

[Preventing dependency: the longevity challenge].

Prévention de la dépendance : le défi de la Longévité

Françoise Forette

*Hôpital Broca, Université Paris V. Directrice de la Fondation nationale de gérontologie
Directrice de l'International Longevity Center (ILC-France).*

Le défi de la longévité

L'accroissement de la longévité est avant tout un immense privilège des nations occidentales à la condition, bien sûr, que la majorité de la population âgée soit active et en bonne santé. Or, contrairement à certaines interprétations des statistiques, les chiffres de l'étude Handicap, Incapacité, Dépendance (HID) inclinent plutôt à l'optimisme. Ils montrent qu'à peine 7 % des plus de 60 ans souffrent d'un certain degré de dépendance. Plus de 93 % de la population restent donc autonomes [1].

Bien évidemment, la dépendance augmente avec l'âge, mais elle est remarquablement peu fréquente entre 60 et 69 ans (2,06%). L'augmentation de la dépendance concerne plus souvent les femmes, et particulièrement les plus de 90 ans. Mais, même à ce grand âge, moins de la moitié de la population est dépendante et les hommes gardent des scores remarquables puisque près de 70 % des plus de 90 ans restent autonomes.

Ces pourcentages favorables ne doivent cacher les chiffres absolus : Les 7% de la population de plus de 60 représentent plus d'un million de personnes dont la dépendance nécessite une assistance et un coût important pour la collectivité.

La pyramide des âges de la population française évolue vers une augmentation de la proportion des plus de 80 ans qui va tripler entre les années 2000 et les années 2050 [2]. Il y a donc bien un risque de voir s'accroître le nombre des personnes dépendantes.

Le vieillissement est habituellement caractérisé par une diminution de certaines fonctions et l'augmentation de fréquence de maladies invalidantes. Mais ce processus est extraordinairement hétérogène et il est possible de l'influencer. Deux types de facteurs sont impliqués dans l'hétérogénéité : des facteurs génétiques innés et acquis qu'on ne peut encore modifier [3,4] et des facteurs d'environnement sur lesquels on peut agir avec détermination et efficacité. Ce sont, d'une part, les facteurs socio-économiques et d'autre part, les progrès de la médecine, la prévention et l'accès aux soins.

Les causes de la dépendance

La majorité des dépendances est consécutive aux maladies dites « liées à l'âge ». La deuxième cause de dépendance serait la « fragilité ». La troisième de ces causes est l'inactivité ou, de façon plus générale, le mode de vie.

Les maladies dites liées à l'âge

Toutes les maladies dites « liées à l'âge », maladies cardiovasculaires, démences, cancers, arthrose et ostéoporose, troubles sensoriels, ... peuvent être causes de dépendance, mais elles sont, pour la plupart, liées à des facteurs de risque et donc accessibles à la prévention. Cette prévention sera plus efficace encore dans l'avenir grâce aux progrès en cours comme la thérapie cellulaire, la puce à ADN, les biotechnologies, ...

La prévention doit être entendue « tout au long de la vie ». Il n'est jamais trop tôt, il n'est jamais trop tard. Voici quelques exemples :

La prévention des maladies cardiovasculaires de l'âge mûr et avancé passe par la diminution des teneurs en sel et en graisses des aliments pour enfants (petits pots, biscuits etc), par la lutte contre l'obésité de l'enfant, l'interdiction du tabagisme dans les écoles et tous les lieux qui reçoivent des adolescents.

La prévention de l'ostéoporose et des fractures implique la promotion de l'activité physique des adolescentes et une ration calcique suffisante. Le capital osseux et musculaire est constitué avant l'âge de 20 ans.

La prévention des troubles sensoriels nécessite de diminuer l'intensité sonore dans les lieux publics pour éviter les surdités, de protéger les yeux du soleil pour retarder les cataractes voire les DMLA etc.

Lorsque le style de vie ne suffit pas, la médecine fondée sur les preuves a largement démontré que la correction des grands facteurs de risque vasculaires, troubles lipidiques, hypertension, syndrome métabolique, tabagisme, obésité, diabète mais aussi l'ostéoporose et les facteurs de risque de cancer, permettait de réduire significativement les grands fléaux qui conduisent à la dépendance.

Il n'est jamais trop tard : l'étude HYVET vient de démontrer que le traitement de l'hypertension artérielle après 80 ans réduit significativement de 21% la mortalité totale et de 39% la mortalité par accidents vasculaires cérébraux (AVC). L'incidence des AVC mortels et non mortels est réduite de 30% [5]. Cette étude démontre qu'il n'existe pas de seuil lié à l'âge, au-delà duquel l'abstention serait légitime. Seuls, l'état du patient et le bénéfice attendu doivent entrer dans la décision.

