the Fonds de Recherche en Santé du Québec (research fellowship for D.L.), the Canadian Institutes of Health Research, the Réseau Québécois de Recherche sur le Vieillissement, the Formation interdisciplinaire en Recherche Santé et Vieillessement, and the Chaire de Gériatrie of Laval University (doctoral fellowships for E.K.). The authors thank Ms. Debra Godal from the National Laboratory for Prion Diseases, Winnipeg, Manitoba, Canada, as well as Ms. Line Berthiaume from the Quebec Lipid Research Centre, CHUL Research Centre, Quebec City, Quebec, Canada, and Mr. Alain Leblanc from the Laboratory for Toxicology, Institut de santé publique de Québec, for laboratory analyses and technical support. They also thank Ms. Zohra Benounissa and Mr. Pierre-Hugues Carmichael, Centre of Excellence on Aging Research Unit, Quebec City, Quebec, Canada, for statistical support.

TABLE 1 Characteristics at study entry* among 664 participants of the Canadian Study of Health and Aging

Characteristic	Cognitively normal n=514	Incident dementia n=150	p-value
Age at study entry, mean (SD), y	80.0 (6.0)	82.5 (6.6)	<0.01
Sex, % women	58.8	66.7	0.08
Education, mean (SD), y	10.0 (4.1)	9.1 (4.0)	0.02
Carrier of APOE ε4, % yes	18.6	26.2	0.04
Body mass index, kg/m ² , mean (SD),	25.9 (4.6)	25.2 (5.2)	0.09
Regular alcohol consumption, % yes	38.6	32.1	0.17
Smoking history, % yes	47.4	48.9	0.77
Hypertension, % yes	34.5	36.7	0.63
Cardiovascular disease, % yes	31.6	33.6	0.65
Diabetes mellitus, % yes	13.2	18.4	0.11
Family history of dementia, %	30.5	28.2	0.60
Omega-3 fatty acid level, median, (IR), % of total fatty acids	6.7 (5.5-7.7)	6.5 (5.3-7.5)	0.17
DHA level, median, (IR), % of total fatty acids	3.6 (2.8-4.3)	3.4 (2.6-4.1)	0.21
EPA level, median, (IR), % of total fatty acids	0.64 (0.47-0.82)	0.59 (0.45-0.77)	0.07
Mercury level, median, (IR) ηmol/l	3.6 (1.8-6.5)	2.5 (1.1-5.0)	<0.01

* Study entry was CSHA-1, in 1991/1992, or CSHA-2, in 1996/1997, depending on the moment of blood sampling for the subject.

SD, standard deviation; IR, interquartile range; DHA, Docosahexaenoic acid; EPA, Eicosapentaenoic acid

TABLE 2 Hazard ratios (HR) for the association between n-3 PUFAs and dementia (n = 664)

N-3 PUFAs	N	Model 1*		Model 2*		Model 3*	
% by weight of total fatty acids	Cases/censored	HR	95% CI	HR	95% CI	HR	95% CI
Total n-3 PUFAs							
1 st quartile	38/128	1.00	Referent	1.00	Referent	1.00	Referent
2 nd quartile	45/121	1.33	0.86-2.06	1.32	0.85-2.04	1.34	0.86-2.10
3 rd quartile	33/133	0.96	0.60-1.53	1.06	0.65-1.71	1.02	0.63-1.66
4 th quartile	34/132	1.00	0.63-1.60	1.22	0.74-1.99	1.30	0.79-2.16
DHA†							
1st quartile	45/121	1.00	Referent	1.00	Referent	1.00	Referent
2nd quartile	38/128	0.87	0.57-1.35	0.88	0.57-1.36	0.90	0.58-1.41
3rd quartile	34/132	0.83	0.53-1.30	0.93	0.59-1.48	0.89	0.56-1.43
4th quartile	33/133	0.78	0.49-1.22	0.96	0.59-1.56	1.03	0.63-1.68

TABLE 2 Hazard ratios (HR) for the association between n-3 PUFAs and dementia (n = 664)

N-3 PUFAs	N	Model 1*		Model 2*		Model 3*	
		HR	95% CI	HR	95% CI	HR	95% CI
% by weight of total fatty acids							
EPA‡							
1st quartile	41/125	1.00	Referent	1.00	Referent	1.00	Referent
2nd quartile	45/121	1.27	0.83-1.95	1.30	0.84-2.00	1.34	0.86-2.10
3rd quartile	30/136	0.84	0.52-1.35	0.97	0.60-1.57	1.03	0.63-1.70
4th quartile	34/132	0.95	0.60-1.51	1.16	0.72-1.87	1.20	0.73-1.98

* Model 1 is adjusted for sex and education, model 2 is adjusted for sex, education and mercury, and model 3 is adjusted for all confounders, i.e. sex, education, mercury, APOE ε4, BMI, regular alcohol, smoking, family history of dementia, hypertension, diabetes mellitus and cardiovascular disease. † DHA: Docosahexaenoic acid; ‡EPA Eicosapentaenoic acid.

TABLE 3 Hazard ratios (HR) for the association between n-3 PUFAs and Alzheimer's disease (n = 620)

N-3PUFAs	N	Model 1*		Model 2*		Model 3*	
		Cases/censored	HR	95% CI	HR	95% CI	HR
Total n-3 PUFAs							
1 st quartile	25/128	1.00	Referent	1.00	Referent	1.00	Referent
2 nd quartile	31/121	1.45	0.85-2.46	1.43	0.84-2.43	1.40	0.81-2.42
3 rd quartile	24/133	1.06	0.60-1.86	1.23	0.69-2.19	1.09	0.61-1.95
4 th quartile	26/132	1.16	0.66-2.02	1.50	0.83-2.70	1.49	0.82-2.69
DHA†							
1st quartile	31/121	1.00	Referent	1.00	Referent	1.00	Referent
2nd quartile	27/128	0.87	0.52-1.47	0.87	0.52-1.47	0.85	0.50-1.45
3rd quartile	24/132	0.84	0.49-1.43	0.99	0.57-1.73	0.92	0.52-1.61
4th quartile	24/133	0.79	0.46-1.36	1.05	0.59-1.86	1.06	0.60-1.89

TABLE 3 Hazard ratios (HR) for the association between n-3 PUFAs and Alzheimer's disease (n = 620)

N-3PUFAs	N	Model 1*		Model 2*		Model 3*	
		HR	95% CI	HR	95% CI	HR	95% CI
% of total fatty acids	Cases/censored						
EPA‡							
1st quartile	28/125	1.00	Referent	1.00	Referent	1.00	Referent
2nd quartile	31/121	1.30	0.78-2.18	1.36	0.81-2.30	1.22	0.71-2.08
3rd quartile	24/136	0.96	0.56-1.68	1.18	0.67-2.07	1.10	0.63-1.95
4th quartile	23/132	0.96	0.55-1.68	1.25	0.70-2.24	1.15	0.63-2.10

*Model 1 is adjusted for sex and education, model 2 is adjusted for sex, education and mercury, and model 3 is adjusted for all confounders, i.e. sex, education, mercury, APOE ε4, BMI, regular alcohol, smoking, family history of dementia, hypertension, diabetes mellitus and cardiovascular disease.

† DHA: Docosahexaenoic acid; ‡EPA: Eicosapentaenoic acid

TABLE 4 Hazard ratios for the association between n-3 PUFAs and dementia according to APOE ϵ 4 status (n = 664)

N-3 PUFAs	Non carrier of APOE ϵ 4 (n= 530)			Carrier of APOE ϵ 4 (n= 134)		
	Cases/ censored	HR*	95% CI	Cases/censored	HR	95% CI
Total n-3 PUFAs						
1 st quartile	27/109	1.00	Referent	11/19	1.00	Referent
2 nd quartile	35/98	1.59	0.96-2.65	10/23	0.63	0.26-1.55
3 rd quartile	24/110	1.15	0.66-2.02	9/23	0.74	0.28-1.92
4 th quartile	25/102	1.45	0.82-2.58	9/30	0.66	0.25-1.76
DHA [†]						
1st quartile	31/103	1.00	Referent	14/18	1.00	Referent
2nd quartile	30/105	1.04	0.62-1.72	8/23	0.46	0.19-1.13
3rd quartile	26/104	1.12	0.65-1.91	8/28	0.45	0.17-1.21
4th quartile	24/107	1.10	0.62-1.94	9/26	0.65	0.26-1.67

TABLE 4 Hazard ratios for the association between n-3 PUFAs and dementia according to APOE ϵ 4 status (n = 664)

N-3 PUFAs	Non carrier of APOE ϵ 4 (n= 530)			Carrier of APOE ϵ 4 (n= 134)		
	Cases/ censored	HR*	95% CI	Cases/censored	HR	95% CI
EPA‡						
1st quartile	29/104	1.00	Referent	12/21	1.00	Referent
2 nd quartile	31/93	1.49	0.89-2.48	14/28	0.79	0.35-1.79
3 rd quartile	23/112	1.04	0.60-1.83	7/24	0.55	0.20-1.51
4 th quartile	28/110	1.36	0.79-2.34	6/22	0.58	0.19-1.76

* Hazard ratios are adjusted for sex, education and mercury;

† DHA: docosahexaenoic acid; ‡ EPA: eicosapentaenoic acid.

TABLE 5 Hazard ratios for the association between n-3 PUFAs and AD according to APOE ϵ 4 status (n = 620)

N-3 PUFAs	Non carrier of APOE ϵ 4 (n= 497)			Carrier of APOE ϵ 4 (n= 123)		
	Cases/ censored	HR*	95% CI	Cases/censored	HR	95% CI
Total n-3 PUFAs						
1 st quartile	18/109	1.00	Referent	7/19	1.00	Referent
2 nd quartile	22/98	1.57	0.84-2.95	9/23	0.79	0.28-2.22
3 rd quartile	17/110	1.21	0.62-2.36	7/23	0.97	0.29-3.16
4 th quartile	21/102	1.75	0.90-3.42	5/30	0.77	0.21-2.75
DHA†						
1st quartile	21/103	1.00	Referent	10/18	1.00	Referent
2nd quartile	20/105	0.98	0.53-1.82	7/23	0.52	0.19-1.43
3rd quartile	17/104	1.05	0.55-2.01	7/28	0.62	0.19-1.99
4th quartile	20/107	1.24	0.65-2.40	4/26	0.56	0.16-2.04

TABLE 5 Hazard ratios for the association between n-3 PUFAs and AD according to APOE ϵ 4 status (n = 620)

N-3 PUFAs	Non carrier of APOE ϵ 4 (n= 497)			Carrier of APOE ϵ 4 (n= 123)		
	Cases/ censored	HR*	95% CI	Cases/censored	HR	95% CI
EPA‡						
1st quartile	19/104	1.00	Referent	9/21	1.00	Referent
2nd quartile	20/93	1.50	0.80-2.84	11/28	0.76	0.29-2.01
3rd quartile	19/112	1.28	0.67-2.45	5/24	0.52	0.15-1.81
4th quartile	20/110	1.48	0.77-2.85	3/22	0.50	0.11-2.17

* Hazard ratios adjusted for sex, education and mercury.

† DHA, docosahexaenoic acid; ‡ EPA, eicosapentaenoic acid.

References:

- American Psychiatric Association (1987). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3rd ed. revised. Washington, DC, American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association (1994). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed. Washington, DC, American Psychiatric Association.
- Beydoun, M. A., J. S. Kaufman, et al. (2007). "Plasma n-3 fatty acids and the risk of cognitive decline in older adults: the Atherosclerosis Risk in Communities Study." Am J Clin Nutr **85**(4): 1103-11.
- Boston, P. F., A. Bennett, et al. (2004). "Ethyl-EPA in Alzheimer's disease--a pilot study." Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids **71**(5): 341-6.
- Calon, F. and G. Cole (2007). "Neuroprotective action of omega-3 polyunsaturated fatty acids against neurodegenerative diseases: Evidence from animal studies." Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids **77**(5-6): 287-293.
- Canadian Study of Health and Aging Working Group (1994). "Canadian Study of Health and Aging: study methods and prevalence of dementia." Can Med Assoc J **150**(6): 899-913.
- Cherubini, A., C. Andres-Lacueva, et al. (2007). "Low plasma N-3 fatty acids and dementia in older persons: the InCHIANTI study." J Gerontol A Biol Sci Med Sci **62**(10): 1120-6.
- Commenges, D., L. Letenneur, et al. (1998). "Modelling age-specific risk: Application to dementia." Stat Med **17**: 1973-1988.
- Conquer, J., M. Tierney, et al. (2000). "Fatty acid analysis of blood plasma of patients with Alzheimer's disease, other types of dementia, and cognitive impairment." Lipids **35**(12): 1305-1312.
- Cunnane, S., M. Plourde, et al. (2007). "Linking low docosahexaenoic acid intake to Alzheimer's disease: caution recommended." Oléagineux, Corps Gras et Lipides **14**(3): 177-181.
- Engelhart, M. J., M. I. Geerlings, et al. (2002). "Diet and risk of dementia: Does fat matter?: The Rotterdam Study." Neurology **59**(12): 1915-21.
- Freund-Levi, Y., M. Eriksdotter-Jonhagen, et al. (2006). "Omega-3 fatty acid treatment in 174 patients with mild to moderate Alzheimer disease: OmegAD study: a randomized double-blind trial." Arch Neurol **63**(10): 1402-8.
- Gillette Guyonnet, S., G. Abellan Van Kan, et al. (2007). "IANA task force on nutrition and cognitive decline with aging." J Nutr Health Aging **11**(2): 132-52.
- Harnly, M., S. Seidel, et al. (1997). "Biological monitoring for mercury within a community with soil and fish contamination." Environ Health Perspect **105**(4): 424-9.
- Harris, W. S. and C. Von Schacky (2004). "The Omega-3 Index: a new risk factor for death from coronary heart disease?" Prev Med **39**(1): 212-20.

- Heude, B., P. Ducimetiere, et al. (2003). "Cognitive decline and fatty acid composition of erythrocyte membranes--The EVA Study." Am J Clin Nut 77(4): 803-808.
- Hibbeln, J. R., J. M. Davis, et al. (2007). "Maternal seafood consumption in pregnancy and neurodevelopmental outcomes in childhood (ALSPAC study): an observational cohort study." Lancet 369(9561): 578-85.
- Huang, T. L., P. P. Zandi, et al. (2005). "Benefits of fatty fish on dementia risk are stronger for those without APOE epsilon4." Neurology 65(9): 1409-14.
- Issa, A. M., W. A. Mojica, et al. (2006). "The efficacy of omega-3 fatty acids on cognitive function in aging and dementia: a systematic review." Dement Geriatr Cogn Disord 21(2): 88-96.
- Katan, M. B., J. P. Deslypere, et al. (1997). "Kinetics of the incorporation of dietary fatty acids into serum cholesteryl esters, erythrocyte membranes, and adipose tissue: an 18-month controlled study." J Lipid Res 38(10): 2012-22.
- Kotani, S., E. Sakaguchi, et al. (2006). "Dietary supplementation of arachidonic and docosahexaenoic acids improves cognitive dysfunction." Neurosci Res 56(2): 159-64.
- Laitinen, M. H., T. Ngandu, et al. (2006). "Fat intake at midlife and risk of dementia and Alzheimer's disease: a population-based study." Dement Geriatr Cogn Disord 22(1): 99-107.
- Laurin, D., R. Verreault, et al. (2003). "Omega-3 fatty acids and risk of cognitive impairment and dementia." J Alzheimers Dis 5(4): 315-22.
- Lepage, G. and C. C. Roy (1986). "Direct transesterification of all classes of lipids in a one-step reaction." J Lipid Res 27(1): 114-20.
- Lim, W. S., J. K. Gammack, et al. (2006). "Omega 3 fatty acid for the prevention of dementia." Cochrane Database Syst Rev(1): CD005379.
- Lindsay, J., E. Sykes, et al. (2004). "More than the epidemiology of Alzheimer's disease: contributions of the Canadian Study of Health and Aging." Can J Psychiatry 49(2): 83-91.
- Luchsinger, J. A. and R. Mayeux (2004). "Dietary factors and Alzheimer's disease." Lancet Neurol 3(10): 579-87.
- Manzato, E., G. Roselli della Rovere, et al. (2003). "Cognitive functions are not affected by dietary fatty acids in elderly subjects in the Pro.V.A. study population." Aging Clin Exp Res 15(1): 83-6.
- McKhann, G., D. Drachman, et al. (1984). "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 34(7): 939-44.
- McLeod, D., B. Arnott, et al. (1998). "A comparison of two methods for routine, accurate determination of apolipoprotein E genotypes." Alzheimer's Reports 1: 211-215.

- Morris, M., D. Evans, et al. (2003). "Consumption of fish and n-3 fatty acids and risk of incident Alzheimer disease." Arch Neurol **60**(7): 940-946.
- Mozaffarian, D. and E. B. Rimm (2006). "Fish intake, contaminants, and human health: evaluating the risks and the benefits." JAMA **296**(15): 1885-99.
- Scarmeas, N., Y. Stern, et al. (2006). "Mediterranean diet, Alzheimer disease, and vascular mediation." Arch Neurol **63**(12): 1709-17.
- Scarmeas, N., Y. Stern, et al. (2006). "Mediterranean diet and risk for Alzheimer's disease." Ann Neurol **59**(6): 912-21.
- Schaefer, E. J., V. Bongard, et al. (2006). "Plasma phosphatidylcholine docosahexaenoic acid content and risk of dementia and Alzheimer disease: the Framingham Heart Study." Arch Neurol **63**(11): 1545-50.
- Shaikh, N. A. and E. Downar (1981). "Time course of changes in porcine myocardial phospholipid levels during ischemia. A reassessment of the lysolipid hypothesis." Circ Res **49**(2): 316-25.
- Teng, E. L. and H. C. Chui (1987). "The Modified Mini-Mental State (3MS) examination." J Clin Psychiatry **48**(8): 314-8.
- Tully, A. M., H. M. Roche, et al. (2003). "Low serum cholesteryl ester-docosahexaenoic acid levels in Alzheimer's disease: a case-control study." Br J Nutr **89**(4): 483-9.
- van Gelder, B. M., M. Tijhuis, et al. (2007). "Fish consumption, n-3 fatty acids, and subsequent 5-y cognitive decline in elderly men: the Zutphen Elderly Study." Am J Clin Nutr **85**(4): 1142-7.
- Welch, A. A., S. A. Bingham, et al. (2006). "Dietary fish intake and plasma phospholipid n-3 polyunsaturated fatty acid concentrations in men and women in the European Prospective Investigation into Cancer-Norfolk United Kingdom cohort." Am J Clin Nutr **84**(6): 1330-9.
- Whalley, L. J., I. J. Deary, et al. (2008). "n-3 Fatty acid erythrocyte membrane content, APOE ϵ 4, and cognitive variation: an observational follow-up study in late adulthood." Am J Clin Nutr **87**(2): 449-54.
- Youdim, K. A., A. Martin, et al. (2000). "Essential fatty acids and the brain: possible health implications." Int J Dev Neurosci **18**(4-5): 383-99.