Prévention et Promotion de la santé

La prévention des maladies liées à l'âge passe d'abord par l'amélioration du style de vie. Une promotion de l'ensemble des déterminants du style de vie -nutrition équilibrée, activité physique modérée et prolongée, prolongation de l'activité professionnelle ou bénévole, activité intellectuelle, activités de loisirs, engagement personnel et développement de la conscience préventive - permettrait probablement une diminution de l'incidence d'un grand nombre de maladies et notamment de l'obésité.

Le facteur le plus important d'adhésion à la prévention et donc de réduction de la morbidité est certainement l'éducation tout au long de la vie. Elle explique, en partie, les inégalités en matière de santé et, donc, de risque de dépendance, entre les différentes classes socioprofessionnelles. A 35 ans, un cadre ou profession libérale a une espérance de vie supérieure de 7 ans à celle d'un ouvrier (46 ans versus 39 ans) [6]. Elle explique aussi les inégalités géographiques à l'intérieur de l'hexagone A la naissance, l'espérance de vie des hommes est de 4,9 ans supérieure en Ile de France à celle observée en Nord-Pas de Calais (78,5 versus 73,6 ans) [7]. Il a été très bien démontré que c'est le niveau d'éducation des mères qui détermine la santé de leurs enfants lorsqu'ils seront adultes et donc le risque de dépendance. Les gains d'espérance moyenne de vie chez les hommes depuis 30 ans observés en Europe sont liés pour 20% au niveau socioéconomique, pour 30% au niveau d'éducation des mères et 50% à la génération et l'utilisation de nouvelles connaissances [8].

Il existe aussi des inégalités liées à l'âge comme le montrent les exemples de carence de prise en charge pouvant mener à la dépendance.

Certaines carences de prise en charge curative ou préventive peuvent mener à une dépendance qui aurait pu être évitée : l'insuffisance cardiaque et l'ostéoporose en sont des exemples. Nous savons que l'insuffisance cardiaque augmente avec l'âge de façon drastique pour atteindre une prévalence proche des 10 % dans la tranche d'âge des 80-89 ans. Il a été démontré dans l'étude « EuroHeart Failure survey » portant sur 10.692 sujets que la majorité

des 2780 patients de plus de 80 ans n'était pas traitée selon les normes de la médecine fondée sur les preuves. Il est aujourd'hui recommandé de traiter l'insuffisance cardiaque congestive par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les bêta-bloquants. Or, ces deux catégories de médicaments étaient moins prescrites chez les personnes de plus de 80 ans [9]. Le suivi de cette cohorte 4 ans plus tard montre une amélioration importante : L'utilisation des IEC ou des inhibiteurs de récepteurs de l'angiotensine II (Ara2) est significativement augmentée de 50% en 2001 à 76% en 2005 ($p < 0.001$), de même celle des bêta-bloquants 24% versus 53% ($p < 0.001$) [9].

L'ostéoporose et les fractures qu'elle entraîne sont une grande cause de dépendance. Le risque augmente avec l'âge et l'incidence des fractures du col du fémur croît de façon exponentielle en l'absence de prévention [11]. On dispose de nombreux traitements capables de prévenir efficacement les fractures : la supplémentation par le calcium et la vitamine D, les biphosphonates, le ranelate de strontium ... Or, une étude récente a montré que seulement un petit tiers des patients recevait un traitement de l'ostéoporose avant la fracture [12]. Pourtant, une fracture du col est responsable d'un taux de 19 % de mortalité à un an, elle entraîne un déclin fonctionnel de 32 % lors de la sortie de l'hôpital et de 16 % à un an [13]. Faire bénéficier les patients âgés de tous progrès médicaux est une exigence éthique et pragmatique pour réduire la dépendance à son plus bas niveau par la simple pratique de qualité.

La maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées : La cause la plus fréquente de dépendance.

La maladie d'Alzheimer constitue un enjeu de santé publique absolument considérable. La prévalence de la maladie augmente de façon drastique après 80-85 ans et plus un individu aura la chance de vivre longtemps, plus il courra de risques de développer une MA ou une maladie apparentée [14]. A l'échelon mondial, on compte actuellement 20 millions de patients atteints de MA ou d'une maladie apparentée. Ils seront 80 millions en 2040 si aucun progrès n'est réalisé dans ce domaine. Il y a chaque année 4,6 millions de nouveaux cas par an, soit un nouveau cas toutes les 7 secondes [15].

La recherche de traitements préventifs ou de médicaments capables d'agir sur le processus dégénératif doit être prioritairement encouragée, mais les traitements substitutifs symptomatiques dont nous disposons d'ores et déjà sont encore sous-utilisés.

En France, 850 000 personnes sont atteintes de MA et de maladies apparentées, dont une moitié des cas ne sont pas diagnostiqués et seulement 17 % sont traités.