CHAPITRE VI

Blood mercury level and risk of dementia: The Canadian Study of Health and Aging

Edeltraut Kröger^{1,2}, René Verreault^{1,2}, Pierre Ayotte^{2,3}, Éric Dewailly^{2,3}, Joan Lindsay⁴,
Danielle Laurin^{1,5}

1. Centre of Excellence on Aging Research Unit, CHA Research Centre, Quebec City, Quebec, Canada
2. Laval University, Faculty of Medicine, Quebec City, Quebec, Canada
3. Institut National de Santé Publique de Québec, Quebec City, Quebec, Canada
4. Department of Epidemiology and Community Medicine, University of Ottawa, Ottawa, Ontario, Canada
5. Laval University, Faculty of Pharmacy, Quebec City, Quebec, Canada

Corresponding author (address for reprints):

Dr. Danielle Laurin

Centre of Excellence on Aging Research Unit, CHA Research Centre

Hôpital du Saint-Sacrement, Local L2-30

1050, Chemin Sainte-Foy

Québec (QC) G1S 4L8

Tel: 418 682-7511 extension 4832; FAX 418 682-7998

e-mail: Danielle.Laurin@pha.ulaval.ca

Running head: mercury and dementia

Résumé

Les auteurs ont évalué l'association entre le niveau sanguin de mercure et l'incidence de démence ou de maladie d'Alzheimer (MA) à l'intérieur de l'Étude sur la santé et le vieillissement du Canada (ÉSVC), en tenant compte des acides gras polyinsaturés oméga-3 (AGP n-3), de l'allèle $\epsilon 4$ de l'apolipoprotéine E (APOE $\epsilon 4$) et d'autres facteurs de confusion. L'ÉSVC est une étude de population effectuée de 1991 à 2002 sur un échantillon représentatif de personnes âgées de 65 ans et plus. Après un suivi moyen de 4,8 ans il y avait 150 cas incidents de démence, incluant 106 cas de MA, parmi les 669 sujets qui avaient donné des échantillons de sang à la phase 1, en 1991 à 1992, ou à la phase 2, en 1996 – 1997, de l'ÉSVC. Le niveau sanguin médian de mercure était de 3,2 $\eta\text{mol/L}$ (écart interquartile, 1.5 – 6.1 $\eta\text{mol/L}$), ce qui est au-dessous les valeurs de référence de toxicité. Les niveaux sanguins de mercure n'étaient pas associés à un risque augmenté de démence. Au contraire, dans des modèles de régression de Cox avec l'âge comme échelle de temps et en ajustant pour les AGP n-3, le statu d'APOE $\epsilon 4$ et autres facteurs de confusion, le quartile supérieur du niveau sanguin de mercure de cet échantillon était associé à un risque réduit de démence (rapport de risque de 0.54 (intervalle de confiance à 95%: 0.34, 0.86)). Il y avait une réduction du risque similaire pour la MA. Ces résultats ne montrent pas de preuve pour des effets néfastes de niveaux élevés de mercure sur la démence.

Abstract

The authors evaluated the association of blood mercury level with the incidence of dementia or Alzheimer's disease (AD) in the Canadian Study of Health and Aging (CSHA) while adjusting for omega-3 polyunsaturated fatty acids (n-3 PUFAs), apolipoprotein E ϵ 4 allele (APOE ϵ 4) and other confounders. CSHA is a population study of a representative sample of persons aged 65 years or older carried out from 1991 to 2002. After a mean follow-up of 4.8 years there were 150 cases of incident dementia, including 106 cases of Alzheimer's disease (AD), among 669 subjects who had provided blood samples in CSHA-1 (1991-1992) or CSHA-2 (1996-1997). Median blood mercury level was 3.2 η mol/L (interquartile range, 1.5 – 6.1 η mol/L), below reference values for toxicity. Blood mercury levels were not associated with an increased risk of dementia. In contrast, in Cox regression models with age as the time scale and adjustment for n-3 PUFAs, APOE ϵ 4 status and other confounders, mercury blood level in the highest quartile of this sample was associated with a reduced risk of dementia (hazard ratio of 0.54 (95% confidence interval: 0.34, 0.86)). Risk reductions were similar for AD. These results do not provide evidence for an adverse effect or higher mercury levels on the risk of dementia.

MeSH headings: Alzheimer disease, dementia, metals, mercury, omega-3 fatty acids

Experimental studies in animals and research in humans have established that high levels of methylmercury are neurotoxic and that the developing brain is especially susceptible to mercury toxicity.¹ However, studies on neurological effects of mercury exposure among fish-eating populations are not consistent. Longitudinal studies have demonstrated detrimental effects of prenatal exposure to methylmercury from traditional diet in preschool Inuit children² or children from the Faroe Islands,³ but not in children on the Seychelles.⁴ Research on neuronal cells has also suggested that exposure to mercury may be involved in the pathophysiological mechanisms of neurodegenerative disease including Alzheimer's disease (AD).^{5, 6} Some epidemiological studies have examined the association between mercury blood level, cognitive function, dementia and AD. In a case-control study, higher plasma mercury levels were found in AD cases when compared to healthy controls⁷ and another cross-sectional study concluded that exposure to methylmercury may be associated with deficits in adult neurocognitive function.⁸ In a cross-sectional analysis of baseline data from the Baltimore Memory Study increased mercury blood level was associated with worse performance on a test of visual memory, but better performance on a test of manual dexterity.⁹ The authors concluded that there was no strong evidence that mercury levels were associated with neurobehavioral performances among people aged between 50 and 70 years. Studies have shown that fish consumption may protect against dementia and AD, partly because fish is a source of omega-3 polyunsaturated fatty acids (n-3 PUFAs)¹⁰ However, because of contamination of fish with methylmercury^{11, 12} in North American populations fish consumption largely predicts mercury blood level.^{13, 14} When comparing blood levels with concentrations in the cerebrum, a significant correlation has been found between mercury in blood and its exposure to the brain, on a group basis.¹⁵ Fish consumption may therefore put persons at an increased risk of AD and dementia, and related recommendations hold mixed messages about the benefits and risks of fish.^{16, 17} To our knowledge, there are no results from longitudinal studies on the association between blood mercury levels and risk of dementia or AD. Using data and blood of a sample of subjects from the Canadian Study of Health and Aging (CSHA), we evaluated the association between blood mercury level and incident dementia or AD, taking into account potentially important confounders, including n-3 PUFAs, apolipoprotein E e4 (APOE e4), and education. Such a strategy follows recommendations to assess both beneficial and

detrimental effects of seafood intake at the same time in order to attempt to separate their impacts on health outcomes.¹⁸

MATERIALS AND METHODS

2.1. Study population

CSHA is a large, longitudinal study of dementia in older Canadians and study methods have been described in detail elsewhere.^{19, 20} Briefly, representative samples of people aged 65 and over living in the community or in institutions were drawn from 36 urban and surrounding rural areas in all Canadian provinces in 1991, resulting in 10,263 participants (CSHA-1). Information on socio-demographic characteristics, life-style and other risk factors was collected at baseline in dementia-free subjects using a self-administered questionnaire, but very little nutritional information was collected. The standardized clinical exam comprised a two-stage extensive diagnostic process. First, screening for dementia was performed with the Modified Mini-Mental State examination (3MS)²¹⁻²³ using a high cut-off point of 78 to increase sensitivity.¹⁹ All subjects who scored below this cut-off and a random sample of subjects who scored above, were invited to a standardized medical evaluation and, if the 3MS score was above 49, to a neuropsychological evaluation, which were both used to diagnose dementia independently by the physician, neuropsychologist and nurse, according to criteria of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Revised Third Edition (DSM-III-R)²⁴, before a consensus diagnosis was reached. The diagnosis of AD followed criteria of the National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke - AD and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA).²⁵

All subjects evaluated in CSHA-1 were contacted again in 1996/1997 (CSHA-2) and 2001/2002 (CSHA-3). Subjects who agreed to participate in the follow-ups were re-evaluated. The same two-stage diagnostic process as in CSHA-1 was used, except for an addition of diagnostic criteria of dementia and AD, which were based on the fourth edition of the DSM,²⁶ and an increased cut-off of 90 for the screening with the 3MS in CSHA-3, to include screening for people with cognitive impairment no dementia.

Clinically assessed subjects were invited to provide blood samples at each phase of CSHA. Participation was optional in CSHA-1; nine of the 18 research centres agreed to take part

and a sub-sample of those clinically assessed participated. In CSHA-2, all individuals who were clinically assessed, with the exception of those who had already provided blood in CSHA-1, were asked to provide blood samples and all research centres participated. Blood samples were batched and shipped according to a standardized protocol under the supervision of one of the investigators (JL). Whole blood was separated from plasma by centrifugation and stored in liquid nitrogen. The three phases of CSHA received approval from institutional ethics committees in all participating centres; subjects and/or family representatives gave written consent for participation in each component of each phase.

Study sample

Among 10,263 subjects at the beginning of CSHA, there were 1,132 prevalent cases of dementia and 500 subjects who refused the clinical evaluation despite a positive screening, leaving 8,631 subjects eligible for follow-up. Among these, 1,489 subjects provided blood samples in either CSHA-1 or CSHA-2. Of these, 102 subjects died and 686 were lost to follow-up, leaving 701 subjects for laboratory analyses. Among these, no whole blood had been stored for 31 subjects and for one subject no mercury analysis could be performed for laboratory reasons, leaving 669 subjects for statistical analyses. Study entry was defined as the moment of providing blood, i.e. CSHA-1 for 106 subjects and CSHA-2 for 563 subjects.

Laboratory analyses

Frozen ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) whole blood samples were analyzed at the laboratory of the Centre de Toxicologie du Québec, Quebec City, Canada. Total blood mercury (organic and inorganic) was assessed in the hydrolysed whole blood without the erythrocyte membranes, using inductively coupled plasma-mass spectrometry, after simple dilution in appropriate diluents, according to a method developed by the laboratory. Results for total mercury were expressed as $\eta\text{mol/L}$ and corrected for a 10% dilution with dimethylsulfoxide, added for storage purposes. The detection limit was 0.49 $\eta\text{mol/L}$ and the intra-assay coefficient of variation was 3.6 %. The accuracy and quality of this laboratory method is checked regularly by participation in several inter-laboratory programs, which are coordinated by the Centre de Toxicologie du Québec or by other centers.

N-3 PUFAs were analyzed at the Quebec Lipid Research Centre, CHUL Research Centre, Canada. Erythrocyte membranes were isolated by centrifugation and total lipids were extracted according to a modified Folch method and phospholipids isolated by thin layer chromatography.²⁷ Phospholipid fatty acids were then methylated²⁸ and fatty acid profiles were obtained by capillary gas chromatography using a HP5890 gas chromatograph (Hewlett Packard, Toronto, Canada) equipped with a HP-88 capillary column (100m x 0.25 mm i.d. x 0.20µm film thickness; Agilent Technologies) coupled with a flame ionization detector. Fatty acids were identified according to their retention time, using a standard mixture of 43 methylated fatty acids (Supelco Inc., Bellefonte, PA). Results were expressed as percent of total fatty acids. The detection limit was 0.1 % and the intra-assay coefficient of variation ranged from 0.87 % to 4.4 % for total omega-3 fatty acids. APOE genotype was determined by established laboratory methods.²⁹

Statistical analyses

The distribution of mercury levels was skewed. Therefore log transformation yielding an approximately normal distribution was used to treat mercury as a continuous variable. For regression analyses quartiles were used. For 44 out of the 669 subjects the mercury level was below the detection limit and we imputed the detection limit divided by $\sqrt{2}$ for these subjects, according to a conventional approach for lognormal distributions.³⁰ To explore the joint effect of blood mercury and n-3 PUFA levels, four groups were defined: those with mercury and n-3 PUFA levels above the median, those with mercury level above and n-3 PUFA level below the median, those with mercury level below and n-3 PUFA level above the median and, those with both mercury and n-3 PUFA levels below the median. Socio-demographic and other characteristics within the study sample were compared according to the development of incident dementia or not. P-values were obtained using chi-square tests for categorical and Kruskal-Wallis tests for continuous variables. The association between mercury blood level and incident dementia or AD was assessed using Cox proportional hazards regression models with age as the time-scale.³¹ Age at onset of disease was determined as the midpoint between the last follow-up without dementia and the next follow-up with dementia. Deceased or lost subjects were censored at the moment of the last follow-up. In all analyses the lowest quartile of the mercury level was the reference category. Basic models (model 1) included adjustment for sex and education in years.

Further models (model 2) were derived, adjusting additionally for continuous n-3 PUFA level, APOE ϵ 4 status, body mass index (BMI) (kg/m^2), ever smoking (yes/no), regular alcohol consumption (yes/no), history of diabetes mellitus (yes/no), hypertension (yes/no), defined as supine blood pressure above 160 mm Hg systolic or 95 mm Hg diastolic, or presence of a physician's diagnosis of hypertension, cardiovascular disease (yes/no), defined as history of stroke or cardiac infarction, and family history of dementia (yes/no). Information on these variables came from the baseline risk factor questionnaire and/or the clinical examinations at the time of blood sampling. Subgroup analyses were performed according to the presence of at least one APOE ϵ 4 allele (yes/no). Modification by APOE ϵ 4 status was tested within Cox regression models with adjustment for sex and education and the use of interaction terms. We also tested for the presence of modification by n-3 PUFA level, sex and education. Statistical analyses were performed using SAS 9.1, SAS Institute Inc., Cary, NC.

RESULTS

After a mean follow-up of 4.8 years (standard deviation (SD) : 1.6 year) there were 150 cases of incident dementia, including 106 cases of AD, in the study sample of 669 subjects. This sample was compared to those eligible but excluded ($n = 7,962$) from analyses. Both samples were similar regarding age at the beginning of CSHA (means of 75.0 and 75.5 years, respectively) and sex (proportion of women was 60.2 % in the study sample and 60.0 % among those excluded). Subjects in the study sample had slightly fewer years of education than those excluded from analyses (means of 9.8 and 10.3 years respectively, $p < 0.01$).

The median mercury blood level was 3.2 nmol/L (interquartile range (IR), 1.5 – 6.1 nmol/L) and the mean was 5.0 nmol/L (SD : 6.0 nmol/L). Some characteristics (table 1) differed significantly among those who stayed cognitively normal during follow-up when compared to those who developed dementia. Age at study entry was significantly higher among dementia cases, mean number of years of education was lower, and the proportion of carriers of APOE ϵ 4 was higher. Those who stayed cognitively normal also had significantly higher mercury blood levels. The blood mercury level correlated positively

with the blood level of total n-3 PUFAs and with the number of years of education (Pearson correlation coefficients of 0.27 and 0.13, respectively).

Table 2 shows that the hazard ratios for dementia and AD were significantly decreased among those with levels of blood mercury in the higher two quartiles, in models adjusted for sex and education and after additional adjustment for n-3 PUFA-level and other confounders. In these later models hazard ratios in the highest quartile of mercury blood level were significantly reduced by 50% for dementia and by 48% for AD. When the joint effect of mercury and n-3 PUFA levels was examined while adjusting for all confounders (table 3), those with both high levels of mercury and n-3 PUFA levels had significantly decreased hazard ratios for both dementia and AD (HR for dementia = 0.57, 95% CI 0.37-0.90 and HR for AD = 0.56, 95% CI 0.33-0.96), while those with high mercury level but low n-3 PUFA-level and those with low mercury level but high n-3 PUFA level did not have significantly reduced risk ratios.

Subgroup analyses were performed according to APOE ϵ 4 (data not shown). Risk reductions for dementia and AD among those with the highest quartile of mercury blood levels were somewhat more pronounced in the subgroup with APOE ϵ 4 than in the group without APOE ϵ 4. However, modification of the risk ratio for AD by the presence of APOE ϵ 4 was only of borderline significance ($p=0.07$) for the interaction between mercury level and APOE ϵ 4 status in models adjusted for sex and education; for dementia this interaction was not significant. There was no modification of risk of dementia or AD associated with mercury level by sex or education, whereas there was significant modification of the risk ratio for dementia and AD by total n3PUFA level as a dichotomized variable (below and above median level). The interaction with mercury level as a dichotomized variable (below and above median level) was significant in models adjusted for sex and education.

DISCUSSION

Results from this prospective analysis show that even for subjects in the highest quartile of blood mercury levels, dementia or AD risk was not increased. In contrast, subjects in this group were at a significantly decreased risk, after adjustment for total n-3 PUFAs and other confounders. No strong evidence for modification of this association by APOE ϵ 4 was observed.

Previous studies have investigated the association between adult life exposure to mercury from different sources and cognitive decline, dementia or AD. Cross-sectional studies found higher plasma mercury in AD cases when compared to healthy controls⁷ or mercury blood levels affecting cognitive abilities in correlation with the intensity of exposure³² or blood mercury levels more than twice as high in AD patients than in controls with major depression or various non psychiatric disorders.³³ A cross-sectional study of 129 men and women from a fishing community showed that hair mercury levels were associated with detectable alterations in performance on tests of fine motor speed and dexterity and concentration as well as some aspects of verbal learning and memory, suggesting that adult exposure to methylmercury may be a risk for deficits in neurocognitive function.⁸

In contrast, in some small case-control studies on AD and mercury neither mercury blood levels, urinary excretion nor brain mercury levels differed significantly between patients and controls.³⁴⁻³⁷ Three studies on the association between dental amalgam and either AD,³⁸ cognitive function in the Nun Study,³⁹ or neuropsychological functions in healthy working adults⁴⁰ did not find any association between mercury exposure and the neurological outcome. A cross-sectional population-based study on older persons reported that blood mercury levels were not associated with cognitive function as assessed by a neurological examination and the Mini-Mental State Exam.⁴¹

In the present study higher blood mercury levels are associated with decreased risk of dementia and AD, which may seem surprising. Several explanations for this observation may be possible. First, mercury levels in this sample of 669 subjects from CSHA were low when compared to values observed in other studies.^{9, 13, 41} The observed values from CSHA were, for all but nine (1.4 %) subjects, below the US Environmental Protection Agency's recommended reference dose, below which the agency considers exposures to pose no significant adverse effects on health.⁴² The low levels observed in this study may be related to low fish consumption or the fact that overall mercury concentrations in fish available for retail in Canada and the US are comparatively low.^{12, 43}

Second, fish consumption may protect against dementia or AD¹⁰ and although CSHA did not include a detailed dietary assessment, a positive correlation between mercury and n-3 PUFA blood levels was observed among the subjects of this study. This correlation is in

accordance with results observed in other studies.¹⁷ In the present study, when mercury and n-3 PUFA-levels were studied together, high levels of both biomarkers of fish consumption significantly reduced dementia and AD risk, whereas the combination of high mercury level but low n-3 PUFA level was not protective. Blood mercury levels reflect fish consumption during the last five to six months.¹³ Therefore higher blood mercury levels in this study, while staying well below recognized levels of neurotoxicity, may indicate fish consumption patterns associated with decreased risk of dementia and AD.

Third, blood mercury level was positively correlated with years of education. Research has shown that higher educational attainment is associated with a reduced risk of dementia or AD in CSHA⁴⁴ and other studies.^{45, 46} A French cohort study also found that the protective effect of fish intake against dementia and AD was partially explained by education.⁴⁷ Educational level may be indicative of several life style characteristics associated with dementia risk,⁴⁸ including physical activity⁴⁹ or occupational complexity.⁵⁰ Although the present analyses have been adjusted for the number of years of education, lifestyle and early life characteristics associated with dementia risk, for which adjustment was not possible within this study, may account for residual confounding of the observed associations.

Some limitations affect the present study. It is possible that cases of dementia have been missed because of limited sensitivity of the screening with the 3MS. Analyses were restricted to 669 out of 8,623 eligible subjects. However, the study sample did not differ significantly from the sample of those excluded from the study regarding age at the beginning of CSHA or the proportion of women. The difference in years of education, although significant, was half a year. Also, in CSHA-1 only nine out of 18 study centres participated in the blood sampling, whereas all centres participated in CSHA-2. This explains why 563 of the 669 analysed samples were provided in CSHA-2.

The presence of a selection bias cannot be ruled out, since subjects excluded from the study because they were lost to follow-up, may be at higher risk of dementia. To verify this, we compared the mercury blood levels of cognitively normal subjects for whom a sample had been collected at phase 1 of CSHA but who were excluded because they died before follow-up ($n = 67$), with those of the 669 study subjects. At the time of blood sampling the 67 subjects were significantly older (three years) than the study subjects, but there were no

significant differences regarding median levels of mercury or years of education and proportion of women. Also, the proportion of subjects having developed dementia in the study sample was not significantly different from the proportion of subjects for whom information from proxy interviews indicated development of dementia in the group of the 67 who died before follow-up.

Finally, there is a possibility that fewer participants with high mercury exposure were included in this study than represented in the population, because various detrimental health effects of mercury may shorten life expectancy. A part of the observed results might therefore be due to selective survival. Although results are adjusted for several confounders, there still remains a possibility of residual confounding by unknown factors.

The assessment of mercury blood level five years before onset of dementia may not be suitable to evaluate the association between chronic, life-long low-dose exposure to mercury from different sources, including dental amalgam, and cognitive effects.⁴¹ Assessment of blood levels has frequently been used to estimate mercury exposure, particularly from nutritional sources, because in a fish-eating population dietary intake of methylmercury is strongly correlated with mercury concentration in the brain.⁵¹ However, exposure to dental amalgam restorations may increase concentrations of inorganic brain mercury and the discrimination between mercury species may be necessary to evaluate the impact on brain mercury resulting from exposure to dental amalgam.⁵¹ Unfortunately, such discrimination was not feasible in the present study.

In conclusion, these results from CSHA, relying on a sample from a large prospective cohort, adequate laboratory methods and adjustment for n-3 PUFAs, APOE ϵ 4 status and other confounders, show that blood mercury levels were not associated with an increased risk of dementia; blood mercury levels were well below reference values for toxicity. In contrast, decreased risk of dementia and AD were observed among those with higher levels of blood mercury, which could be partly explained by protection related to higher fish consumption.

TABLE 1 **Characteristics at study entry* among 669 participants of the Canadian Study of Health and Aging**

Characteristic	Non demented n=519	Incident dementia n=150	p- value
Age at study entry, mean (SD), y	80.0 (6.1)	82.5 (6.6)	<0.01
Sex, % women	58.4	66.7	0.07
Education, mean (SD), y	10.0 (4.1)	9.0 (4.0)	<0.01
Mercury level, median (IR), η mol/L	3.5 (1.8; 6.5)	2.5 (1.1; 5.1)	<0.01
N-3 PUFA level, median (IR), % of total fatty acids	6.7 (5.5; 7.7)	6.5 (5.3; 7.4)	0.14
APOE ϵ 4 carrier, %	18.6	26.2	0.04
Body mass index, kg/m^2 , mean (SD)	25.8 (4.6)	25.2 (5.2)	0.08
Alcohol consumption, %	38.9	32.8	0.20
Smoking, %	47.4	49.6	0.66
Hypertension, %	34.4	36.0	0.71
Diabetes mellitus, %	13.0	17.7	0.15
Cardiovascular disease, %	31.5	33.6	0.63
Family history of dementia, %	30.8	27.4	0.45

* Study entry was CSHA-1, in 1991/1992, or CSHA-2, in 1996/1997, depending on the moment of blood sampling for the subject; SD, standard deviation; IR, interquartile range

TABLE 2 Hazard Ratios (HR) for the association between blood mercury level and dementia or Alzheimer's disease

Total blood mercury	N cases/censored	Model 1*		Model 2*	
		HR	95% CI	HR	95% CI
Dementia					
1 st quartile	48/103	1.00	Referent	1.00	Referent
2 nd quartile	45/138	0.71	0.47-1.08	0.74	0.49-1.14
3 rd quartile	30/135	0.54	0.34-0.86	0.53	0.33-0.85
4 th quartile	27/143	0.52	0.32-0.83	0.50	0.30-0.84
Alzheimer's disease					
1st quartile	36/103	1.00	Referent	1.00	Referent
2nd quartile	32/138	0.69	0.43-1.11	0.76	0.46-1.27
3rd quartile	17/135	0.41	0.23-0.74	0.40	0.22-0.73
4th quartile	21/143	0.54	0.31-0.94	0.53	0.30-0.95

*Model 1 is adjusted for sex and education;

Model 2 is adjusted for sex, education, n-3 PUFAs, APOE ε4, BMI, alcohol, smoking, hypertension, diabetes mellitus, cardiovascular disease and family history of dementia.

TABLE 3 Hazard Ratios (HR) for the association between above or below median blood mercury and n-3 PUFA levels and dementia or Alzheimer's disease

Total blood mercury and n-3 PUFAs	N (cases/censored)	Model 1*		Model 2	
		HR	95% CI	HR	95% CI
Dementia					
Mercury and n-3 PUFAs low†	61/146	1.00	Referent	1.00	Referent
Mercury low, n-3 PUFAs high	34/98	0.98	0.64-1.49	1.02	0.66-1.57
Mercury high, n-3 PUFAs low	22/99	0.67	0.41-1.11	0.70	0.42-1.17
Mercury and n-3 PUFAs high	32/171	0.57	0.37-0.88	0.54	0.35-0.85
Alzheimer's disease					
Mercury and n-3 PUFAs low‡	41/146	1.00	Referent	1.00	Referent
Mercury low, n-3 PUFAs high	27/98	1.12	0.69-1.83	1.10	0.66-1.81
Mercury high, n-3 PUFAs low	15/99	0.68	0.37-1.24	0.67	0.36-1.23
Mercury and n-3 PUFAs high	22/171	0.57	0.34-0.97	0.54	0.31-0.91

*Model 1 is adjusted for sex and education;

Model 2 is adjusted for sex, education, APOE ϵ 4 status, BMI, alcohol, smoking, hypertension, diabetes mellitus, cardiovascular disease and family history of dementia.

†“Low” means mercury levels equal to or below of the median of 3.2 η mol/L, and “high” means mercury levels above the median; “low” means n-3 PUFA levels equal to or below of the median of 6.45 % of total fatty acids, and “high” means n-3 PUFA levels above the median.

References:

1. Castoldi AF, Coccini T, Ceccatelli S, Manzo L. Neurotoxicity and molecular effects of methylmercury. *Brain Res Bull* 2001;55(2):197-203.
2. Saint-Amour D, Roy MS, Bastien C, et al. Alterations of visual evoked potentials in preschool Inuit children exposed to methylmercury and polychlorinated biphenyls from a marine diet. *Neurotoxicology* 2006;27(4):567-78.
3. Debes F, Budtz-Jorgensen E, Weihe P, White RF, Grandjean P. Impact of prenatal methylmercury exposure on neurobehavioral function at age 14 years. *Neurotoxicol Teratol* 2006;28(5):536-47.
4. Davidson PW, Myers GJ, Cox C, et al. Methylmercury and neurodevelopment: longitudinal analysis of the Seychelles child development cohort. *Neurotoxicol Teratol* 2006;28(5):529-35.
5. Olivieri G, Brack C, Muller-Spahn F, et al. Mercury induces cell cytotoxicity and oxidative stress and increases beta-amyloid secretion and tau phosphorylation in SHSY5Y neuroblastoma cells. *J Neurochem* 2000;74(1):231-6.
6. Monnet-Tschudi F, Zurich MG, Bosch C, Corbaz A, Honegger P. Involvement of environmental mercury and lead in the etiology of neurodegenerative diseases. *Rev Environ Health* 2006;21(2):105-17.
7. Basun H, Forssell LG, Wetterberg L, Winblad B. Metals and trace elements in plasma and cerebrospinal fluid in normal aging and Alzheimer's disease. *J Neural Transm Park Dis Dement Sect* 1991;3(4):231-58.
8. Yokoo EM, Valente JG, Grattan L, Schmidt SL, Platt I, Silbergeld EK. Low level methylmercury exposure affects neuropsychological function in adults. *Environ Health* 2003;2(1):8.
9. Weil M, Bressler J, Parsons P, Bolla K, Glass T, Schwartz B. Blood mercury levels and neurobehavioral function. *JAMA* 2005;293(15):1875-82.
10. Gillette Guyonnet S, Abellan Van Kan G, Andrieu S, et al. IANA task force on nutrition and cognitive decline with aging. *J Nutr Health Aging* 2007;11(2):132-52.
11. Harnly M, Seidel S, Rojas P, et al. Biological monitoring for mercury within a community with soil and fish contamination. *Environ Health Perspect* 1997;105(4):424-9.
12. Shim SM, Lasrado JA, Dorworth LE, Santerre CR. Mercury and omega-3 fatty acids in retail fish sandwiches. *J Food Prot* 2005;68(3):633-5.
13. Latshaw MW, Glass T, Parsons P, Hidalgo J, Schwartz B. Predictors of blood mercury levels in older urban residents. *J Occup Environ Med* 2006;48(7):715-22.
14. Schober SE, Sinks TH, Jones RL, et al. Blood mercury levels in US children and women of childbearing age, 1999-2000. *JAMA* 2003;289(13):1667-74.
15. Drasch G, Wanghofer E, Roider G. Are blood, urine, hair, and muscle valid biomarkers for the internal burden of men with the heavy metals mercury, lead and cadmium? *Trace Elements and Electrolytes* 1997;14(3):116-23.

16. Morrissey MT. The good, the bad, and the ugly: weighing the risks and benefits of seafood consumption. *Nutr Health* 2006;18(2):193-7.
17. Mozaffarian D, Rimm EB. Fish intake, contaminants, and human health: evaluating the risks and the benefits. *JAMA* 2006;296(15):1885-99.
18. Budtz-Jorgensen E, Grandjean P, Weihe P. Separation of risks and benefits of seafood intake. *Environ Health Perspect* 2007;115(3):323-7.
19. Canadian Study of Health and Aging Working Group. Canadian Study of Health and Aging: study methods and prevalence of dementia. *Can Med Assoc J* 1994;150(6):899-913.
20. Lindsay J, Sykes E, McDowell I, Verreault R, Laurin D. More than the epidemiology of Alzheimer's disease: contributions of the Canadian Study of Health and Aging. *Can J Psychiatry* 2004;49(2):83-91.
21. Teng EL, Chui HC. The Modified Mini-Mental State (3MS) examination. *J Clin Psychiatry* 1987;48(8):314-8.
22. Hébert R, Bravo G, Girouard D. Validation de l'adaptation française du modified mini-mental state (3MS). *Revue de Gériatrie* 1992;17:443-50.
23. McDowell I, Kristjansson B, Hill GB, Hébert R. Community screening for dementia: the Mini Mental State Exam (MMSE) and Modified Mini-Mental State Exam (3MS) compared. *Journal of Clinical Epidemiology* 1997;50(4):377-83.
24. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 3rd ed. revised. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1987.
25. 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;34(7):939-44.
26. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.
27. Shaikh NA, Downar E. Time course of changes in porcine myocardial phospholipid levels during ischemia. A reassessment of the lysolipid hypothesis. *Circ Res* 1981;49(2):316-25.
28. Lepage G, Roy CC. Direct transesterification of all classes of lipids in a one-step reaction. *J Lipid Res* 1986;27(1):114-20.
29. McLeod D, Arnott B, Gaudreault N, Boudreau S, Sevigny P. A comparison of two methods for routine, accurate determination of apolipoprotein E genotypes. *Alzheimer's Reports* 1998;1:211-5.
30. Schisterman EF, Vexler A, Whitcomb BW, Liu A. The limitations due to exposure detection limits for regression models. *Am J Epidemiol* 2006;163(4):374-83.
31. Commenges D, Letenneur L, Joly P, Alioum A, Dartigues J. Modelling age-specific risk: Application to dementia. *Stat Med* 1998;17:1973-88.

32. Piikivi L, Hanninen H, Martelin T, Mantere P. Psychological performance and long-term exposure to mercury vapors. *Scand J Work Environ Health* 1984;10(1):35-41.
33. Hock C, Drasch G, Golombowski S, et al. Increased blood mercury levels in patients with Alzheimer's disease. *J Neural Transm* 1998;105(1):59-68.
34. Fung YK, Meade AG, Rack EP, et al. Determination of blood mercury concentrations in Alzheimer's patients. *J Toxicol Clin Toxicol* 1995;33(3):243-7.
35. Fung YK, Meade AG, Rack EP, et al. Mercury determination in nursing home patients with Alzheimer's disease. *Gen Dent* 1996;44(1):74-8.
36. Fung YK, Meade AG, Rack EP, Blotcky AJ. Brain mercury in neurodegenerative disorders. *J Toxicol Clin Toxicol* 1997;35(1):49-54.
37. Cornett CR, Markesbery WR, Ehmann WD. Imbalances of trace elements related to oxidative damage in Alzheimer's disease brain. *Neurotoxicology* 1998;19(3):339-45.
38. Saxe SR, Snowdon DA, Wekstein MW, et al. Dental amalgam and cognitive function in older women: findings from the Nun Study. *J Am Dent Assoc* 1995;126(11):1495-501.
39. Saxe SR, Wekstein MW, Kryscio RJ, et al. Alzheimer's disease, dental amalgam and mercury. *J Am Dent Assoc* 1999;130(2):191-9.
40. Factor-Litvak P, Hasselgren G, Jacobs D, et al. Mercury derived from dental amalgams and neuropsychologic function. *Environ Health Perspect* 2003;111(5):719-23.
41. Johansson N, Basun H, Winblad B, Nordberg M. Relationship between mercury concentration in blood, cognitive performance, and blood pressure, in an elderly urban population. *Biometals* 2002;15(2):189-95.
42. US Environmental Protection Agency. Mercury Study Report to congress, Volume 1: Executive Summary. Washington DC; 1997.
43. Dewailly E, Ayotte P, Lucas M, Blanchet C. Risk and benefits from consuming salmon and trout: a Canadian perspective. *Food Chem Toxicol* 2007;45(8):1343-8.
44. McDowell I, Xi G, Lindsay J, Tierney M. Mapping the connections between education and dementia. *J Clin Exp Neuropsychol* 2007;29(2):127-41.
45. Gatz M, Mortimer JA, Fratiglioni L, et al. Accounting for the relationship between low education and dementia: a twin study. *Physiol Behav* 2007;92(1-2):232-7.
46. Stern Y, Albert S, Tang MX, Tsai WY. Rate of memory decline in AD is related to education and occupation: cognitive reserve? *Neurology* 1999;53(9):1942-7.
47. Barberger-Gateau P, Letenneur L, Deschamps V, Peres K, Dartigues JF, Renaud S. Fish, meat, and risk of dementia: cohort study. *BMJ* 2002;325(7370):932-3.
48. Gatz M, Prescott CA, Pedersen NL. Lifestyle risk and delaying factors. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2006;20(3 Suppl 2):S84-8.
49. Laurin D, Verreault R, Lindsay J. Physical activity and dementia. In: Faulkner GEJ, Taylor AH, eds. Exercise, health and mental health: Emerging relationships London: Routledge; 2005:pp. 11-26.

50. Kröger, E., R. Andel, et al. Is Complexity of Work Associated with Risk of Dementia? The Canadian Study of Health and Aging. *Am J Epidemiol* 2008;167(7): 820-30.
51. Bjorkman L, Lundekvam BF, Laegreid T, et al. Mercury in human brain, blood, muscle and toenails in relation to exposure: an autopsy study. *Environ Health* 2007;6:pp. 30.

CHAPITRE VII

CONCLUSION

7.1 Problématique

Les changements démographiques dans les pays développés et en voie de développement se traduisent par une croissance marquée de la proportion des personnes âgées de plus de 65 ans, qui est particulièrement accentuée parmi les personnes de 85 ans et plus.¹ Dans cette dernière tranche d'âge, environ un tiers des personnes est affecté par la démence.^{65, 274}

La démence et ses sous-types, particulièrement la MA, sont des maladies dévastatrices entraînant une perte lente et progressive d'autonomie physique et cognitive et pour lesquelles peu de traitements efficaces existent.²⁷⁵ Elles représentent une charge souvent lourde pour les familles et l'organisation des soins de santé.³

Beaucoup d'efforts de recherche ont été déployés au cours des dernières décennies pour mieux comprendre le vieillissement du cerveau et les maladies qui l'affectent.²⁷⁶ Des connaissances plus détaillées des phénomènes à la base du vieillissement et des processus pathologiques du cerveau sont assez récentes.²⁷⁶ Le vieillissement serait accompagné de changements macroscopiques au cerveau, dont une perte de volume et de poids. Il y aurait également plusieurs altérations microscopiques, incluant une augmentation de produits terminaux de la glycation avancée, affectant les protéines, les lipides et les acides nucléiques du cerveau.²⁷⁶ D'autres changements cellulaires reliés à l'activité mitochondriale et à un dérèglement ionique du calcium pourraient être à la base d'un niveau léger de maladie cérébrovasculaire, phénomène qui a été retrouvé chez 75 % de sujets âgés dans une étude britannique.^{277, 278} Ces observations et celles des études longitudinales, y compris l'ÉSVC, ont permis de cibler des groupes de facteurs dont le potentiel de prévention semble prometteur, comme certains facteurs de risque vasculaires,^{4, 276} des caractéristiques liées à la réserve cognitive, telle que l'éducation scolaire,⁵ ou encore des facteurs nutritionnels, comme les AGP n-3 et les vitamines du groupe B.⁶ Cependant, ces hypothèses sont encore le sujet d'études intenses afin de déterminer avec plus de certitude leur rôle dans la pathogenèse de la démence et la MA, ainsi que les fenêtres temporelles d'exposition pertinentes et les caractéristiques possiblement modifiantes.^{68, 186}

L'ÉSVC est une étude de cohorte multicentrique de grande envergure entreprise pour déterminer la prévalence et l'incidence et la démence et de la MA au Canada et identifier des facteurs de risque possibles. Cette thèse de doctorat a mis à profit la banque de données et les banques de sang de l'ÉSVC afin d'investiguer certains facteurs spécifiques en lien avec des pistes de prévention prometteuses, en respectant le devis prospectif de l'étude. Les facteurs examinés sont la complexité occupationnelle, une caractéristique possiblement liée à la réserve cognitive, le niveau sanguin des AGP n-3 qui témoigne de leur apport alimentaire, et finalement le mercure, une neurotoxine contaminant le poisson, qui est également la source alimentaire principale des AGP n-3.