D'après les données issues de l'étude PAQUID, 72 % des bénéficiaires potentiels de l'Allocation personnalisée d'autonomie (APA) sont déments, dont 55 % atteint de MA. L'institutionnalisation est due dans 70 % des cas à une MA ou à une maladie apparentée [16]. Il est donc clair que les avancées de la recherche, fondamentales, cliniques ou thérapeutiques dans le domaine de la maladie d'Alzheimer sont les déterminants majeurs de la prévention de la dépendance.

L'efficacité des traitements symptomatiques substitutifs est modérée, mais néanmoins significative, sur les fonctions cognitives, les activités de la vie quotidienne et le jugement global porté sur le patient [17, 18]. Ce gain, même s'il est modeste, doit être pris en compte car il retarde l'entrée dans la dépendance et l'institutionnalisation [19-21]. Un travail a montré que le traitement pouvait aussi alléger le fardeau des aidants [22].

Approches préventives des démences

Les approches préventives des démences ont été abordées récemment dans cette revue [23]. Les études épidémiologiques ont montré que les personnes qui prennent au long cours des anti-inflammatoires [24-26], des statines ou des oestrogènes [27-32], ont une incidence de MA très significativement inférieure à la population générale. La réduction de l'incidence de la MA pourrait atteindre les 70 % avec les statines [33]!

Malheureusement, les essais contrôlés, qui seuls peuvent apporter la preuve d'une efficacité de ces substances, sont négatifs [34-40]. Les arguments épidémiologiques et neurobiologiques amènent cependant à penser qu'il est sans doute encore trop tôt pour affirmer que ces produits n'ont aucun intérêt en prévention des démences.

De même les antioxydants et, en particulier la Vitamine E, n'ont pas fait non plus encore preuve de leur efficacité [41-44].

De nombreux travaux épidémiologiques ont démontré le lien entre le niveau de pression artérielle et la survenue 15 à 30 ans plus tard d'une démence vasculaire ou de type Alzheimer [45-46]. Deux études randomisées, contrôlées contre placebo, ont démontré que le traitement de l'hypertension artérielle réduisait le risque de démence : Réduction de 50% des démences vasculaire ou de type Alzheimer dans l'étude Syst-Eur, au cours de laquelle des sujets de plus de 60 ans atteints d'hypertension artérielle (HTA) systolique isolée recevaient un inhibiteur calcique en première intention éventuellement associée à un IEC et un diurétique [47, 48]. Réduction des démences liées à une récurrence d'accident vasculaire cérébral dans l'étude PROGRESS, menée chez des patients hypertendus ou normotendus déjà atteints d'accident

vasculaire cérébral (AVC), traités avec un IEC et un diurétique [49]. Ces résultats doivent être confirmés et de nouvelles investigations doivent être initiées, notamment pour évaluer l'importance de la composante vasculaire longtemps négligée des démences [50, 51]. Ils soulignent l'intérêt, pour la prévention de la dépendance, de la prise en charge de tous les facteurs de risque vasculaire qui réduit l'incidence des accidents cardiovasculaires, cérébrovasculaires et probablement le déclin cognitif et les démences.

L'adoption d'un régime alimentaire favorable à une bonne santé cardiovasculaire avec consommation privilégiée de poisson, de fruits et de légumes est à rapprocher de cette prévention des facteurs de risque qui promeuvent les maladies liées à l'âge les plus responsables de dépendance [52, 53].

Traitements agissant sur le processus des lésions

Le véritable facteur de prévention de la dépendance reste la découverte de thérapeutiques qui s'adresseraient au processus même sinon à la cause de la maladie d'Alzheimer. La revue récente faite dans ce journal [23] détaille les travaux qui ciblent les deux lésions de la maladie, plaque amyloïde et dégénérescence neurofibrillaire.

L'approche la plus étudiée est certainement l'approche anti-amyloïde : modificateurs de sécrétases, inhibiteurs des bêta- et gamma-sécrétases [54-58], stimulateurs de l'alpha-sécrétase [59], immunothérapie active ou passive [61, 61]. En dépit des effets secondaires graves observés durant la première expérimentation du « vaccin », cette approche est la plus avancée. L'utilisation d'adjuvants différents et surtout de fragments d'A bêta qui n'induiraient que la réponse humorale sans réponse lymphocytaire T, a fait l'objet de multiples essais précliniques et certains essais de phase II ont déjà été entrepris [62]. Un essai de phase III prudent est en développement.

Le développement de molécules ciblant la protéine tau présente aussi un intérêt majeur à la fois sur le plan du traitement de la maladie à un stade précoce et celui de la compréhension de la chronologie des lésions : inhibiteurs de la phosphorylation de la protéine tau, inhibiteurs de kinases et les activateurs de phosphatases [63, 64]. Enfin, les approches utilisant les facteurs de croissance et les cellules souches connaîtront des progrès importants dans les années qui viennent et augmentent le nombre de candidats au traitement de la maladie d'Alzheimer. Des traitements qui permettraient d'arrêter la progression de la MA à ces stades débutants pourraient réduire de 70% de nombre de personnes dépendantes. C'est dire l'enjeu majeur de la recherche dans ce domaine.