7.2 Bilan des travaux

La présente thèse résulte de travaux ayant permis la rédaction de trois articles scientifiques. Le premier article a montré qu'un niveau élevé de complexité occupationnelle dans l'emploi principal par rapport aux personnes et aux objets, pourrait réduire le risque de la démence et de ses sous-types, tout en tenant compte du niveau d'activité physique au travail et d'autres facteurs de confusion. Selon des analyses de sous-groupes, ces effets varieraient selon la durée d'exposition. En effet, la complexité élevée par rapport aux personnes et objets serait un facteur de protection contre la démence et la MA parmi les sujets qui y étaient exposés dans leur emploi principal pendant plus de 23 ans, tandis qu'une complexité élevée par rapport aux données augmenterait le risque de démence et de MA parmi ces sujets. Par contre, aucune dimension de la complexité occupationnelle n'était associée de façon significative à la démence ou la MA parmi les sujets ayant occupé leur emploi principal pendant 23 ans ou moins. Cet article a récemment été publié dans la revue *American Journal of Epidemiology*.²⁷⁹

Le deuxième article scientifique rapporte les résultats d'une analyse qui donne suite à des travaux antérieurs effectués sur des données de l'ÉSVC. En effet, des concentrations plus élevées d'AGP n-3 ont été rapportées parmi des sujets de l'ÉSVC qui ont développé une démence au cours du suivi. Cependant, ces résultats provenaient d'un petit sous-échantillon de sujets ayant participé aux deux premières phases de l'ÉSVC et chez qui les AGP n-3 ont été déterminés dans les phospholipides plasmatiques totaux.¹⁴ Le suivi prolongé rendu possible grâce à la troisième phase de l'ÉSVC a permis de réexaminer l'hypothèse de

l'effet protecteur des AGP n-3 avec un échantillon beaucoup plus grand, un suivi plus long et en conséquence plus de puissance statistique. De plus, les AGP n-3 ont été analysés dans les membranes des érythrocytes dont le contenu en acides gras est considéré comme un indicateur plus objectif à moyen terme de l'apport alimentaire habituel en acides gras.¹³ En effet, l'apport alimentaire en AGP n-3 persiste pendant quatre à huit semaines à l'intérieur des membranes des érythrocytes, tandis que le niveau plasmatique ne reflète que la consommation des sept à 14 derniers jours.¹⁹⁰ Selon les résultats de ces analyses, le niveau sanguin des AGP n-3 n'était pas associé au risque de démence ou de MA, ni avant, ni après l'ajustement pour la présence simultanée du mercure ou d'autres facteurs de confusion. Des analyses de sous-groupes ont permis d'observer des rapports de risque diminués pour la démence et la MA, mais non significatifs, parmi les sujets porteurs de l'allèle APOE ϵ_4 avec des niveaux élevés de DHA ou de EPA.

Enfin, le troisième article a permis d'explorer plus en profondeur l'association entre le niveau sanguin de mercure et le risque de démence et de ses sous-types. Les résultats des analyses prospectives montrent que même pour les sujets dans le quartile supérieur des concentrations sanguines de mercure, le risque de démence ou de MA n'était pas augmenté. Au contraire, les sujets avec ce niveau d'exposition avaient un risque significativement diminué après ajustement pour le niveau des AGP n-3 et les autres facteurs de confusion. Il n'y avait pas d'évidence de modification de cette association par la présence de l'allèle APOE ϵ_4 . Plusieurs raisons peuvent être avancées pour tenter d'expliquer cette association inattendue. D'abord, le niveau médian de mercure observé dans cet échantillon de l'ÉSVIC était de 3,2 nmol/l ou 0,64 µg/l, ce qui est très faible en comparaison des niveaux observés dans d'autres études.^{232, 236, 257} Ce niveau était au-dessus de la valeur de référence de toxicité de la *US Environmental Protection Agency* de 5,8 µg/l²⁸⁰ chez seulement 1,4 % des sujets de l'étude. De plus, nous avons observé que la combinaison d'un niveau élevé de mercure et d'un niveau élevé d'AGP n-3 avait un effet protecteur contre le risque de démence, mais que la combinaison d'un niveau élevé de mercure et d'un niveau bas d'AGP - 3 n'était pas protecteur. Étant donné que le niveau sanguin de mercure reflète la consommation de poisson au cours des cinq à six derniers mois,²³⁶ des niveaux plus élevés de mercure pourraient indiquer une plus forte consommation de poisson, facteur qui a déjà été associée à un risque diminué de démence.¹⁶⁷

7.3 Discussion

Les résultats présentés dans cette thèse répondent aux objectifs énumérés au chapitre 1 et supportent l'hypothèse de l'effet protecteur des caractéristiques stimulant l'activité intellectuelle. Ils ne supportent pas celle d'un effet protecteur d'un niveau sanguin élevé d'AGP n-3 et cette absence d'association n'est pas due à un biais de confusion par le mercure. Les résultats sur l'association du niveau sanguin de mercure et la démence montrent que dans cet échantillon, il n'y a pas d'effet néfaste du mercure sur le risque de la démence. Par conte, la combinaison de niveaux élevés de mercure et d'AGP n-3 était associée à un risque diminué de démence. Pris ensemble, ces deux biomarqueurs de la consommation de poisson pourraient supporter l'hypothèse qu'une diète comprenant une consommation régulière de poisson serait plus efficace qu'une substitution par un nutriment particulier.¹⁶⁷

Tous les résultats se basent sur des données provenant de l'ÉSVC, une étude de cohorte multicentrique d'un échantillon représentatif de la population canadienne âgée. Parmi les forces de l'ÉSVC, on peut mentionner des taux de réponse élevés, la standardisation des procédures de dépistage et d'évaluation clinique, la vérification rigoureuse des données saisies et autres mesures ayant assuré une bonne validité des données. Néanmoins, la méthodologie de l'ÉSVC, et par conséquent, les résultats présentés, sont affectés par certaines limites. Ces limites seront discutées en fonction des détails méthodologiques qui sont à leur origine.

Limites liées au questionnaire de facteurs de risque

Les données ayant servi à déterminer les caractéristiques occupationnelles, soit l'histoire d'emploi, ainsi que la majorité des variables d'ajustement, proviennent d'un questionnaire auto-administré de facteurs de risque. Le taux de réponse globale de 83% était très acceptable, mais certaines questions n'ont pas été répondues complètement par plusieurs sujets. Ainsi l'histoire d'emploi n'était pas analysable pour 995 des 5,037 sujets éligibles au suivi. Il pourrait y avoir un biais de sélection si la participation à l'étude était liée à la probabilité de développer la maladie et, en même temps, à l'exposition en question, soit les caractéristiques occupationnelles. Les sujets n'ayant pas complété le questionnaire étaient en moyenne plus vieux et moins scolarisés, ce qui les rendait plus à risque de démence.

L'association entre l'âge et l'éducation d'un côté et le niveau de complexité occupationnelle de l'autre est moins claire, de sorte qu'un biais de sélection ne peut être exclu complètement quoiqu'il semble peu probable.

De plus, un questionnaire auto-administré implique toujours le risque d'un biais d'information sur les caractéristiques étudiées. Compte tenu du devis prospectif de l'ÉSVC, les questionnaires étaient complétés en début d'étude par des sujets présumés sans démence, un argument en faveur d'erreurs de classification non différentielles par rapport à la maladie. Les erreurs de classification non différentielles génèrent généralement un biais vers la valeur nulle plutôt que de produire des associations faussement positives.

Limites liées au diagnostic

Les procédures diagnostiques de la démence peuvent également avoir affecté la validité de l'information recueillie. Comme d'autres études de grande envergure sur la démence,^{281, 282} l'ÉSVC a utilisé une procédure en deux étapes (dépistage et évaluation clinique) pour établir le diagnostic de démence. Si la sensibilité et la spécificité pour le diagnostic de la démence sont différentes entre les personnes exposées et celles non exposées à une certaine caractéristique, il peut y avoir une erreur de classification différentielle. Dans le contexte de l'utilisation du 3MS comme test de dépistage, suivi d'une évaluation clinique seulement pour ses sujets dépistés positifs, il se peut que des sujets dépistés négatifs aient été classifiés d'état cognitif normal à l'ÉSVC-1, malgré la présence de pertes cognitives ou d'une démence pré-clinique. Par conséquent, il est possible qu'un tel classement erroné ait affecté la validité de l'information déclarée dans le questionnaire de facteurs de risque. Cette erreur de classification pourrait amener une sur- ou une sous-estimation de l'association entre l'exposition et la maladie. Cependant, les coupures utilisées pour le 3MS à l'ÉSVC-1 sont considérées relativement élevées ce qui devrait avoir limité ce biais potentiel.²

Limites liées aux pertes au suivi

Comme dans d'autres études prospectives sur la démence, l'ÉSVC souffrait de pertes au suivi, liées surtout au décès des participants. Si la probabilité de décès est associée au risque de démence et si de plus, les décédés diffèrent des survivants par rapport aux expositions étudiées, les résultats pourraient souffrir d'un biais de sélection dans des analyses n'incluant pas les sujets décédés. Pour chaque hypothèse examinée, l'échantillon analysé a été comparé aux sujets de l'échantillon admissible au suivi mais qui n'étaient pas inclus dans les analyses, quant à l'âge en début d'étude, aux années d'éducation et à la proportion de femmes. Étant donné que la taille d'échantillon dans les analyses sur la complexité occupationnelle ($n = 3557$) et la taille de l'échantillon des exclus ($n = 3603$) étaient élevées, les différences concernant l'âge, l'éducation et la proportion des femmes étaient significatifs, quoique très petites. Néanmoins, il semble peu probable qu'un biais de sélection soit responsable des associations observées.

Quand on a comparé les échantillons des analyses biochimiques ($n = 664$) et toxicologiques ($n = 669$) aux échantillons des exclus (respectivement 7,967 et 7,962), il n'y avait pas de différence significative quant à l'âge et à la proportion des femmes, mais les sujets analysés avaient en moyenne une demi-année de moins d'éducation. Si l'échantillon étudié était moins éduqué et de ce fait plus malade et plus à risque de démence que l'échantillon admissible, et si de plus, le fait d'être moins éduqué était associé à un niveau moins élevé d'AGPn-3, l'absence d'association observée pourrait être attribuable à un biais de sélection. Pour vérifier cette possibilité, les niveaux sanguins d'AGP n-3 et de mercure ont été analysés pour un sous-échantillon ($n = 65$) de sujets admissibles au suivi, mais qui sont décédés avant le premier suivi. Pour ces sujets des informations des proches sur la présence d'une démence avant le décès étaient disponibles. Ces valeurs ont été comparées à celles de l'échantillon analysé ($n = 664$) et aucune différence significative concernant les valeurs médianes des AGP n-3, de l'EPA, du DHA et du mercure, ni l'éducation et la proportion des femmes, n'a été observée. De plus, la proportion de sujets ayant développé une démence était semblable dans les deux échantillons. De façon prévisible, l'âge en début d'étude était plus élevé pour les sujets décédés. La possibilité que l'absence d'association observée soit due à un biais de sélection semble alors assez faible.

Limites liées aux critères d'inclusion

Concernant l'hypothèse sur le mercure, il est à noter que l'ÉSVIC n'incluait que des personnes de 65 ans et plus. En raison d'effets néfastes du mercure qui pourrait avoir réduit l'espérance de vie, il est possible que les personnes exposées à des niveaux élevés de mercure aient été sous représentées dans l'échantillon étudié. Une partie des résultats observés pourrait donc potentiellement s'expliquer par l'effet d'un biais de survie.

Limites liées à la classification de la complexité occupationnelle

La mesure de l'exposition aux caractéristiques occupationnelles peut être affectée par des erreurs de classification, malgré les efforts qui ont été déployés pour minimiser ce biais potentiel. De plus, la fiabilité du score de complexité occupationnelle par rapport aux objets paraît plus faible que celle des autres scores. Cette faiblesse est liée aux techniques utilisées pour établir ces scores, telles que présentées en détails au chapitre IV.²⁸³ Cependant, il semble improbable qu'un biais d'information potentiel lié à l'exposition à la complexité occupationnelle en général, et en particulier à la complexité par rapport aux objets, soit de nature différentielle.

Limites liées à la fenêtre d'exposition

Lorsque dans une étude prospective, les mesures d'exposition sont en réalité consécutives à l'apparition de la maladie plutôt qu'antérieures, elles peuvent être des conséquences et non une cause de la maladie, phénomène appelé causalité inverse. Il se peut également que les facteurs soient de simples marqueurs de la maladie ou qu'ils soient associés à sa progression. Concernant l'hypothèse sur la complexité intellectuelle, il est possible que des sujets aient occupé des emplois moins complexes en raison de symptômes précliniques de pertes cognitives. Cependant, dans nos analyses, les rapports de risque de démence étaient plus fortement protecteurs parmi les sujets ayant occupé l'emploi principal pendant plus de 23 ans. Dans ce dernier groupe, 75 % des sujets occupaient déjà cet emploi dès l'âge de 33 ans. De plus, l'exclusion des sujets encore à l'emploi en début d'étude n'a pas modifié les résultats, ce qui supporte les conclusions tirées des analyses.

Limites liées aux facteurs de confusion

Un biais de confusion se produit lorsqu'un facteur de risque est associé à la fois à l'exposition étudiée et à la maladie observée, sans qu'il soit un facteur intermédiaire dans la chaîne causale. Ce biais peut influencer l'association dans le sens d'une sous ou d'une surestimation. Les données de l'ÉSVIC permettaient de contrôler l'effet de confusion potentiel de plusieurs caractéristiques importantes, telles que l'âge, l'éducation et le sexe. Ces caractéristiques sont aussi majoritairement associées aux expositions étudiées et faisaient donc partie de l'ajustement de base des modèles statistiques. D'autres facteurs de confusion, identifiés dans la littérature scientifique, ont été inclus dans des modèles de régression de Cox additionnels lorsque l'information était disponible dans les banques de données de l'ÉSVIC.

Pour la complexité occupationnelle, l'ajustement pour le niveau d'activité physique au travail a nécessité la tenue d'un panel Delphi pour le déterminer. Cet ajustement a rendu les associations un peu plus fortes et un peu plus significatives, ce qui suggère que différentes caractéristiques occupationnelles peuvent avoir un effet sur le risque de démence. Les résultats sur l'association entre les niveaux sanguins d'AGP n-3 n'étaient pas touchés par l'ajustement pour plusieurs caractéristiques possiblement reliées à la démence, notamment le niveau sanguin de mercure. De la même façon, les associations entre le niveau sanguin de mercure et le risque de démence restaient pratiquement inchangées après ajustement pour les facteurs de confusion potentiels. Même si on ne peut l'exclure avec certitude, la présence de confusion résiduelle demeure peu probable.

7.4 Conclusion finale

Cette thèse de doctorat a permis d'étudier de façon approfondie trois pistes de prévention des pertes cognitives et de la démence. La première concernait la complexité occupationnelle, particulièrement par rapport aux personnes. Les analyses ont fourni des résultats encourageants, similaires à ceux observés dans d'autres études prospectives mais qui n'avaient pas été ajustés pour le niveau d'activité physique au travail.^{149, 150, 284} Des études futures pourraient permettre de mieux saisir les effets individuels des dimensions de la complexité occupationnelle. Pour réduire les biais méthodologiques, une évaluation valide des caractéristiques occupationnelles devrait englober les facteurs physiques,

intellectuels, psychologiques et environnementaux associés à l'emploi et s'effectuer au cours de la vie professionnelle active. Il serait aussi souhaitable de pouvoir ajuster pour des mesures des aptitudes intellectuelles pré-morbides et d'autres activités intellectuelles et de loisirs au cours de la vie.

La deuxième piste concernait la consommation de poisson. Selon l'hypothèse suggérant que les AGP n-3 contenus dans le poisson protègent contre la démence, un niveau sanguin élevé de ces acides gras devrait montrer un effet protecteur. L'absence d'association observée dans certaines études^{14, 174} pourrait être due à l'effet neurotoxique du mercure contaminant le poisson. Les résultats de cette thèse n'ont pas fourni d'évidence pour l'existence d'un tel biais et n'ont également pas montré d'effet protecteur associé aux AGP n-3. Plusieurs études prospectives sur l'alimentation et le risque de démence ont observé des résultats encourageants et il est possible qu'une approche basée sur une diète complète soit plus prometteuse que celle d'une substitution avec des nutriments individuels.¹⁶⁷ Le synergisme des nutriments à l'intérieur d'une diète complète ainsi que des caractéristiques de style de vie liées à certaines diètes, par exemple la consommation de vin avec le repas, pourraient expliquer ces résultats.

Plusieurs études, la plupart exploratoires, se sont intéressées aux effets de toxines sur le risque de démence et leurs résultats ne sont pas concluants pour le mercure.^{232, 248} Les résultats présentés dans cette thèse réfèrent à une population peu exposée en comparant à ceux d'autres études de population. Nous avons observé dans notre étude que des niveaux élevés de mercure sanguin n'étaient pas associés à un risque accru de démence. Cependant, le mercure est un biomarqueur de la consommation de poisson, ce qui pourrait expliquer l'association inverse observée dans nos analyses. Le devis utilisé ne permettait pas un examen approfondi des effets neurotoxiques du mercure car le niveau sanguin ne reflète pas l'exposition cumulée au cours de la vie. De plus l'échantillon étudié comprenait très peu de sujets fortement exposés au mercure. Des études futures devraient continuer d'inclure le niveau de mercure sanguin dans des analyses sur l'effet des AGP n-3 et il pourrait être intéressant d'étudier les différentes dimensions de la fonction cognitive de manière à mieux cerner l'effet du mercure. Pour élucider l'effet neurotoxique du mercure sur la fonction cognitive à l'âge avancé, des études avec des mesures cumulées de l'exposition au cours de la vie adulte seraient souhaitables, en incluant des groupes plus fortement exposés.

En conclusion, les résultats de cette thèse supportent l'espoir que des caractéristiques du style de vie, en lien avec la stimulation cognitive et la diète, pourraient avoir un effet protecteur contre la démence. Des études cliniques d'intervention pourraient vérifier si cet espoir est vraiment fondé.