1.1 La fragilité

La fragilité est un syndrome complexe de vulnérabilité accrue qui comporterait un risque majeur de dépendance lorsque que survient un stress quel qu'en soit la nature : infection, chute, fracture, deuil etc [65].

La « fragilité » existe-t-elle ou est-ce un concept construit? [66] Selon la définition couramment admise par les experts, la fragilité est un état physiologique de vulnérabilité secondaire à de multiples déficiences ou dérégulation des systèmes qui conduisent à une diminution des réserves physiologiques. Il n'y a malheureusement accord ni sur le phénotype ni sur les critères de la fragilité ni sur sa réversibilité ou non.

Phénotypes de fragilité

Le phénotype de fragilité, le plus couramment reconnu regroupe des symptômes comme la perte de poids, l'anorexie, la faiblesse musculaire, la fatigue, la lenteur. Ces symptômes sont associés à la sarcopénie, l'ostéopénie, les troubles de l'équilibre, la dénutrition, la marche lente, la diminution de la capacité de réponse au stress. La conséquence de la fragilité est un risque accru de chute, de blessure, d'hospitalisation, d'incapacité et de dépendance. Fried définit la fragilité par les cinq critères suivants : perte de poids, faiblesse voire épuisement, activités physiques réduites, lenteur de la marche, faiblesse de la force de préhension.

Rockwood intègre en outre la détérioration cognitive à ces critères [67, 68].

Selon Fried, dans la cohorte de la Cardiovascular Health Study, la prévalence de la fragilité est basse, 3,9%, dans la tranche des 65 à 74 ans, elle s'élève à 11,6% dans la tranche des 75 à 84 ans mais elle atteint le quart de la population des plus de 85 ans. Le suivi longitudinal de cette cohorte de 5317 sujets de plus de 65 ans montre le caractère prédictif indépendant de ce critère de fragilité, significativement associé à 3 et 7 ans à la survenue de décès ($p<0001$), d'hospitalisation ($p<0001$), de chute ($p<0001$) et de dépendance ($p<0001$). En raison du flou du concept, ces chiffres varient cependant beaucoup d'une étude à l'autre [69].

Parmi les modifications physiologiques sous-jacentes, l'existence de stigmates inflammatoires, d'insulinoresistance [70, 71] et le déclin hormonal [72] semblent jouer un rôle déclenchant. Selon certains auteurs [73], la manifestation initiale la plus prédictive de la fragilité serait la faiblesse musculaire liée à la sarcopénie [74]. D'autres auteurs accordent toute leur importance à la vitesse de marche, la baisse de l'activité physique, la chute de poids

et le déclin cognitif [75].

La fragilité est-elle réversible ?

Il est possible d'intervenir sur un certain nombre de signes et de symptômes de la fragilité. De nombreux programmes de prévention de la dépendance liée à la fragilité ont été mis en place [76, 77]. La rééducation de la marche et de l'équilibre, l'entraînement physique prolongé, la lutte contre la dénutrition [78], les activités intellectuellement stimulantes et intégratrices [79] donnent des résultats significativement mesurables. La sarcopénie fait l'objet de nombreuses approches préventives dominées par l'activité physique et les thérapies hormonales [80-82]. Enfin, les modifications physiologiques du sujet âgé fragile sont l'objet d'importants travaux de recherche [83] qui font appel à des substances comme la testostérone, l'hormone de croissance, les inhibiteurs des cytokines, les inhibiteurs des caspases, les antagonistes de la myostatine, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion [84-86].

Il semble cependant qu'une meilleure intégration sociale reste un élément capital de la prévention de la dépendance.

L'inactivité

L'inactivité est associée à un risque accru de mortalité, et la morbidité qui sous-tend nécessairement l'accroissement de la mortalité est également liée à un risque de dépendance. Entre 35 et 80 ans, les hommes inactifs ont eu une mortalité presque trois fois plus élevée que l'ensemble des hommes sur la période 1991-1999 (il faut souligner que les inactifs peuvent l'être en raison d'un certain nombre de maladies et de dépendance). L'augmentation de ce risque est moindre chez la femme inactive [6].

En France, plus l'augmentation de l'espérance de vie augmente, plus le taux d'activité diminue. De 55 à 59 ans, le taux d'emploi n'est que de 55,5% comparé à 80% en Suède. De 60 à 64 ans il tombe à 15% versus 60% et à plus de 65 ans à 1,4% versus 11% [87]. Ces faibles taux ne sont pas expliqués par des différences d'état de santé. Un travail récent montre qu'entre 50 et 70 l'espérance de vie en santé est deux fois supérieure à l'espérance de vie en santé et en activité. Ce nouvel indicateur « Healthy Working Life Expectancy » qui, pour la première fois, inclut l'activité nous place à la queue des pays Européens en matière d'activité [88].

La persistance de l'activité professionnelle est pourtant un puissant garant de l'autonomie grâce à la stimulation intellectuelle et physique qu'elle entraîne. Un travail récent montre que les emplois exigeants intellectuellement sont associés à un moindre déclin cognitif dont nous

avons vu l'importance en termes de dépendance [89]. Une autre étude montre que l'activité quotidienne, dans son ensemble est liée au maintien de la cognition [90].

Fried a bien montré que l'activité bénévole structurée a, de même, des effets favorables [79].

La poursuite de l'activité dans un milieu de travail favorable prédispose à l'optimisme et l'estime de soi. Plusieurs études ont montré le lien entre ce trait de caractère et la diminution de la mortalité, en particulier cardiovasculaire, le maintien de l'activité physique, un style de vie favorable et un vieillissement en bonne santé [91-93]. Un très intéressant travail de Sharot montre que cette tendance est spécifiquement liée à une augmentation de l'activation de l'amygdale lors d'une stimulation [94].

La « Health and Retirement Study » évoque une compression de la morbidité cognitive : 12% des sujets de plus de 70 ans avait une détérioration cognitive en 1993. En 2002, le pourcentage s'abaisse à 8,7% ($p < 0.001$) [95]. Les auteurs attribuent cette amélioration significative à l'investissement sociétal pour maintenir la réserve cognitive au travers de l'éducation pendant l'enfance, la stimulation intellectuelle au travail et durant les loisirs tout au long de la vie.

Une étude de la DRESS a montré dès 2002 une baisse de la prévalence de la dépendance lourde à chaque âge : la baisse observée est plus importante, particulièrement après 80 que la baisse attendue d'après les gains de santé et d'espérance de vie observés entre 1990 et 1999 [96].

En conclusion, tous les travaux démontrent que nous avons les outils de prévention de la dépendance : prévention de maladies liées à l'âge par le style de vie et l'éradication des facteurs de risque, promotion de l'information et de l'éducation, détection et correction des risques de fragilité, poursuite de l'activité professionnelle ou bénévole, maintien de l'optimisme et de l'estime de soi par l'intégration sociale. Ces outils ont fait scientifiquement la preuve de leur efficacité. Ils sont entre nos mains pour faire de la longévité la plus extraordinaire aventure du vivant.

Références

1. COLIN C., COUTTON V. « Le nombre de personnes âgées dépendantes d'après l'enquête Handicaps-incapacités-dépendance », *Études et Résultats*, Drees, n° 94 décembre 2000
2. Population Division of the Department of Economic and Social Affairs of the United Nations Secretariat, World Population Prospects: The 2006 Revision and World Urbanization Prospects: The 2005 Revision, <http://esa.un.org/unpp>, Monday, January 19, 2009; 8:09:47 AM.
3. Carnes BA, Olshansky SJ. Heterogeneity and its biodemographic implications for longevity and mortality. *Exp Gerontol.* 2001 Mar;36(3):419-30. Review.
4. Kirkwood TB, Feder CE, Finch CE et al. What accounts for the wide variation in life span of genetically identical organisms reared in a constant environment. *Mech Aging Dev.* 2005;126: 439-43
5. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE et al. HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med.* 2008; 358:1887-98. .
6. Monteil C, Robert-Bobée I, Les différences sociales de mortalité : en augmentation chez les hommes, stables chez les femmes. INSEE Première n°1025, juin 2006
7. INSEE 2005- Fichier Etat-Civil et Estimations localisées de population. <http://www.insee.fr/fr/ffc/figure/CMRSOS02219.xls>
8. Wang J et al. Measuring country performance on health: Selected indicators for 115 countries. The World Bank, 1999 (Human Development Network, Health, Nutrition and Population Series).
9. Komajda M, Hanon O, Hochadel M, et al. Management of octogenarians hospitalized for heart failure in Euro Heart Failure Survey I. *Eur Heart J* 2007; 28:1310-8
10. Komajda M Hanon O.. Contemporary management of octogenarians hospitalized for heart failure in Europe: Euro Heart Failure Survey II. *Euro Heart J.* Dec 2008 on line. In press.
11. Sambrook P, Cooper C. Osteoporosis. *Lancet* 2006;367:2010-8
12. Gehlbach SH, Bigelow C, Heimisdottir M, et al. Recognition of vertebral fracture in a clinical setting. *Osteoporos Int* 2000;11:577-82
13. Autier P, Haentjens P, Bentin J, et al. Costs induced by hip fractures: a prospective controlled study in Belgium. Belgian Hip Fracture Study Group. *Osteoporos Int* 2000;11:

14. Fratiglioni L, De Ronchi D, Agüero-Torres H. Worldwide prevalence and incidence of dementia. *Drugs Aging* 1999;15:365-75
15. Ferri CP, Prince M, Brayne C, et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet* 2005;366:2112-7
16. Ramaroson H, Helmer C, Barberger-Gateau P, et al ; PAQUID. Prévalence de la démence et de la maladie d'Alzheimer chez les personnes de 75 ans et plus : Données réactualisées de la cohorte PAQUID. *Rev Neurol* 2003;159:405-11
17. Blennow K, De Leon MJ. Alzheimer's disease. *The Lancet*. 2007 ; 368: 387-403
18. Klafki HW , Staufenbiel M, Kornhuber J et Wiltfang J. Therapeutic approaches to Alzheimer's disease. *Brain* 2006 ; 129 : 2840-55
19. Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1. Art. n°CD005593.
20. Bullock R, Touchon J bergman H et al.(3) Rivastigmine and donepezil treatment in moderate to moderately-severe Alzheimer's disease over a 2-year period. *Curr Med Res Opin*. 2005 Aug;21:1317-27.
21. Trinh H, Hoblyn J, Mohanty S, Yaffe K. Efficacy of cholinesterase inhibitors in the treatment of neuropsychiatric symptoms and functional impairment in Alzheimer disease: a meta-analysis. *JAMA* 2003, 289 : 210-216
22. Lingler JH, Martire LM, Schulz R. Caregiver-specific outcomes in antidementia clinical drug trials: a systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc* 2005, 53 : 983-990
23. Forette F, Hauw JJ. La Maladie d'Alzheimer: des lésions cérébrales aux perspectives thérapeutiques. *Bull.Acad.Natlemed.*, 2008,192:363-380
24. McGeer EB, McGeer PL. Inflammatory processes in Alzheimer's disease. *Prog Neuropsychopharmacol. Biol Psychiatry* 2003;27: 741-9
25. Szekeley CA, Thorne JE, Zandi PP. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for the prevention of Alzheimer's disease: a systematic review. *Neuroepidemiology* 2004; 23:159-69.
26. Salpeter SR, Gregor P, Ormiston TM, Whitlock R, Raina P, Thabane L, Topol EJ. Meta-analysis: cardiovascular events associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med*. 2006;119:552-9
27. Wolozin B, Cholesterol and the biology of Alzheimer's disease. *Neuron* 2004; 41:7-10
28. Li G, Larson EB, Sonnen JA, Shofer JB Petrie EC, Schantz A et al. Statin therapy is associated with reduced neuropathologic changes of Alzheimer disease *Neurology* 2007 ;

69 :878-885

29. Refolo L, Malester B, Lafrancois J, Bryant-Thomas T, Wang R et coll:
Hypercholesterolemia accelerates the Alzheimer's amyloid pathology in a transgenic mouse model. *Neurobiol Dis* 2000;7:321-331
30. LeBlanc ES, Janowsky J Chan BK, Nelson HD. Hormone Replacement therapy and cognition. Systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2001; 285:1489-99
31. Hogervorst E, Yaffe K, Richards M, Huppert F; Hormone replacement therapy to maintain cognitive function in women with dementia. *Cochrane database Syst Rev* 2002; 3: CD003799
32. Rocca WA, Bower JH, Maraganore DM, Ahlskog JE, Grossardt BR, de Andrade M, Melton LH ; Increased risk of cognitive impairment or dementia in women who underwent oophorectomy before menopause. *Neurology* 2007 ;69 :1074-1083
33. Jick H, Zornberg GL, Jick SS, Seshadri S, Drachman DA. Statins and the risk of dementia. *Lancet* 2000; 356: 1627-31
34. Aisen PS, Schafer KA, Grundman M. et al. Effects of rofecoxib or naproxen vs placebo on Alzheimer disease progression: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 289: 2819-26
35. Sheperd J, Blauw GJ, Murphy MB et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2000; 360:1623-30
36. Heart Protection Study Collaborative Group (2002) MRC/BHF. Heart protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360:7-22
37. Li G, Higdon R, Kukull WA et al. Statin therapy and risk of dementia in the elderly:a community-based prospective cohort study. *Neurology* 2004a; 63:1624-8
38. Wolozin B, Manger J, Bryant R, Cordy J,Green RC, McKee A. Re-asessing the relationship between cholesterol, statins and Alzheimer's disease. *Acta neurol Scand Suppl* 2006; 185:63-70.
39. Mulnard RA, Cotman CW, Kuller I et al. Estrogen replacement therapy for treatment of mild to moderate Alzheimerdisease: a randomized controlled trial. *Alzheimer's Disease Cooperative Study. JAMA* 2000;283:1007-15
40. Shumaker SA, Legault C, Kuller L et al. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenepausal women: Women Health Initiative Memory Study. *JAMA* 2004; 291:2947-58
41. Engelhart MJ, Geerlings MI, Ruitenberg A et al. Dietary intake of antioxydants and risk of