Bibliographie

1. Government of Canada. Canada's Aging Population. In: Seniors. DoAa, ed.: Minister of Public Works and Government Services Canada; 2002:52.
2. Canadian Study of Health and Aging Working Group. Canadian Study of Health and Aging: study methods and prevalence of dementia. *Can Med Assoc J* 1994;150(6):899-913.
3. Haan MN, Wallace R. Can dementia be prevented? Brain aging in a population-based context. *Annu Rev Public Health* 2004;25:1-24.
4. Qiu C, De Ronchi D, Fratiglioni L. The epidemiology of the dementias: an update. *Curr Opin Psychiatry* 2007;20(4):380-5.
5. Gatz M, Prescott CA, Pedersen NL. Lifestyle risk and delaying factors. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2006;20(3 Suppl 2):S84-8.
6. Gillette Guyonnet S, Abellan Van Kan G, Andrieu S, et al. IANA task force on nutrition and cognitive decline with aging. *J Nutr Health Aging* 2007;11(2):132-52.
7. Stern Y. Cognitive reserve and Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2006;20(2):112-7.
8. Fratiglioni L, Wang HX. Brain reserve hypothesis in dementia. *J Alzheimers Dis* 2007;12(1):11-22.
9. Laurin D, Verreault R, Lindsay J. Physical activity and dementia. . In: Faulkner GEJ, Taylor AH, eds. Exercise, health and mental health: Emerging relationships London: Routledge; 2005:pp. 11-26.
10. Lim WS, Gammack JK, Van Niekerk J, Dangour AD. Omega 3 fatty acid for the prevention of dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006(1):CD005379.
11. Mozaffarian D, Rimm EB. Fish intake, contaminants, and human health: evaluating the risks and the benefits. *JAMA* 2006;296(15):1885-99.
12. Lindsay J, Sykes E, McDowell I, Verreault R, Laurin D. More than the epidemiology of Alzheimer's disease: contributions of the Canadian Study of Health and Aging. *Can J Psychiatry* 2004;49(2):83-91.
13. Katan MB, Deslypere JP, van Birgelen AP, Penders M, Zegwaard M. Kinetics of the incorporation of dietary fatty acids into serum cholesteryl esters, erythrocyte membranes, and adipose tissue: an 18-month controlled study. *J Lipid Res* 1997;38(10):2012-22.
14. Laurin D, Verreault R, Lindsay J, Dewailly E, Holub BJ. Omega-3 fatty acids and risk of cognitive impairment and dementia. *J Alzheimers Dis* 2003;5(4):315-22.
15. U.S. Department of Labor, ed. Dictionary of occupational titles (4th ed.). Washington DC: U.S. Government Printing Office; 1977.
16. Miller AR, Treiman DJ, Cain PS, Roos PA. Work, jobs and occupations: A critical review of occupational titles. Washington DC: National Academy Press; 1980.

17. Kukull WA, Bowen JD. Dementia epidemiology. *Med Clin North Am* 2002;86(3):573-90.
18. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual, Fourth Edition, Text Revision Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
19. Sonnen JA, Larson EB, Crane PK, et al. Pathological correlates of dementia in a longitudinal, population-based sample of aging. *Ann Neurol* 2007;62(4):406-13.
20. Schneider JA, Arvanitakis Z, Bang W, Bennett DA. Mixed brain pathologies account for most dementia cases in community-dwelling older persons. *Neurology* 2007;69(24):2197-204.
21. Cullen B, O'Neill B, Evans JJ, Coen RF, Lawlor BA. A review of screening tests for cognitive impairment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78(8):790-9.
22. Woodford HJ, George J. Cognitive assessment in the elderly: a review of clinical methods. *QJM* 2007;100(8):469-84.
23. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state" - A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research* 1975;12:189-98.
24. Shulman KI, Herrmann N, Brodaty H, et al. IPA survey of brief cognitive screening instruments. *Int Psychogeriatr* 2006;18(2):281-94.
25. Teng EL, Chui HC. The Modified Mini-Mental State (3MS) examination. *J Clin Psychiatry* 1987;48(8):314-8.
26. Hachinski VC, Iliff LD, Zilhka E, et al. Cerebral blood flow in dementia. *Arch Neurol* 1975;32(9):632-7.
27. Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RL. A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry* 1982;140:566-72.
28. Morris JC. The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology* 1993;43(11):2412-4.
29. Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, Crook T. The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry* 1982;139(9):1136-9.
30. Burns A, Lawlor B, Craig S. Rating scales in old age psychiatry. *Br J Psychiatry* 2002;180:161-7.
31. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res* 1982;17(1):37-49.
32. D'Ath P, Katona P, Mullan E, Evans S, Katona C. Screening, detection and management of depression in elderly primary care attenders. I: The acceptability and performance of the 15 item Geriatric Depression Scale (GDS15) and the development of short versions. *Fam Pract* 1994;11(3):260-6.
33. Inouye SK, van Dyck CH, Alessi CA, Balkin S, Siegal AP, Horwitz RI. Clarifying confusion: the confusion assessment method. A new method for detection of delirium. *Ann Intern Med* 1990;113(12):941-8.

34. Nelson L, Tanner C, Van Den Eeden S, McGuire V, Editors. *Neuroepidemiology: From Principles to Practice*. Oxford: Oxford University Press; 2004.
35. Alzheimer A. Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. *Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie* 1907;64:146-48.
36. Ferri CP, Prince M, Brayne C, et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet* 2005;366(9503):2112-7.
37. Statistics Canada. Age and Sex: Highlight Tables, 2001 Census <http://www12.statcan.ca/english/census01/products/highlight/AgeSex/>. 2001. (Accessed 03-09, 2003)
38. Rosen WG, Mohs RC, Davis KL. A new rating scale for Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1984;141(11):1356-64.
39. Rockwood K, Fay S, Gorman M, Carver D, Graham JE. The clinical meaningfulness of ADAS-Cog changes in Alzheimer's disease patients treated with donepezil in an open-label trial. *BMC Neurol* 2007;7:26.
40. Paulino Ramirez Diaz S, Gil Gregorio P, Manuel Ribera Casado J, et al. The need for a consensus in the use of assessment tools for Alzheimer's disease: the Feasibility Study (assessment tools for dementia in Alzheimer Centres across Europe), a European Alzheimer's Disease Consortium's (EADC) survey. *Int J Geriatr Psychiatry* 2005;20(8):744-8.
41. Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology* 1993;43(2):250-60.
42. Meyer JS, Rauch GM, Rauch RA, Haque A, Crawford K. Cardiovascular and other risk factors for Alzheimer's disease and vascular dementia. *Ann NY Acad Sci* 2000;903:411-23.
43. Sloane PD, Zimmerman S, Suchindran C, et al. The public health impact of Alzheimer's disease, 2000-2050: potential implication of treatment advances. *Annu Rev Public Health* 2002;23:213-31.
44. Wimo A, Winblad B, Aguero-Torres H, von Strauss E. The magnitude of dementia occurrence in the world. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2003;17(2):63-7.
45. Alzheimer's Disease International <http://www.alz.co.uk/research/statistics.html>. 2007. (Accessed in March 2008)
46. World Health Organization W. Global Burden of Disease Estimates: GBD 2002. <http://www.who.int/healthinfo/gbdwhoregionmortality2002orig.xls>; 2002. (Accessed in March 2008)
47. Jorm AF, Jolley D. The incidence of dementia: a meta-analysis. *Neurology* 1998;51:728-33.
48. Launer LJ, Andersen K, Dewey ME, et al. Rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease - Results from EURODEM pooled analyses. *Neurology* 1999;52:78-84.

49. Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L, 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.
50. Gao S, Hendrie HC, Hall KS, Hui S. The relationships between age, sex, and the incidence of dementia and Alzheimer disease: A meta-analysis. *Archives of General Psychiatry* 1998;55:809-15.
51. Wancata J, Musalek M, Alexandrowicz R, Krautgartner M. Number of dementia sufferers in Europe between the years 2000 and 2050. *Eur Psychiatry* 2003;18(6):306-13.
52. Ritchie K, Lovestone S. The dementias. *Lancet* 2002;360(9347):1759-66.
53. Ravaglia G, Forti P, Maioli F, et al. Incidence and etiology of dementia in a large elderly Italian population. *Neurology* 2005;64(9):1525-30.
54. Di Carlo A, Baldereschi M, Amaducci L, et al. Incidence of dementia, Alzheimer's disease, and vascular dementia in Italy. The ILSA Study. *J Am Geriatr Soc* 2002;50(1):41-8.
55. Chandra V, Pandav R, Dodge HH, et al. Incidence of Alzheimer's disease in a rural community in India: the Indo-US study. *Neurology* 2001;57(6):985-9.
56. Hendrie HC, Ogunniyi A, Hall KS, et al. Incidence of dementia and Alzheimer disease in 2 communities: Yoruba residing in Ibadan, Nigeria, and African Americans residing in Indianapolis, Indiana. *JAMA* 2001;285:739-47.
57. Zhang M, Katzman R, Yu E, Liu W, Xiao SF, Yan H. A preliminary analysis of incidence of dementia in Shanghai, China. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 1998;52 (Suppl.):S291-S4.
58. Lin R-T, Lai C-L, Tai C-T, Liu C-K, Yen Y-Y, Howng S-L. Prevalence and subtypes of dementia in southern Taiwan: Impact of age, sex, education, and urbanization. *Journal of the Neurological Sciences* 1998;160:67-75.
59. Nitrini R, Caramelli P, Herrera E, Jr., et al. Incidence of dementia in a community-dwelling Brazilian population. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2004;18(4):241-6.
60. Zhang ZX, Zahner GE, Roman GC, et al. Dementia subtypes in China: prevalence in Beijing, Xian, Shanghai, and Chengdu. *Arch Neurol* 2005;62(3):447-53.
61. Li S, Yan F, Li G, et al. Is the dementia rate increasing in Beijing? Prevalence and incidence of dementia 10 years later in an urban elderly population. *Acta Psychiatr Scand* 2007;115(1):73-9.
62. Fujishima M, Kiyohara Y. Incidence and risk factors of dementia in a defined elderly Japanese population: the Hisayama study. *Ann N Y Acad Sci* 2002;977:1-8.
63. Kawas C, Gray S, Brookmeyer R, Fozard J, Zonderman A. Age-specific incidence rates of Alzheimer's disease: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Neurology* 2000;54(11):2072-7.
64. Waite LM, Broe GA, Grayson DA, Creasey H. The incidence of dementia in an Australian community population: the Sydney Older Persons Study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001;16(7):680-9.

65. Canadian Study of Health and Aging Working Group. The incidence of dementia in Canada. *Neurology* 2000;55(July (1/2)):66-72.
66. van der Flier WM, Scheltens P. Epidemiology and risk factors of dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76 Suppl 5:v2-7.
67. Launer LJ. Demonstrating the case that AD is a vascular disease: epidemiologic evidence. *Ageing Res Rev* 2002;1(1):61-77.
68. Launer LJ. The epidemiologic study of dementia: a life-long quest? *Neurobiol Aging* 2005;26(3):335-40.
69. Hofman A, de Jong PT, van Duijn CM, Breteler MM. Epidemiology of neurological diseases in elderly people: what did we learn from the Rotterdam Study? *Lancet Neurol* 2006;5(6):545-50.
70. Travis J. Saving the mind faces high hurdles. *Science* 2005;309(5735):731.
71. Brookmeyer R, Gray S, Kawas C. Projections of Alzheimer's disease in the United States and the public health impact of delaying disease onset. *Am J Public Health* 1998;88(9):1337-42.
72. Bird TD. Genetic factors in Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2005;352(9):862-4.
73. Pedersen NL, Gatz M, Berg S, Johansson B. How heritable is Alzheimer's disease late in life? Findings from Swedish twins. *Ann Neurol* 2004;55(2):180-5.
74. Brayne C. The elephant in the room - healthy brains in later life, epidemiology and public health. *Nat Rev Neurosci* 2007;8(3):233-9.
75. White L, Launer L. Relevance of cardiovascular risk factors and ischemic cerebrovascular disease to the pathogenesis of Alzheimer disease: a review of accrued findings from the Honolulu-Asia Aging Study. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2006;20(3 Suppl 2):S79-83.
76. Panza F, Capurso C, Solfrizzi V. Cardiovascular factors and cognitive impairment: a role for unsaturated fatty acids and Mediterranean diet? *Am J Cardiol* 2006;98(8):1120-1.
77. Scarmeas N, Stern Y. Cognitive reserve and lifestyle. *J Clin Exp Neuropsychol* 2003;25(5):625-33.
78. Gatz M, Mortimer JA, Fratiglioni L, et al. Accounting for the relationship between low education and dementia: a twin study. *Physiol Behav* 2007;92(1-2):232-7.
79. Mayeux R. Genetic epidemiology of Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2006;20(3 Suppl 2):S58-62.
80. Ertekin-Taner N. Genetics of Alzheimer's disease: a centennial review. *Neurol Clin* 2007;25(3):611-67, v.
81. Lambert JC, Amouyel P. Genetic heterogeneity of Alzheimer's disease: complexity and advances. *Psychoneuroendocrinology* 2007;32 Suppl 1:S62-70.
82. Bertram L, McQueen MB, Mullin K, Blacker D, Tanzi RE. Systematic meta-analyses of Alzheimer disease genetic association studies: the AlzGene database. *Nat Genet* 2007;39(1):17-23.

83. Myers RH, Schaefer EJ, Wilson PW, et al. Apolipoprotein E epsilon4 association with dementia in a population-based study: The Framingham study. *Neurology* 1996;46(3):673-7.
84. Bickeboller H, Campion D, Brice A, et al. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: genotype-specific risks by age and sex. *Am J Hum Genet* 1997;60(2):439-46.
85. Slioter AJ, Cruts M, Kalmijn S, et al. Risk estimates of dementia by apolipoprotein E genotypes from a population-based incidence study: the Rotterdam Study. *Arch Neurol* 1998;55(7):964-8.
86. Tang MX, Stern Y, Marder K, et al. The APOE-epsilon4 allele and the risk of Alzheimer disease among African Americans, whites, and Hispanics. *JAMA* 1998;279(10):751-5.
87. Breitner JC, Wyse BW, Anthony JC, et al. APOE-epsilon4 count predicts age when prevalence of AD increases, then declines: the Cache County Study. *Neurology* 1999;53(2):321-31.
88. Graff-Radford NR, Green RC, Go RC, et al. Association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease in African American subjects. *Arch Neurol* 2002;59(4):594-600.
89. Evans DA, Bennett DA, Wilson RS, et al. Incidence of Alzheimer disease in a biracial urban community: relation to apolipoprotein E allele status. *Arch Neurol* 2003;60(2):185-9.
90. Murrell JR, Price B, Lane KA, et al. Association of apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease in African Americans. *Arch Neurol* 2006;63(3):431-4.
91. Farrer LA, Cupples LA, Haines JL, et al. Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease - A meta-analysis. *JAMA* 1997;278:1349-56.
92. Khachaturian AS, Corcoran CD, Mayer LS, Zandi PP, Breitner JC. Apolipoprotein E epsilon4 count affects age at onset of Alzheimer disease, but not lifetime susceptibility: The Cache County Study. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61(5):518-24.
93. Evans DA, Beckett LA, Field TS, et al. Apolipoprotein E epsilon4 and incidence of Alzheimer disease in a community population of older persons. *JAMA* 1997;277(10):822-4.
94. Bastida S, Sanchez-Muniz FJ, Cuenca R, Perea S, Aragonés A. High density lipoprotein-cholesterol changes in children with high cholesterol levels at birth. *Eur J Pediatr* 2002;161(2):94-8.
95. Rask-Nissila L, Jokinen E, Viikari J, et al. Impact of dietary intervention, sex, and apolipoprotein E phenotype on tracking of serum lipids and apolipoproteins in 1- to 5-year-old children: the Special Turku Coronary Risk Factor Intervention Project (STRIP). *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22(3):492-8.
96. Srinivasan SR, Ehnholm C, Elkasabany A, Berenson G. Influence of apolipoprotein E polymorphism on serum lipids and lipoprotein changes from childhood to adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Atherosclerosis* 1999;143(2):435-43.

97. Bachman DL, Wolf PA, Linn R, et al. Prevalence of dementia and probable senile dementia of the Alzheimer type in the Framingham Study. *Neurology* 1992;42:115-9.
98. Rocca WA, Bonaiuto S, Lippi A, et al. Prevalence of clinically diagnosed Alzheimer's disease and other dementing disorders: a door-to-door survey in Appignano, Macerata Province, Italy. *Neurology* 1990;40(4):626-31.
99. Rocca WA, Hofman A, Brayne C, et al. Frequency and distribution of Alzheimer's disease in Europe: a collaborative study of 1980-1990 prevalence findings. The EURODEM-Prevalence Research Group. *Ann Neurol* 1991;30(3):381-90.
100. Shibayama H, Kasahara Y, Kobayashi H. Prevalence of dementia in a Japanese elderly population. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1986;74:144-51.
101. Zhang M, Katzman R, Salmon D, 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.
102. Schoenberg BS, Kokmen E, Okazaki H. Alzheimer's disease and other dementing illnesses in a defined United States population: Incidence rates and clinical features. *Ann Neurol* 1987;22:724-9.
103. Jorm AF, Korten AE, Henderson AS. The prevalence of dementia: a quantitative integration of the literature. *Acta Psychiatr Scand* 1987;76(5):465-79.
104. Bachman DL, Wolf PA, Linn RT, et al. Incidence of dementia and probable Alzheimer's disease in a general population. The Framingham Study. *Neurology* 1993;43(3 Pt 1):515-9.
105. Rocca WA, Cha RH, Waring SC, Kokmen E. Incidence of dementia and Alzheimer's disease: a reanalysis of data from Rochester, Minnesota, 1975-1984. *Am J Epidemiol* 1998;148:51-62.
106. Lindsay J, Laurin D, Verreault R, et al. Risk factors for Alzheimer's disease: a prospective analysis from the Canadian Study of Health and Aging. *Am J Epidemiol* 2002;156(5):445-53.
107. Yoshitake T, Kiyohara Y, Kato I, et al. Incidence and risk factors of vascular dementia and Alzheimer's disease in a defined elderly Japanese population: The Hisayama Study. *Neurology* 1995;45:1161-8.
108. Rocca WA, Hofman A, Brayne C, et al. Frequency and distribution of Alzheimer's disease in Europe: A collaborative study of 1980-1990 prevalence findings. *Ann Neurol* 1991;30:381-90.
109. Azad NA, Al Bugami M, Loy-English I. Gender differences in dementia risk factors. *Gend Med* 2007;4(2):120-9.
110. Fleisher A, Grundman M, Jack CR, Jr., et al. Sex, apolipoprotein E epsilon 4 status, and hippocampal volume in mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2005;62(6):953-7.
111. Launer LJ, Ross GW, Petrovitch H, et al. Midlife blood pressure and dementia: the Honolulu-Asia aging study. *Neurobiol Aging* 2000;21(1):49-55.

112. Knopman D, Boland LL, Mosley T, et al. Cardiovascular risk factors and cognitive decline in middle-aged adults. *Neurology* 2001;56(1):42-8.
113. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005;365(9455):217-23.
114. Sowers JR. Diabetes in the elderly and in women: cardiovascular risks. *Cardiol Clin* 2004;22(4):541-51, vi.
115. Kannel WB, Wilson PW. Risk factors that attenuate the female coronary disease advantage. *Arch Intern Med* 1995;155(1):57-61.
116. D'Agostino RB, Sr., Vasan RS, Pencina MJ, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008;117(6):743-53.
117. Katzman R. Can late life social or leisure activities delay the onset of dementia? *J Am Geriatr Soc* 1995;43(5):583-4.
118. Orrell M, Sahakian B. Education and dementia. *BMJ* 1995;310(6985):951-2.
119. Gatz M, Svedberg P, Pedersen NL, Mortimer JA, Berg S, Johansson B. Education and the risk of Alzheimer's disease: findings from the study of dementia in Swedish twins. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2001;56(5):P292-300.
120. Fratiglioni L, Paillard-Borg S, Winblad B. An active and socially integrated lifestyle in late life might protect against dementia. *Lancet Neurol* 2004;3(6):343-53.
121. Crowe M, Andel R, Pedersen NL, Johansson B, Gatz M. Does participation in leisure activities lead to reduced risk of Alzheimer's disease? A prospective study of Swedish twins. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2003;58(5):P249-55.
122. Fratiglioni L, Wang HX, Ericsson K, Maytan M, Winblad B. Influence of social network on occurrence of dementia: a community-based longitudinal study. *Lancet* 2000;355(9212):1315-9.
123. Wilson RS, Mendes De Leon CF, Barnes LL, et al. Participation in cognitively stimulating activities and risk of incident Alzheimer disease. *JAMA* 2002;287(6):742-8.
124. Bialystok E, Craik FI, Freedman M. Bilingualism as a protection against the onset of symptoms of dementia. *Neuropsychologia* 2007;45(2):459-64.
125. Smyth KA, Fritsch T, Cook TB, McClendon MJ, Santillan CE, Friedland RP. Worker functions and traits associated with occupations and the development of AD. *Neurology* 2004;63(3):498-503.
126. Stern Y, Alexander GE, Prohovnik I, et al. Relationship between lifetime occupation and parietal flow: Implications for a reserve against Alzheimer's disease pathology. *Neurology* 1995;45(1):55-60.
127. Paykel ES, Brayne C, Huppert FA, et al. Incidence of dementia in a population older than 75 years in the United Kingdom. *Archives of General Psychiatry* 1994;51:325-32.

128. 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;45:1707-12.
129. Caamano-Isorna F, Corral M, Montes-Martinez A, Takkouche B. Education and dementia: a meta-analytic study. *Neuroepidemiology* 2006;26(4):226-32.
130. Letenneur L, Gilleron V, Commenges D, Helmer C, Orgogozo J-M, Dartigues J-F. Are sex and educational level independent predictors of dementia and Alzheimer's disease? Incidence data from the PAQUID project. *Journal of Neurology and Neurosurgery Psychiatry* 1999;66:177-83.
131. Qiu C, Backman L, Winblad B, Aguero-Torres H, Fratiglioni L. The influence of education on clinically diagnosed dementia incidence and mortality data from the Kungsholmen Project. *Arch Neurol* 2001;58(12):2034-9.
132. Shadlen MF, Siscovick D, Fitzpatrick AL, Dulberg C, Kuller LH, Jackson S. Education, cognitive test scores, and black-white differences in dementia risk. *J Am Geriatr Soc* 2006;54(6):898-905.
133. Ravaglia G, Forti P, Maioli F, et al. Education, occupation, and prevalence of dementia: findings from the Conselice study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2002;14(2):90-100.
134. McDowell I, Xi G, Lindsay J, Tierney M. Mapping the connections between education and dementia. *J Clin Exp Neuropsychol* 2007;29(2):127-41.
135. Anttila T, Helkala EL, Kivipelto M, et al. Midlife income, occupation, APOE status, and dementia: a population-based study. *Neurology* 2002;59(6):887-93.
136. Katzman R. Education and the prevalence of dementia and Alzheimer's disease. *Neurology* 1993;43(1):13-20.
137. Katzman R, Aronson M, Fuld P, et al. Development of dementing illnesses in an 80-year-old volunteer cohort. *Ann Neurol* 1989;25(4):317-24.
138. Mortel KF, Meyer JS, Herod B, Thornby J. Education and occupation as risk factors for dementias of the Alzheimer and ischemic vascular types. *Dementia* 1995;6(1):55-62.
139. Richards M, Sacker A. Lifetime antecedents of cognitive reserve. *J Clin Exp Neuropsychol* 2003;25(5):614-24.
140. Stern Y, Albert S, Tang MX, Tsai WY. Rate of memory decline in AD is related to education and occupation: cognitive reserve? *Neurology* 1999;53(9):1942-7.
141. Scarmeas N, Zarahn E, Anderson KE, et al. Association of life activities with cerebral blood flow in Alzheimer disease: implications for the cognitive reserve hypothesis. *Arch Neurol* 2003;60(3):359-65.
142. Stern Y, Moeller JR, Anderson KE, et al. Different brain networks mediate task performance in normal aging and AD: defining compensation. *Neurology* 2000;55(9):1291-7.
143. Schooler C. Psychological effects of complex environment during the life span: A review and theory. *Intelligence* 1984;8:259-81.

144. Roos PA, Treiman DJ. DOT scales for the 1970 Census classification. In: Miller AR, Treiman DJ, Cain PS, Roos PA, eds. *Work, jobs and occupations: A critical review of occupational titles*. Washington DC: National Academy Press; 1980:336-89.
145. U.S. Bureau of the Census. *Census of population 1970*. Washington DC: U.S. Government Printing Office; 1973.
146. Kohn ML, Schooler C. *Work and Personality: An Inquiry into the Impacts of Social Stratification*. Norwood: Ablex Publishers; 1983.
147. Schooler C, Mulatu MS, Oates G. The continuing effects of substantively complex work on the intellectual functioning of older workers. *Psychol Aging* 1999;14(3):483-506.
148. Bosma H, van Boxtel MP, Ponds RW, Houx PJ, Burdorf A, Jolles J. Mental work demands protect against cognitive impairment: MAAS prospective cohort study. *Exp Aging Res* 2003;29(1):33-45.
149. Andel R, Crowe M, Pedersen NL, et al. Complexity of work and risk of Alzheimer's disease: a population-based study of Swedish twins. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2005;60(5):P251-8.
150. Andel R, Vigen C, Mack WJ, Clark LJ, Gatz M. The effect of education and occupational complexity on rate of cognitive decline in Alzheimer's patients. *J Int Neuropsychol Soc* 2006;12(1):147-52.
151. Helmer C, Letenneur L, Rouch I, et al. Occupation during life and risk of dementia in French elderly community residents. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71(3):303-9.
152. Salthouse TA, Berish DE, Miles JD. The role of cognitive stimulation on the relations between age and cognitive functioning. *Psychol Aging* 2002;17(4):548-57.
153. Whalley LJ, Deary IJ, Appleton CL, Starr JM. Cognitive reserve and the neurobiology of cognitive aging. *Ageing Res Rev* 2004;3(4):369-82.
154. Canadian Study of Health and Aging Working Group. The Canadian Study of Health and Aging: Risk factors for Alzheimer's disease in Canada. *Neurology* 1994;44(November):2073-80.
155. Azzimondi G, D'Alessandro R, Pandolfo G, Feruglio FS. Comparative study of the prevalence of dementia in two Sicilian communities with different psychosocial backgrounds. *Neuroepidemiology* 1998;17(4):199-209.
156. Bonaiuto S, Rocca WA, Lippi A, et al. Education and occupation as risk factors for dementia: a population-based case-control study. *Neuroepidemiology* 1995;14(3):101-9.
157. Fratiglioni L, Ahlbom A, Viitanen M, Winblad B. Risk factors for late-onset Alzheimer's disease: a population-based, case-control study. *Journal of Clinical Epidemiology* 1993;33(3):258-66.
158. Evans DA, Hebert LE, Beckett LA, et al. Education and other measures of socioeconomic status and risk of incident Alzheimer disease in a defined population of older persons. *Arch Neurol* 1997;54(11):1399-405.

159. Stern Y, Gurland B, Tatemichi TK, Tang MX, Wilder D, Mayeux R. Influence of education and occupation on the incidence of Alzheimer's disease. *JAMA* 1994;271(13):1004-10.
160. Qiu C, Karp A, von Strauss E, Winblad B, Fratiglioni L, Bellander T. Lifetime principal occupation and risk of Alzheimer's disease in the Kungsholmen project. *Am J Ind Med* 2003;43(2):204-11.
161. Beard CM, Kokmen E, Offord KP, Kurland LT. Lack of association between Alzheimer's disease and education, occupation, marital status, or living arrangement. *Neurology* 1992;42(11):2063-8.
162. Bowler JV, Munoz DG, Merskey H, Hachinski V. Factors affecting the age of onset and rate of progression of Alzheimer's disease. *Journal of Neurological and Neurosurgery Psychiatry* 1998;65:184-90.
163. Steele M, Stuchbury G, Munch G. The molecular basis of the prevention of Alzheimer's disease through healthy nutrition. *Exp Gerontol* 2007;42(1-2):28-36.
164. Whalley LJ, Starr JM, Deary IJ. Diet and dementia. *J Br Menopause Soc* 2004;10(3):113-7.
165. Scarmeas N, Stern Y, Mayeux R, Luchsinger JA. Mediterranean diet, Alzheimer disease, and vascular mediation. *Arch Neurol* 2006;63(12):1709-17.
166. Scarmeas N, Stern Y, Tang MX, Mayeux R, Luchsinger JA. Mediterranean diet and risk for Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2006;59(6):912-21.
167. Donini LM, De Felice MR, Cannella C. Nutritional status determinants and cognition in the elderly. *Arch Gerontol Geriatr* 2007;44 Suppl 1:143-53.
168. Youdim KA, Martin A, Joseph JA. Essential fatty acids and the brain: possible health implications. *Int J Dev Neurosci* 2000;18(4-5):383-99.
169. Freemantle E, Vandal M, Tremblay-Mercier J, et al. Omega-3 fatty acids, energy substrates, and brain function during aging. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2006;75(3):213-20.
170. Calon F, Cole G. Neuroprotective action of omega-3 polyunsaturated fatty acids against neurodegenerative diseases: Evidence from animal studies. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2007;77(5-6):287-93.
171. Conquer J, Tierney M, Zecevic J, Bettger W, Fisher R. Fatty acid analysis of blood plasma of patients with Alzheimer's disease, other types of dementia, and cognitive impairment. *Lipids* 2000;35(12):1305-12.
172. Tully AM, Roche HM, Doyle R, et al. Low serum cholesteryl ester-docosahexaenoic acid levels in Alzheimer's disease: a case-control study. *Br J Nutr* 2003;89(4):483-9.
173. Cherubini A, Andres-Lacueva C, Martin A, et al. Low plasma N-3 fatty acids and dementia in older persons: the InCHIANTI study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007;62(10):1120-6.

174. Manzato E, Roselli della Rovere G, Zambon S, et al. Cognitive functions are not affected by dietary fatty acids in elderly subjects in the Pro.V.A. study population. *Aging Clin Exp Res* 2003;15(1):83-6.
175. Kalmijn S. Fatty acid intake and the risk of dementia and cognitive decline: a review of clinical and epidemiological studies. *J Nutr Health Aging* 2000;4(4):202-7.
176. Morris M, Evans D, Bienias J, et al. Consumption of fish and n-3 fatty acids and risk of incident Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2003;60(7):940-6.
177. Kalmijn S, van Boxtel MP, Ocke M, Verschuren WM, Kromhout D, Launer LJ. Dietary intake of fatty acids and fish in relation to cognitive performance at middle age. *Neurology* 2004;62(2):275-80.
178. 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;85(4):1142-7.
179. Engelhart MJ, Geerlings MI, Ruitenberg A, et al. Diet and risk of dementia: Does fat matter?: The Rotterdam Study. *Neurology* 2002;59(12):1915-21.
180. Huang TL, Zandi PP, Tucker KL, et al. Benefits of fatty fish on dementia risk are stronger for those without APOE epsilon4. *Neurology* 2005;65(9):1409-14.
181. Heude B, Ducimetiere P, Berr C, EVA Study. Cognitive decline and fatty acid composition of erythrocyte membranes--The EVA Study. *Am J Clin Nutr* 2003;77(4):803-8.
182. Schaefer EJ, Bongard V, Beiser AS, et al. Plasma phosphatidylcholine docosahexaenoic acid content and risk of dementia and Alzheimer disease: the Framingham Heart Study. *Arch Neurol* 2006;63(11):1545-50.
183. 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;85(4):1103-11.
184. Issa AM, Mojica WA, Morton SC, et al. The efficacy of omega-3 fatty acids on cognitive function in aging and dementia: a systematic review. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006;21(2):88-96.
185. Luchsinger JA, Mayeux R. Dietary factors and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2004;3(10):579-87.
186. Cunnane S, Plourde M, Vandal M, Freemantle E. Linking low docosahexaenoic acid intake to Alzheimer's disease: caution recommended. *Oléagineux, Corps Gras et Lipides* 2007;14(3):177-81.
187. Freund-Levi Y, Eriksdotter-Jonhagen M, Cederholm T, et al. Omega-3 fatty acid treatment in 174 patients with mild to moderate Alzheimer disease: OmegAD study: a randomized double-blind trial. *Arch Neurol* 2006;63(10):1402-8.
188. Boston PF, Bennett A, Horrobin DF, Bennett CN. Ethyl-EPA in Alzheimer's disease--a pilot study. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2004;71(5):341-6.

189. Kotani S, Sakaguchi E, Warashina S, et al. Dietary supplementation of arachidonic and docosahexaenoic acids improves cognitive dysfunction. *Neurosci Res* 2006;56(2):159-64.
190. Harris WS, Von Schacky C. The Omega-3 Index: a new risk factor for death from coronary heart disease? *Prev Med* 2004;39(1):212-20.
191. Posner HB, Tang MX, Luchsinger J, Lantigua R, Stern Y, Mayeux R. The relationship of hypertension in the elderly to AD, vascular dementia, and cognitive function. *Neurology* 2002;58(8):1175-81.
192. Freitag MH, Peila R, Masaki K, et al. Midlife pulse pressure and incidence of dementia: the Honolulu-Asia Aging Study. *Stroke* 2006;37(1):33-7.
193. Curb JD, Rodriguez BL, Abbott RD, et al. Longitudinal association of vascular and Alzheimer's dementias, diabetes, and glucose tolerance. *Neurology* 1999;52(5):971-5.
194. Launer LJ. Diabetes and brain aging: epidemiologic evidence. *Curr Diab Rep* 2005;5(1):59-63.
195. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Smoking and dementia in male British doctors: prospective study. *BMJ* 2000;320:1097-102.
196. Reitz C, den Heijer T, van Duijn C, Hofman A, Breteler MM. Relation between smoking and risk of dementia and Alzheimer disease: the Rotterdam Study. *Neurology* 2007;69(10):998-1005.
197. Swan GE, Lessov-Schlaggar CN. The effects of tobacco smoke and nicotine on cognition and the brain. *Neuropsychol Rev* 2007;17(3):259-73.
198. Laurin D, Masaki KH, White LR, Launer LJ. Ankle-to-Brachial Index and Dementia. The Honolulu-Asia Aging Study. *Circulation* 2007.
199. Schmidt R, Schmidt H, Fazekas F. Vascular risk factors in dementia. *J Neurol* 2000;247(2):81-7.
200. Wannamethee SG, Shaper AG. Physical activity in the prevention of cardiovascular disease: an epidemiological perspective. *Sports Med* 2001;31(2):101-14.
201. Laurin D, Verreault R, Lindsay J, MacPherson K, Rockwood K. Physical activity and risk of cognitive impairment and dementia in elderly persons. *Arch Neurol* 2001;58(3):498-504.
202. Andel R, Crowe M, Pedersen NL, Fratiglioni L, Johansson B, Gatz M. Physical exercise at midlife and risk of dementia three decades later: a population-based study of Swedish twins. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2008;63(1):62-6.
203. Larson EB, Wang L, Bowen JD, et al. Exercise is associated with reduced risk for incident dementia among persons 65 years of age and older. *Ann Intern Med* 2006;144(2):73-81.
204. Yaffe K, Barnes D, Nevitt M, Lui LY, Covinsky K. A prospective study of physical activity and cognitive decline in elderly women: women who walk. *Arch Intern Med* 2001;161(14):1703-8.

205. Rovio S, Kareholt I, Viitanen M, et al. Work-related physical activity and the risk of dementia and Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007;22(9):874-82.
206. Rovio S, Kareholt I, Helkala EL, et al. Leisure-time physical activity at midlife and the risk of dementia and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2005;4(11):705-11.
207. Crowe M, Andel R, Pedersen NL, Gatz M. Do work-related stress and reactivity to stress predict dementia more than 30 years later? *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2007;21(3):205-9.
208. Gorospe EC, Dave JK. The risk of dementia with increased body mass index. *Age Ageing* 2007;36(1):23-9.
209. Strandberg TE, Pitkala KH, Linnavuori K, Tilvis RS. Cognitive impairment and infectious burden in the elderly. *Arch Gerontol Geriatr Suppl* 2004(9):419-23.
210. Itzhaki RF, Lin WR, Wilcock GK, Faragher B. HSV-1 and risk of Alzheimer's disease. *Lancet* 1998;352(9123):238.
211. Dobson CB, Itzhaki RF. Herpes simplex virus type 1 and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 1999;20(4):457-65.
212. Verreault R, Laurin D, Lindsay J, De Serres G. Past exposure to vaccines and subsequent risk of Alzheimer's disease. *CMAJ* 2001;165(11):1495-8.
213. Grant WB, Campbell A, Itzhaki RF, Savory J. The significance of environmental factors in the etiology of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2002;4(3):179-89.
214. Feychting M, Pedersen NL, Svedberg P, Floderus B, Gatz M. Dementia and occupational exposure to magnetic fields. *Scand J Work Environ Health* 1998;24(1):46-53.
215. Seidler A, Geller P, Nienhaus A, et al. Occupational exposure to low frequency magnetic fields and dementia: a case-control study. *Occup Environ Med* 2007;64(2):108-14.
216. Garcia A, Sisternas A, Hoyos S. Occupational exposure to extremely low frequency electric and magnetic fields and Alzheimer disease: a meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2008;37:329-40.
217. Overstreet DH. Organophosphate pesticides, cholinergic function and cognitive performance in advanced age. *Neurotoxicology* 2000;21(1-2):75-81.
218. Bosma H, van Boxtel MP, Ponds RW, Houx PJ, Jolles J. Pesticide exposure and risk of mild cognitive dysfunction. *Lancet* 2000;356(9233):912-3.
219. Graves AB, Rosner D, Echeverria D, Mortimer JA, Larson EB. Occupational exposures to solvents and aluminium and estimated risk of Alzheimer's disease. *Occup Environ Med* 1998;55(9):627-33.
220. Palmer K, Inskip H, Martyn C, Coggon D. Dementia and occupational exposure to organic solvents. *Occup Environ Med* 1998;55(10):712-5.
221. Nilson LN, Backman L, Sallsten G, Hagberg S, Barregard L. Dose-related cognitive deficits among floor layers with previous heavy exposure to solvents. *Arch Environ Health* 2003;58(4):208-17.