- Alzheimer disease. *JAMA* 2004; 287:3223-29
42. Morris MC, Evans DA, Bienias JL et al. Dietary intake of antioxidant nutrients and the risk of incident Alzheimer disease in a biracial community study. *JAMA* 2002; 287:3230-37
 43. Sano M, Ernesto C, Thomas RG et al. A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol or both as a treatment for Alzheimer's disease. *N Eng J Med* 1997; 336:1216-22
 44. Petersen RC, Thomas RG, Grundman M et al. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N Eng J Med* 2005; 352:2379-88
 45. Skoog I, Lernfelt B, Landahl S et al. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet*. 1996; 347:1141-5.
 46. Hanon O, Seux ML, Lenoir H, Rigaud AS, Forette F. Hypertension and dementia. *Curr Cardiol Rep*. 2003, 6:435-40. Review.
 47. Forette F, Seux ML, Staessen JA, et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 1998;352:1347-51
 48. Forette F, Seux ML, Staessen JA, et al. The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. *Arch Intern Med* 2002;162:2046-52
 49. Tzourio C, Anderson C, Chapman N et al.; PROGRESS Collaborative Group. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med*. 2003; 163:1069-75.
 50. Birkenhäger WH, Forette F, Seux ML et al. Blood pressure, cognitive functions, and prevention of dementia in older patients with hypertension. *Arch Int Med* 2002; 161:152
 51. Hanon O, Pequignot R, Seux ML, et al. Relationship between antihypertensive drug therapy and cognitive function in elderly hypertensive patients with memory complaints. *J Hypertens*. 2006; 1:2101-7.
 52. Morris MC, Evans DA, Bienias JL et al. Consumption of fish and n-3 fatty acids and risk of incident Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2003; 60:940-6.
 53. Baberger-Gateau P, Raffaitin C, Letenneur L, Berr C, Tzourio C, Dartigues JF, Alperovitch A Dietary pattern and risk of dementia. The Three-City cohort study. *Neurology* 2007 ;69 :1921-1930
 54. Hull M, Berger M, Heneka M. Disease-modifying therapies in Alzheimer's disease: how far have we come? *Drugs* 2006; 66: 2075-93

55. Hussain I, Hawkins J, Harrison D et al. Oral administration of a potent and selective non peptidic BACE1 inhibitor decreases beta-cleavage of amyloid precursor protein and amyloid beta production in vivo ; *J neurochem.* 2007 100:802-9
56. Hills ID, Vacca JP. Progress toward a practical BACE-1 Inhibitor. *Curr Opin Drug Discov Devel.* 2007; 4:383-91
57. Evin G, Sernee MF, Masters CL; Inhibition of gamma-secretase as a therapeutic intervention for Alzheimer's disease: prospects, limitations and strategies. *CNS Drugs* 2006; 20:351-72
58. Siemers E, Skinner M, Dean RA et al. Safety, tolerability, and changes in amyloid beta concentration after administration of a gamma-secretase inhibitor in volunteers. *Clin neuropharmacol* 2005; 28:126-32
59. Etcheberrigaray R, Tan M, Dewachter I et al. Therapeutic effects of PKC activators in Alzheimer's disease transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101:1141-46
60. Schenk D, Barbour R, Dunn W, et al. Immunization with amyloid-beta attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse. *Nature* 1999;400:173-7
61. Gilman S, Koller M, Black RS. Clinical effects of Aβ immunization (AN1792) in patients with AD in an interrupted trial. *Neurology* 2005; 64: 1553-62.
62. Agadjanyan MG, Ghochikian A, Petrushina I et al. Prototype Alzheimer's disease vaccine using the immunodominant B cell epitope from beta amyloid and promiscuous T cell epitope pan HLA DR-binding peptide. *J Immunol* 2005; 174:1580-6.
63. Iqbal K, Grundke-Iqbal I. Inhibition of neurofibrillary degeneration : a promising approach to Alzheimer's disease and other tauopathies. *Curr Drug Targets* 2004;5: 495-502
64. Pickhardt M, Gazova Z, von Bergen M et al. Anthraquinones inhibit tau aggregation and dissolve Alzheimer's paired helical filaments in vitro and in cells. *J Biol Chem* 2005; 280:3628-35
65. Fried LP, Tangen C, Waltson J et al. Frailty in older adults: Evidence for a phenotype. *J Gerontol Med Sci* 2001;56:146-156
66. Fried LP, Ferrucci L, Darer J et al. Untangling the concept of Disability, Frailty, and Comorbidity: Implication for Improved Targeting and Care. *J Gerontol Med Sci* 2004;59:255-263
67. Rockwood K, Stadnyk K, MacKnight C et al. A brief instrument to classify frailty in elderly people. *Lancet* 1999;353: 205-206
68. Rockwood K, Hogan DB, MacKnight C. Conceptualisation and measurement of frailty in elderly people. *Drugs Aging.* 2000;17: 295-302.