222. Carpenter DO. Effects of metals on the nervous system of humans and animals. *Int J Occup Med Environ Health* 2001;14(3):209-18.
223. Bush AI. The metallobiology of Alzheimer's disease. *Trends Neurosci* 2003;26(4):207-14.
224. Flaten TP. Aluminium as a risk factor in Alzheimer's disease, with emphasis on drinking water. *Brain Res Bull* 2001;55(2):187-96.
225. Polizzi S, Pira E, Ferrara M, et al. Neurotoxic effects of aluminium among foundry workers and Alzheimer's disease. *Neurotoxicology* 2002;23(6):761-74.
226. Payton M, Riggs KM, Spiro A, 3rd, Weiss ST, Hu H. Relations of bone and blood lead to cognitive function: the VA Normative Aging Study. *Neurotoxicol Teratol* 1998;20(1):19-27.
227. Nordberg M, Winblad B, Fratiglioni L, Basun H. Lead concentrations in elderly urban people related to blood pressure and mental performance: results from a population-based study. *Am J Ind Med* 2000;38(3):290-4.
228. Meyer-Baron M, Seeber A. A meta-analysis for neurobehavioural results due to occupational lead exposure with blood lead concentrations <70 microg/100 ml. *Arch Toxicol* 2000;73(10-11):510-8.
229. Squitti R, Lupoi D, Pasqualetti P, et al. Elevation of serum copper levels in Alzheimer's disease. *Neurology* 2002;59(8):1153-61.
230. Perry G, Sayre LM, Atwood CS, et al. The role of iron and copper in the aetiology of neurodegenerative disorders: therapeutic implications. *CNS Drugs* 2002;16(5):339-52.
231. Cuajungco MP, Faget KY. Zinc takes the center stage: its paradoxical role in Alzheimer's disease. *Brain Res Brain Res Rev* 2003;41(1):44-56.
232. Weil M, Bressler J, Parsons P, Bolla K, Glass T, Schwartz B. Blood mercury levels and neurobehavioral function. *JAMA* 2005;293(15):1875-82.
233. Castoldi AF, Coccini T, Ceccatelli S, Manzo L. Neurotoxicity and molecular effects of methylmercury. *Brain Res Bull* 2001;55(2):197-203.
234. Harnly M, Seidel S, Rojas P, et al. Biological monitoring for mercury within a community with soil and fish contamination. *Environ Health Perspect* 1997;105(4):424-9.
235. Shim SM, Lasrado JA, Dorworth LE, Santerre CR. Mercury and omega-3 fatty acids in retail fish sandwiches. *J Food Prot* 2005;68(3):633-5.
236. Latshaw MW, Glass T, Parsons P, Hidalgo J, Schwartz B. Predictors of blood mercury levels in older urban residents. *J Occup Environ Med* 2006;48(7):715-22.
237. Schober SE, Sinks TH, Jones RL, et al. Blood mercury levels in US children and women of childbearing age, 1999-2000. *JAMA* 2003;289(13):1667-74.
238. Drasch G, Wanghofer E, Roider G. Are blood, urine, hair, and muscle valid biomarkers for the internal burden of men with the heavy metals mercury, lead and cadmium? *Trace Elements and Electrolytes* 1997;14(3):116-23.

239. Saint-Amour D, Roy MS, Bastien C, et al. Alterations of visual evoked potentials in preschool Inuit children exposed to methylmercury and polychlorinated biphenyls from a marine diet. *Neurotoxicology* 2006;27(4):567-78.
240. Debes F, Budtz-Jorgensen E, Weihe P, White RF, Grandjean P. Impact of prenatal methylmercury exposure on neurobehavioral function at age 14 years. *Neurotoxicol Teratol* 2006;28(5):536-47.
241. Davidson PW, Myers GJ, Cox C, et al. Methylmercury and neurodevelopment: longitudinal analysis of the Seychelles child development cohort. *Neurotoxicol Teratol* 2006;28(5):529-35.
242. Olivieri G, Brack C, Muller-Spahn F, et al. Mercury induces cell cytotoxicity and oxidative stress and increases beta-amyloid secretion and tau phosphorylation in SHSY5Y neuroblastoma cells. *J Neurochem* 2000;74(1):231-6.
243. Monnet-Tschudi F, Zurich MG, Bosch C, Corbaz A, Honegger P. Involvement of environmental mercury and lead in the etiology of neurodegenerative diseases. *Rev Environ Health* 2006;21(2):105-17.
244. Piikivi L, Hanninen H, Martelin T, Mantere P. Psychological performance and long-term exposure to mercury vapors. *Scand J Work Environ Health* 1984;10(1):35-41.
245. Basun H, Forssell LG, Wetterberg L, Winblad B. Metals and trace elements in plasma and cerebrospinal fluid in normal aging and Alzheimer's disease. *J Neural Transm Park Dis Dement Sect* 1991;3(4):231-58.
246. Echeverria D, Aposhian HV, Woods JS, et al. Neurobehavioral effects from exposure to dental amalgam Hg(o): new distinctions between recent exposure and Hg body burden. *Faseb J* 1998;12(11):971-80.
247. Hock C, Drasch G, Golombowski S, et al. Increased blood mercury levels in patients with Alzheimer's disease. *J Neural Transm* 1998;105(1):59-68.
248. Yokoo EM, Valente JG, Grattan L, Schmidt SL, Platt I, Silbergeld EK. Low level methylmercury exposure affects neuropsychological function in adults. *Environ Health* 2003;2(1):8.
249. Fung YK, Meade AG, Rack EP, et al. Determination of blood mercury concentrations in Alzheimer's patients. *J Toxicol Clin Toxicol* 1995;33(3):243-7.
250. Fung YK, Meade AG, Rack EP, et al. Mercury determination in nursing home patients with Alzheimer's disease. *Gen Dent* 1996;44(1):74-8.
251. Fung YK, Meade AG, Rack EP, Blotcky AJ. Brain mercury in neurodegenerative disorders. *J Toxicol Clin Toxicol* 1997;35(1):49-54.
252. Cornett CR, Markesbery WR, Ehmann WD. Imbalances of trace elements related to oxidative damage in Alzheimer's disease brain. *Neurotoxicology* 1998;19(3):339-45.
253. Saxe SR, Snowdon DA, Wekstein MW, et al. Dental amalgam and cognitive function in older women: findings from the Nun Study. *J Am Dent Assoc* 1995;126(11):1495-501.

254. Saxe SR, Wekstein MW, Kryscio RJ, et al. Alzheimer's disease, dental amalgam and mercury. *J Am Dent Assoc* 1999;130(2):191-9.
255. Factor-Litvak P, Hasselgren G, Jacobs D, et al. Mercury derived from dental amalgams and neuropsychologic function. *Environ Health Perspect* 2003;111(5):719-23.
256. Letz R, Gerr F, Cragle D, Green RC, Watkins J, Fidler AT. Residual neurologic deficits 30 years after occupational exposure to elemental mercury. *Neurotoxicology* 2000;21(4):459-74.
257. Johansson N, Basun H, Winblad B, Nordberg M. Relationship between mercury concentration in blood, cognitive performance, and blood pressure, in an elderly urban population. *Biometals* 2002;15(2):189-95.
258. Canadian Study of Health and Aging. 2002. <http://www.csha.ca/> (Accessed in March 2008)
259. Hébert R, Bravo G, Girouard D. Validation de l'adaptation française du modified mini-mental state (3MS). *Revue de Gériatrie* 1992;17:443-50.
260. McDowell I, Kristjansson B, Hill GB, Hébert R. Community screening for dementia: the Mini Mental State Exam (MMSE) and Modified Mini-Mental State Exam (3MS) compared. *Journal of Clinical Epidemiology* 1997;50(4):377-83.
261. Tuokko H, Kristjansson E, Miller J. Neuropsychological detection of dementia: An overview of the neuropsychological component of the Canadian Study of Health and Aging. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 1995;17(3):352-73.
262. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 3rd ed. revised. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1987.
263. 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;34(7):939-44.
264. World Health Organization. Tenth revision of the International Classification of Diseases, 1987 draft of chapter V, categories F00-F99, mental, behavioural and developmental disorders. Geneva: Switzerland: World Health Organization; 1987.
265. Rosen WG, Terry RD, Fuld PA, Katzman R, Peck A. Pathological verification of ischemic score in differentiation of dementias. *Ann Neurol* 1980;7(5):486-8.
266. Graham JE, Rockwood K, Beattie BL, et al. Prevalence and severity of cognitive impairment with and without dementia in an elderly population. *Lancet* 1997;349(9068):1793-6.
267. Zaudig M. A new systematic method of measurement and diagnosis of "mild cognitive impairment" and dementia according to ICD-10 and DSM-III-R criteria. *Int Psychogeriatr* 1992;4(Suppl 2):203-19.
268. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.

269. Roth M, Huppert FA, Tym E, Mountjoy CQ. CAMDEX: The Cambridge Examination for Mental Disorders of the Elderly. Cambridge: Cambridge University Press; 1988.
270. Llinas RJ, Lopez PS, Vilalta FJ. The efficiency of CAMDEX in the diagnosis of dementia and its sub-types. *Neurologia* 1995;10(3):133-8.
271. McLeod D, Arnott B, Gaudreault N, Boudreau S, Sevigny P. A comparison of two methods for routine, accurate determination of apolipoprotein E genotypes. *Alzheimer's Reports* 1998;1:211-5.
272. Bravo G, Hebert R. Reliability of the Modified Mini-Mental State Examination in the context of a two-phase community prevalence study. *Neuroepidemiology* 1997;16(3):141-8.
273. Rockwood K, Kirkland S, Hogan DB, et al. Use of lipid-lowering agents, indication bias, and the risk of dementia in community-dwelling elderly people. *Arch Neurol* 2002;59(2):223-7.
274. Hill G, Forbes W, Berthelot J, Lindsay J, McDowell I. Dementia among seniors. In: Canada S, ed.: *Health Reports*, Autumn; 1996:7-10.
275. Shah S, Reichman WE. Treatment of Alzheimer's disease across the spectrum of severity. *Clin Interv Aging* 2006;1(2):131-42.
276. Esiri MM. Ageing and the brain. *J Pathol* 2007;211(2):181-7.
277. Gilman CP, Mattson MP. Do apoptotic mechanisms regulate synaptic plasticity and growth-cone motility? *Neuromolecular Med* 2002;2(2):197-214.
278. Cowan CM, Thai J, Krajewski S, et al. Caspases 3 and 9 send a pro-apoptotic signal from synapse to cell body in olfactory receptor neurons. *J Neurosci* 2001;21(18):7099-109.
279. Kröger E, Andel R, Lindsay J, Benounissa Z, Verreault R, Laurin D. Is Complexity of Work Associated with Risk of Dementia? The Canadian Study of Health and Aging. *Am J Epidemiol* 2008;167(7):820-30.
280. US Environmental Protection Agency. Mercury Study Report to congress, Volume 1: Executive Summary. 1997. Publication EPA-452/R-97-003
281. Fratiglioni L, Viitanen M, Bäckman L, Sandman P-O, Winblad B. Occurrence of dementia in advanced age: The study design of the Kungsholmen Project. *Neuroepidemiology* 1992;11 (Suppl 1):29-36.
282. Boersma F, Eefsting JA, van den Brink W, Koeter M, van Tilburg W. Prevalence of dementia in a rural Netherlands population and the influence of DSM-III-R and CAMDEX criteria for the prevalence of mild and more severe forms. *J Clin Epidemiol* 1998;51(3):189-97.
283. Cain PS, Green BF. The rating of DOT worker functions and worker traits. In: Miller AR, Treiman DJ, Cain PS, Roos PA, eds. *Work, jobs and occupations: A critical review of the dictionary of occupational titles*. Washington DC: National Academy Press; 1980.

284. Andel R, Kareholt I, Parker MG, Thorslund M, Gatz M. Complexity of primary lifetime occupation and cognition in advanced old age. *J Aging Health* 2007;19(3):397-415.
285. Fratiglioni L, Viitanen M, von Strauss E, Tontodonati V, Herlitz A, Winblad B. Very old women at highest risk of dementia and Alzheimer's disease: incidence data from the Kungsholmen Project, Stockholm. *Neurology* 1997;48:132-8.
286. Bickel H, Cooper B. Incidence and relative risk of dementia in an urban elderly population: findings of a prospective field study. *Psychological Medicine* 1994;24(1):179-92.
287. Tang MX, Cross P, Andrews H, et al. Incidence of AD in African-Americans, Caribbean Hispanics, and Caucasians in northern Manhattan. *Neurology* 2001;56(1):49-56.
288. Mölsä PK, Marttila RJ, Rinne UK. Epidemiology of dementia in a Finnish population. *Acta Neurol Scand* 1982;65(6):541-52.
289. Fratiglioni L, Rocca W. Epidemiology of dementia. In: Boller F, Cappa S, eds. *Handbook of Neuropsychology*. 2nd ed: Elsevier Science B.V.; 2001:193-215.

Annexe A

Occupational physical activity and risk of cognitive impairment and dementia.

Kröger E, Lindsay J, Laurin D, Verreault R. Occupational physical activity and risk of cognitive impairment and dementia.

Proceeding of the 10th International Conference on Alzheimer's Disease and Related Disorders. Madrid: Medimond; 2007.

Occupational Physical Activity and Risk of Cognitive Impairment and Dementia

E. Kröger^{1,2}, J. Lindsay^{1,3,4}, D. Laurin^{2,5} and R. Verreault^{1,2}

¹Laval University, Faculty of Medicine, Quebec City, Canada

²Laval University, Geriatric Research Unit, Quebec City, Canada

³Department of Epidemiology and Community Health, Ottawa University, Ottawa, Canada

⁴The Public Health Agency of Canada, Ottawa, Canada

⁵Laval University, Faculty of Pharmacy, Quebec City, Canada

Summary

Physical exercise has been associated with a decreased risk of Alzheimer's disease (AD) whereas manual occupations have been associated with an increased risk. We examined the association between the level of occupational physical activity (OPA) for the principal lifetime occupation and the risk of incident cognitive impairment no dementia (CIND), AD or dementia in the Canadian Study of Health and Aging (CSHA). In this large population study initial screening and subsequent diagnosis identified prevalent cases of CIND, AD and dementia and follow-up after 5 and 10 years identified incident cases of these diseases. A baseline questionnaire provided information on lifetime occupational history. OPA for principal lifetime occupation was classified as low, high or uncertain. High OPA-levels were associated with an increased risk of AD and dementia, but not CIND.

Introduction

AD is predominantly a sporadic disease suggesting a role for lifestyle factors in neurodegeneration.¹ Epidemiological studies have found a role for such factor, e.g. diet and social or physical activity.^{2,3} Leisure physical exercise has been associated with a decreased risk of dementia, AD and CIND in a number of longitudinal studies.⁴ Prospective analyses of CSHA have shown that compared with no exercise, regular physical exercise is associated with lower risks of CIND, AD, and dementia.⁵ Regarding the role of occupation in the development of dementia it has been suggested that manual work may

increase dementia risk.⁶ However, the role of physical activity during occupation and its association with dementia has scarcely been studied. We thus evaluated the association between the level of OPA for the principal lifetime occupation and the risk of incident CIND, AD and dementia all types using data from CSHA.

Methods

CSHA is a large, national, multi-centre, longitudinal study of dementia in older people focusing on its prevalence, incidence, and risk factors. Study methods have been described in detail elsewhere.⁷ Representative samples of people aged 65 and over were drawn from 36 urban and surrounding rural areas in all Canadian provinces in 1991, resulting in 10,263 participants (CSHA-1). A standardized clinical exam, comprising a two-stage extensive diagnostic process, including screening with the Modified Mini-Mental State examination and standardized clinical and neuropsychological evaluations, was used to diagnose CIND, AD and other subtypes of dementia. Information on personal, medical and lifestyle risk factors was collected at baseline, including a lifetime occupational history, with occupations coded according to the Canadian 1980 Standard Occupational Code. Subjects were re-evaluated after five (CSHA-2, 1996) and 10 years (CSHA-3, 2001) and incident cases of CIND, AD and other subtypes of dementia were assessed using the same two-stage diagnostic process as in CSHA-1. The longest of all lifetime occupations was defined as the principal lifetime occupation. For each one of 502 occupational codes the level of occupational physical activity (OPA) was classified as high, low or uncertain by a two-round Delphi panel of five experts. Analyses were based on subjects free from CIND ($n = 3578$), AD or any dementia ($n = 4109$) at baseline and with at least one follow-up assessment. Among them were 682 incident cases of CIND, 362 incident cases of AD and 526 incident cases of dementia during the 10-year follow-up. The association between OPA and CIND, AD or dementia all types was assessed using Cox regression models with delayed entry and age as the time-scale. Different models were made adjusting first for age only, next for age, sex, education and leisure physical exercise and finally for a larger number of possible confounders. Age at onset of disease was determined as the intermediate point between the last follow-up without and the next follow-up with dementia. Deceased or lost subjects were censored at the moment of the last follow-up. Statistical analyses were performed using SAS 9.1, SAS Institute Incorporated, Cary, North Carolina, USA.

Results

The Delphi panel classified 46 occupations, or 9.1% of the study population, as exposed to high OPA (i.e. athletes, cleaning occupations, forestry and farm workers, construction workers, mining and mineral ore labourers and stock/material movers). There were 163 occupations or 41.7% of the population classified as exposed to low OPA (i.e. professionals, secretaries, office

Table 1 Hazard ratios for the association between high or uncertain OPA-level as compared to low OPA-level (HR=1.00), and incident cognitive impairment no dementia (CIND), AD or dementia

	Hazard ratio (95 % confidence interval)		
	CIND (n = 3578)	AD (n = 3945)	Dementia (n = 4109)
Events/censored subjects			
Uncertain OPA	359/1394	183/1752	271/1752
High OPA	77/225	52/300	75/300
Model adjusted for			
Age			
Uncertain OPA	1.36 (1.16-1.60)	1.26 (1.01-1.58)	1.31 (1.09-1.59)
High OPA	1.67 (1.29-2.15)	1.80 (1.30-2.48)	1.82 (1.39-2.38)
Age, sex, education, leisure exercise			
Uncertain OPA	1.11 (0.94-1.32)	1.12 (0.88-1.42)	1.19 (0.98-1.45)
High OPA	1.02 (0.77-1.35)	1.42 (0.99-2.03)	1.39 (1.03-1.88)
Fully adjusted*			
Uncertain OPA	1.12 (0.94-1.33)	1.12 (0.88-1.43)	1.20 (0.98-1.46)
High OPA	1.02 (0.78-1.35)	1.43 (0.99-2.05)	1.40 (1.04-1.90)

*Age, sex, education, leisure exercise, physically active hobbies, smoking, alcohol consumption, hypertension, cardiovascular morbidity, diabetes

clerks, salespersons and motor vehicle operators). The remaining 293 occupations, or 49.2 % of the population, were classified as of uncertain OPA level. Subjects exposed to high OPA level were somewhat older at study entry (76.3 versus 74.9 years) and had less education (8.1 versus 12.7 years). The ratio female to male was 0.3 among those exposed to high OPA, but it was 1.3 among all eligible study subjects and also among those exposed to low OPA. Among subjects exposed to high OPA there was a smaller proportion with leisure physically activity, any alcohol consumption and hypertension, but there was a larger proportion who had ever smoked and who had diabetes. All these differences were statistically significant. Compared to subjects with low OPA, subjects with high OPA had a higher risk for incident AD ($p = 0.054$) and dementia ($p = 0.028$) respectively, but not for CIND (table 1). These risk ratios were adjusted for characteristics for which subjects differed significantly as well as for physically active hobbies and cardiovascular morbidity. They are similar among women and men (results not shown).