69. Avila-Funes JA, Helmer C, Amieva H et al. Frailty among community-dwelling elderly people in France: the three-city study. . *J Gerontol Med Sci* 2008;63:1089-96
70. Leng SX, Xue QL, Tian J et al. Inflammation and frailty in older women. *J Am Geriatr Soc.*2007;55:864-71
71. Barzilay JI, Blaum C, Moore T et al. Insulin resistance and inflammation as precursors of frailty: the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med* 2007; 167:635-41
72. Lombardi G, Di Somma C, Rota F, Colao A. Associated hormonal decline in aging: is there a role for GH therapy in aging men? *J Endocrinol Invest.* 2005; 28: 99-108
73. Xue QL, Bandeen-Roche K, Varadhan R, Zhou J, Fried LP. Initial manifestations of frailty criteria and the development of frailty phenotype in the Women's Health and Aging Study II. . *J Gerontol Med Sci* 2008;63:984-90
74. Bauer JM, Sieber CC. Sarcopenia and frailty: a clinician's controversial point of view. *Exp Gerontol.* 2008; 43/ 674-8
75. Rothman MD, Leo-Simmers I, Gill TM. Prognostic significance of potential frailty criteria. *J Am Geriatr Soc.*2008;12: 2211-116
76. Gill TM, Baker DI, Gottschalk M et al. A program to prevent functional decline in physically frail elderly persons who live at home. *N Engl J med.* 2002;347:1068-1074
77. Ferrucci L, Guralnick JM, Studenski S et al. Designing randomized controlled trials aimed at preventing or delaying functional decline and disability in frail, older persons:a consensus report. *J Amer Geriatr Soc.* 2004;52:625-634
78. Paddon-Jones D, Short KR, Campbell WW, Volpi E, Wolfe RR. Role of dietary protein in the sarcopenia of aging. *Am J Clin Nutr.* 2008;87 1562S-1566S.
79. Fried LP, Carlson MC, Freedman M et al. A social model for health promotion for an aging population: initial evidence on the Experience Corps Model. *J Urban Health.* 2004; 81:64-78
80. Marcell TJ. Sarcopenia: causes, consequences and prevention. . *J Gerontol Med Sci* 2003;58:911-6
81. Srinivas-Shankar U, Wu FC. Frailty and muscle function: role for testosterone. *Front Horm Res.* 2009. 37:133-149
82. Giovannini S, Marzetti E, Borst SE, Leeuwenburgh C. Modulation of GH/IGF-1 axis: potential strategies to counteract sarcopenia in older adults. *Mech Ageing Dev.* 2008; 129: 593-601
83. Bergman H, Ferrucci L, Guralnick K et al. Frailty: An Emerging Research and Clinical Paradigm- Issues and Controversies. *J Gerontol Med Sci* 2007;62:731-737

84. Sumukadas D, Witham MD, Struthers AD, McMurdo ME. Ace-inhibitors as a therapy for sarcopenia-evidence and possible mechanisms. *J Nutr Health and Aging*. 2008;12:492-18
85. Tsuchida K. Targeting myostatin for therapies against muscle-wasting disorders. *Curr Opin Drug Discov Devel* 2008; 11: 487-494
86. Nass R, Pezzoli SS, Olivei MC. Effects of an oral ghrelin mimetic on body composition and clinical outcomes in healthy older adults: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2008;149:601-611
87. Eurostat. Statistiques de la population active 1987-2007. Edition 2008. La Documentation Française
88. Lièvre A, Jusot, F Barnay T et al. Healthy Working Life Expectancy at age 50 in Europe : A new indicator. *J Nutr Health and Aging*. 2008;11:508-14
89. Potter MJ, Plassman BL. Associations of job demands and intelligence with cognitive performance in later life. *Neurology*.2008;70:1803-8
90. Buchman AS, Wilson RS, Bennet DA. Total daily activity is associated with cognition in older persons. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2008; 16:697-701.
91. Giltay EJ, Geleijnse JM, Zitman FG et al. Lifestyles and dietary correlates of dispositional optimism: The Zutphen Elderly Study. *J Psychosom Res*.2007; 63:483-490
92. Septoe A, Wright C, Kuntz-Ebrecht SR, Iliffe S. Dispositional optimism and health behaviour in community-dwelling older people: associations with healthy aging. *Br Health Psychol*. 2006; 11:71-84
93. Iwasa H, Kawaa C, Gondo Y et al. Subjective well-being and all-cause mortality among middle-aged and elderly people living in an urban Japanese community. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi*. 2005 42: 677-83
94. Sharot T, Riccardi AM, Raio CM, Phelps EA. Neural mechanisms optimism bias. *Nature* 2007;450:102-105
95. Langa KM, Larson EB, Karlawish JH et al. Trends in the prevalence and mortality of cognitive impairment in the United States: is there evidence of a compression of cognitive morbidity. *Alzheimer Dement*. 2008; 4:134-44
96. DREES- Etudes et Résultats. N° 160. Février 2002.