Conclusions

For participants in CSHA, higher levels of OPA are associated with an

increased risk of dementia and possibly AD, but not CIND. Thus physical activity during occupation may not be protective of CIND, dementia or AD as has been shown for leisure physical exercise. This may seem surprising, but similar results have been observed in a study on cardiac disease. It has been shown that leisure exercise decreases risk of coronary heart disease whereas work related physical strain has the opposite effect.⁸ Some limits apply to the present study, mainly to the classification of OPA level. However, classification as high OPA was very conservative, thus possibly underestimating true exposure. Therefore classification bias may have led to under- but not overestimation of the observed risk. Some subjects were also lost to follow-up, due to death, and some had missing data for employment. In conclusion, physically more active or strenuous occupations may increase the risk for AD and dementia. It has been hypothesized that such occupations may either be intellectually or socially less complex⁹ or expose to other risk factors for dementia. The association of occupational complexity and risk of CIND, AD and dementia is currently being assessed for participants in CSHA.

References

1. Bird TD. Genetic factors in Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2005;352(9):862-4.
2. Kalmijn S, van Boxtel MP, Ocke M, Verschuren WM, Kromhout D, Launer LJ. Dietary intake of fatty acids and fish in relation to cognitive performance at middle age. *Neurology* 2004;62(2):275-80.
3. Fratiglioni L, Paillard-Borg S, Winblad B. An active and socially integrated lifestyle in late life might protect against dementia. *Lancet Neurol* 2004;3(6):343-53.
4. Laurin D, Verreault R, Lindsay J. Physical activity and dementia. In: Faulkner GEJ, Taylor AH, eds. *Exercise, health and mental health: Emerging relationships*. London: Routledge; 2005:pp. 11-26.
5. Laurin D, Verreault R, Lindsay J, MacPherson K, Rockwood K. Physical activity and risk of cognitive impairment and dementia in elderly persons. *Arch Neurol* 2001;58(3):498-504.
6. Whalley LJ, Deary IJ, Appleton CL, Starr JM. Cognitive reserve and the neurobiology of cognitive aging. *Ageing Res Rev* 2004;3(4):369-82.
7. Canadian Study of Health and Aging Working Group. Canadian Study of Health and Aging: study methods and prevalence of dementia. *Can Med Assoc J* 1994;150(6):899-913.
8. Rothenbacher D, Hoffmeister A, Brenner H, Koenig W. Physical activity, coronary heart disease, and inflammatory response. *Arch Intern Med* 2003;163(10):1200-5.
9. Andel R, Crowe M, Pedersen NL, et al. Complexity of work and risk of Alzheimer's disease: a population-based study of Swedish twins. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2005;60(5):P251-8.

Annexe B

**Canadian Study of Health and Aging: Risk Factor
Questionnaire**

For office use only: I.D. No. _____

Letter Y/N

SA 1

E 1

INT # _____

CANADIAN STUDY OF HEALTH AND AGING

PERSONAL AND MEDICAL HISTORY

BACKGROUND

First, we would like to ask you for some background information and personal history.

1. **Birthdate**

Day _____ Month _____ Year _____

2. **Sex**

Male Female

3. **Where were you born?**

Province _____

Country _____

4. **If you were not born in Canada, in what year did you come to live in Canada?**

5. **What is your current marital status? Please check one category.**

Never married

Married

Common law marriage

Separated

Divorced

Widowed

6. *How many years of elementary and secondary school have you completed?*

Years: _____

What diplomas, certificates or degrees have you obtained? Mark as many circles as apply to you:

- None
- High school diploma
- Trade certificate or diploma
- Other non-university certificate or diploma (e.g. community college, technical schools, nursing schools)
- University degree (Bachelors, Masters or Doctorate level)

7. *To which ethnic or cultural groups do you belong? Check as many as apply.*

- | | | |
|-----------------------------------|------------------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> French | <input type="checkbox"/> Italian | <input type="checkbox"/> Chinese |
| <input type="checkbox"/> English | <input type="checkbox"/> Ukrainian | <input type="checkbox"/> Japanese |
| <input type="checkbox"/> Irish | <input type="checkbox"/> Dutch | <input type="checkbox"/> Native Peoples |
| <input type="checkbox"/> Scottish | <input type="checkbox"/> Polish | <input type="checkbox"/> Other <i>Please specify:</i> |
| <input type="checkbox"/> German | <input type="checkbox"/> Jewish | _____ |
| | | _____ |
| | | _____ |

RESIDENTIAL HISTORY

8. *Please tell us where you have lived during your life, starting with your current place of residence, and working backwards.*

Town or city	County	Province (or country if not in Canada)	From (Year)	To (Year)	Please check applicable sources of drinking water				For office use only
					City	Well	Other	Don't know	

OCCUPATIONAL HISTORY

9. *What occupations have you had since leaving school? For each job, please tell us the job and name or type of the industry you held. If you held the same job for different companies, you may group these companies, for example, job - waiter, industry - restaurant. Please start with your most recent job.*

	Job title	Industry	Duration		For office use only
			From year	To year	
EXAMPLE:	Welder	Construction Co.	1975	1978	
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					

10. In any of your jobs, were any of the following products used, or were any of these conditions present?

Product	Yes	Please indicate job numbers from question 9.	No	Don't know
Inks or dyes				
Paints, stains, varnishes				
Gasoline, fuels, oils				
Solvents (degreasers)				
Liquid plastics or rubbers				
Glues or adhesives				
Pesticides, fertilizers				
Defoliants, fumigants				
Radiation				
Excessive noise				
Vibratory tools				
Other: Please specify.				

HOBBIES AND SPORTS

11. During your adult life did you spend time on any of the following activities? How frequently?
Please check the category corresponding to the time when you most frequently did these activities.

Activity	Highest frequency - amount of time			
	Often (once a week for at least 6 months)	Sometimes (once a month for at least 6 months)	Occasionally (a few times a year)	Rarely or never
Gardening				
Home or furniture repairs or restoration				
Painting (pictures)				
Car or motorcycle maintenance				
Contact sports (boxing etc)				
Camping				
Boating				
Other hobbies: <i>please specify:</i>				

12. Did (do) any of your activities listed in question 11 above expose you to any of the following? How frequently? Please check the category corresponding to the time when you most frequently used these substances.

Exposure	Highest frequency				Don't know
	Often (once a week for at least 6 months)	Sometimes (once a month for at least 6 months)	Occasionally (a few times a year)	Rarely or never	
Chemical solvents - turpentine					
Paint remover, degreasing agent etc.					
Paints, stains or lacquers					
Aerosol or spray paints					
Film developing fluids					
Dyes					
Pesticides or herbicides					
Plastic cement, glues					
Plastic resins					
Epoxy resins					
Fuels, gasoline or petroleum					
Other (specify)					

YOUR FAMILY

We would like to know about you and your family.

13. *In what year was your mother born?*

14. *In what year was your father born?*

15. *How many older brothers and sisters do you have? Please include any who have died, even if this happened when they were very young.*

_____ brothers

_____ sisters

16. *How many younger brothers and sisters do you have? Please include any who have died, even if this happened when they were very young.*

_____ brothers

_____ sisters

17. *How many children do you have? Please include any who have died, even if this happened when they were very young.*

_____ children

18. *Are you a twin?*

YES NO → PLEASE GO TO QUESTION 21.

19. *Are you the same sex as your twin?*

YES NO

20. *Do you consider yourselves to be identical?*

YES NO

YOUR HEALTH

21 a) *Have you suffered from any of the following health problems?*

Health problem or condition	No	Don't know	Yes	How long have you had this condition?
Thyroid condition				
Stomach Ulcer				
Heart attack				
Other heart condition				
Stroke				
Migraine				
Kidney condition or disease				
Leukemia				
Other cancer - specify type or location:				
Parkinson's disease				
Epilepsy				
Diabetes				
Multiple sclerosis				
Paralysis of any kind				
Arthritis or rheumatism				
High blood pressure				
Learning disability				
Depression				
Other psychiatric illness				
Lou Gehrig's disease (amyotrophic lateral sclerosis)				
Other - specify:				

21 b) *Please list all medications you are currently taking for any of the above conditions. Please fill in the names of medications on pill bottles or containers, and include both prescription and non-prescription types, as well as vitamins, minerals and laxatives that you take.*

Name of medication	How long have you taken this medication?

22. Have you ever taken antacid preparations regularly (at least once a week for several weeks) in order to relieve an upset stomach?

YES NO → PLEASE GO TO THE NEXT QUESTION.



Please indicate which kinds of antacids you have taken, how often and for how long. You may complete several of the following categories.

Antacid	Taken over approximately how many years?	How frequently? (on average)
Bromo Seltzer		
Diovol		
Eno		
Epsom salts		
Gelusil		
Maalox		
Mylanta		
Milk of Magnesia		
Pepto Bismoi		
Roloids		
Turris		
Univol		
Other - Specify:		
Yes, but I don't know which ones		

23. *Have you ever taken pain killers (analgesics) regularly (at **least once a week** for several weeks)?*

YES NO → PLEASE GO TO THE NEXT QUESTION.

↓

***Please tell us** which ones; for how long and how often?
Please include as many as are applicable.*

Analgesic (pain killer)	Taken over approximately how many years?	How frequently? (on average)
Aspirin		
Anacin		
Bufferin		
Excedrin		
Tylenol - plain		
Tylenol No: 1, 2, 3		
222s, 282s, 292s		
Darvon		
Motrin		
Advil		
Actiprofen		
Indocid		
Other - specify:		
Yes, but I don't know which ones		

24. *Have you ever used a deodorant or anti-perspirant regularly?*

YES NO → PLEASE GO TO THE NEXT QUESTION.

↓

Please tell us which ones; for how long and how often? Please include as many as are applicable.

Deodorant or antiperspirant	Used over how many years?	How frequently? (on average)
Arrid		
Ban		
Mennen		
Mitchum's		
Old Spice		
Right Guard		
Secret		
Other - specify:		

25. *Have you ever had a head injury?*

YES NO → PLEASE GO TO QUESTION 29.

↓ PROBABLY NOT → PLEASE GO TO QUESTION 29.

26. *How many head injuries have you suffered?*

27. *Thinking of the most severe head injury, did you lose consciousness?*

YES NO → PLEASE GO TO QUESTION 29.

For how long were you unconscious?

- A few minutes
- Half an hour
- Hours - Please tell us approximately how many hours _____
- Days - Please tell us approximately how many days _____
- Don't know

28. *How old were you at the time? _____ years*

OR

When did this happen

Month Year

29. *Do you ever get cold sores?*

- YES How many per year? _____
- NO

30. Have you had a general anesthetic (been 'put to sleep') for an operation?

Yes No → If no, please go to the next question.

Don't Know → Please go to the next question.

ANESTHET

Please give details.

Year	Type of operation	General anesthesia?		Did you have difficulty recovering from anesthetic?	
		Yes	No	Yes	No
19	OPERATNO	ANESTHNO		DIRECONO	
19					
19					
19					
19					
19					
19					

31. Have you ever received 'shots' (immunization or vaccination) against any of the following diseases?

No → If no, please go to the next question.

SHOT

Don't Know → Please go to the next question.

Type	Approximately how many times?	Approximate year of most recent shot
Influenza	INFLUENZ 70	SHOT1
Tetanus	TETANUS	SHOT2
Polio	POLIO	SHOT3
Diphtheria	DIPH THER	SHOT4
Other - specify	OTHERSH	

32. Have any of your close relatives (parents, brothers and sisters and children) suffered from any of the following conditions?

- No
- Don't Know

FAMILYHS

Condition	Relationship of relative(s) to you		
Alzheimer's disease	ALZ1	ALZ2	ALZ3
Senile dementia	SEN1	SEN2	SEN3
Arteriosclerosis (hardening of arteries)	ART1	ART2	ART3
Mongolism (Downs's syndrome)	MON1	MON2	MON3
Mental retardation	MEN1	MEN2	MEN3
Parkinson's disease	PAR1	PAR2	PAR3
Thyroid condition	THY1	THY2	THY3
Leukemia	LEU1	LEU2	LEU3
Depression	DEP1	DEP2	DEP3
Other psychiatric diagnoses	PSY1	PSY2	PSY3
Lou Gehrig's disease (amyotrophic lateral sclerosis)	LOU1	LOU2	LOU3
Other - specify	OTHERFAM		

CS2-
CS7
CS2-
CS23
CS2-
CS7
CS2-
CS5

Lifestyle

33. Have you ever been a regular coffee drinker? (nearly every day)

COFFEE

Yes→ for how many years? ____ years

COFFEEYR

No Don't Know

34. Have you ever been a regular tea drinker? (nearly every day)

TEA

Yes→ for how many years? ____ years

TEAYR

No Don't Know

35. Have you ever been a regular drinker of soft drinks? (nearly every day)

DRINKS

Yes→ for how many years? ____ years

DRINKYR

No Don't Know

36. Have you ever smoked cigarettes regularly (nearly every day)?

SMOKE

Yes→ for how many years? ____ years

SMOKEYR

On average, how many per day? ____

SMOKEDAY

Less than 1 pack

One pack

More than 1 pack

No Don't Know

37. Have you ever smoked a pipe regularly? (nearly every day)

Yes→ for how many years? ____ years

No Don't Know

**PIPE
PIPEYR**

38. Have you ever smoked cigars regularly? (nearly every day)

Yes→ for how many years? ____ years

No Don't Know

**CIGARS
CIGARYR**

39. Have you ever been a regular beer drinker? (at least once a week)

Yes→ for how many years? ____ years

No Don't Know

**BEER
BEERYR**

40. Have you ever been a regular wine drinker? (at least once a week)

Yes→ for how many years? ____ years

No Don't Know

**WINE
WINEYR**

41. Have you ever been a regular drinker of spirits? (at least once a week)

Yes→ for how many years? ____ years

No Don't Know

**SPIRITS
SPIRITYR**

42. Have you eaten shellfish (for example, mussels, clams, oysters, scallops, shrimp) regularly? (at least once a month)

Yes→ for how many years? ____ years

No Don't Know

**SHELLFIS
SHELLFYR**

43. Have you eaten raw fish regularly? (at least once a month)

Yes→ for how many years? ____ years

No Don't Know

**RAWFISH
RAWFIS~~Y~~YR**

44. Have you eaten raw meat regularly? (at least once a month)

- Yes → for how many years? ____ years
- No Don't Know

RAWMEAT
RAWMEAYR

45. Have you eaten sausages, liver, kidneys, sweetbreads or other organ meats regularly? (at least once a month)

- Yes → for how many years? ____ years
- No Don't Know

SAUSAGE
SAUSAGYR

46. Do you engage in regular exercise?

- Yes No Don't Know

EXERCISE

How often?

- Three times a week
- Once a week (1)
- Less than weekly (2)

HOWOFTEN

Type of physical activity

- More vigorous than walking
- Walking (1)
- Less vigorous than walking (2)

TYPE

Thank you very much for completing this questionnaire.
Please put it in the enclosed envelope and return it to us.

Handwritten notes:

1. 2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 9. 10. 11. 12. 13. 14. 15. 16. 17. 18. 19. 20. 21. 22. 23. 24. 25. 26. 27. 28. 29. 30. 31. 32. 33. 34. 35. 36. 37. 38. 39. 40. 41. 42. 43. 44. 45. 46. 47. 48. 49. 50. 51. 52. 53. 54. 55. 56. 57. 58. 59. 60. 61. 62. 63. 64. 65. 66. 67. 68. 69. 70. 71. 72. 73. 74. 75. 76. 77. 78. 79. 80. 81. 82. 83. 84. 85. 86. 87. 88. 89. 90. 91. 92. 93. 94. 95. 96. 97. 98. 99. 100.

Other notes:

0 - skipped

0.01 = 1.00

0.02 = 2.00

0.03 = 3.00

0.04 = 4.00

0.05 = 5.00

0.06 = 6.00

0.07 = 7.00

0.08 = 8.00

0.09 = 9.00

0.10 = 10.00

0.11 = 11.00

0.12 = 12.00

0.13 = 13.00

0.14 = 14.00

0.15 = 15.00

0.16 = 16.00

0.17 = 17.00

0.18 = 18.00

0.19 = 19.00

0.20 = 20.00

0.21 = 21.00

0.22 = 22.00

0.23 = 23.00

0.24 = 24.00

0.25 = 25.00

0.26 = 26.00

0.27 = 27.00

0.28 = 28.00

0.29 = 29.00

0.30 = 30.00

0.31 = 31.00

0.32 = 32.00

0.33 = 33.00

0.34 = 34.00

0.35 = 35.00

0.36 = 36.00

0.37 = 37.00

0.38 = 38.00

0.39 = 39.00

0.40 = 40.00

0.41 = 41.00

0.42 = 42.00

0.43 = 43.00

0.44 = 44.00

0.45 = 45.00

0.46 = 46.00

0.47 = 47.00

0.48 = 48.00

0.49 = 49.00

0.50 = 50.00

0.51 = 51.00

0.52 = 52.00

0.53 = 53.00

0.54 = 54.00

0.55 = 55.00

0.56 = 56.00

0.57 = 57.00

0.58 = 58.00

0.59 = 59.00

0.60 = 60.00

0.61 = 61.00

0.62 = 62.00

0.63 = 63.00

0.64 = 64.00

0.65 = 65.00

0.66 = 66.00

0.67 = 67.00

0.68 = 68.00

0.69 = 69.00

0.70 = 70.00

0.71 = 71.00

0.72 = 72.00

0.73 = 73.00

0.74 = 74.00

0.75 = 75.00

0.76 = 76.00

0.77 = 77.00

0.78 = 78.00

0.79 = 79.00

0.80 = 80.00

0.81 = 81.00

0.82 = 82.00

0.83 = 83.00

0.84 = 84.00

0.85 = 85.00

0.86 = 86.00

0.87 = 87.00

0.88 = 88.00

0.89 = 89.00

0.90 = 90.00

0.91 = 91.00

0.92 = 92.00

0.93 = 93.00

0.94 = 94.00

0.95 = 95.00

0.96 = 96.00

0.97 = 97.00

0.98 = 98.00

0.99 = 99.00

1.00 = 100.00