HAL open science

Activités de loisirs stimulantes intellectuellement chez les personnes âgées et risque de démence après 12 ans de suivi dans la cohorte des Trois Cités en tenant compte du biais protopathique

Marie-France Malcher

To cite this version:

Marie-France Malcher. Activités de loisirs stimulantes intellectuellement chez les personnes âgées et risque de démence après 12 ans de suivi dans la cohorte des Trois Cités en tenant compte du biais protopathique. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03561142

HAL Id: dumas-03561142

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03561142v1

Submitted on 8 Feb 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - ShareAlike 4.0 International License

UNIVERSITE DE MONTPELLIER
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

THESE

Pour obtenir le titre de
DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
Par
Marie-France MALCHER

le 2 avril 2021

TITRE
Activités de loisirs stimulantes intellectuellement chez les personnes âgées et risque de démence après 12 ans de suivi dans la cohorte des Trois Cités en tenant compte du biais protopathique

Directeur de thèse : Docteur Claudine BERR

JURY

Président : Professeur Thibault MURA-TODESCO

Assesseurs :
Docteur Claudine BERR
Professeur Audrey GABELLE
Professeur Nicolas NAGOT

UNIVERSITE DE MONTPELLIER
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

THESE

Pour obtenir le titre de
DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
Par
Marie-France MALCHER

le 2 avril 2021

TITRE
Activités de loisirs stimulantes intellectuellement chez les personnes âgées et risque de démence après 12 ans de suivi dans la cohorte des Trois Cités en tenant compte du biais protopathique

Directeur de thèse : Docteur Claudine BERR

JURY

Président : Professeur Thibault MURA-TODESCO

Assesseurs :
Docteur Claudine BERR
Professeur Audrey GABELLE
Professeur Nicolas NAGOT

Université de Montpellier
FACULTÉ de MÉDECINE
Montpellier-Nîmes

ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021

PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs Honoraires

ALBAT Bernard
ALLIEU Yves
ALRIC Robert
ARNAUD Bernard
ASENCIO Gérard
ASTRUC Jacques
AUSSILLOUX Charles
AVEROUS Michel
AYRAL Guy
BAILLAT Xavier
BALDET Pierre
BALDY-MOULINIER Michel
BALMES Jean-Louis
BANSARD Nicole
BAYLET René
BILLIARD Michel
BLARD Jean-Marie
BLAYAC Jean Pierre
BLOTMAN Francis
BONNEL François
BOURGEOIS Jean-Marie
BOUSQUET Jean
BRUEL Jean Michel
BUREAU Jean-Paul
BRUNEL Michel
CANAUD Bernard
CHAPTAL Paul-André
CIURANA Albert-Jean
CLOT Jacques
COSTA Pierre
D'ATHIS Françoise
DEMAILLE Jacques
DESCOMPS Bernard
DIMEGLIO Alain
DUBOIS Jean Bernard
DUJOLS Pierre
DUMAS Robert
DUMAZER Romain
ECHENNE Bernard
FABRE Serge
FREREBEAU Philippe
GALIFER René Benoît
GODLEWSKI Guilhem
GRASSET Daniel
GUILHOU Jean-Jacques
GUITER Pierre
HEDON berbard
HERTAULT Jean
HUMEAU Claude
JAFFIOL Claude
JANBON Charles
JANBON François
JARRY Daniel
JOURDAN Jacques
KLEIN Bernard
LAFFARGUE François
LALLEMANT Jean Gabriel
LAMARQUE Jean-Louis
LAPEYRIE Henri
LEROUX Jean-Louis
LESBROS Daniel
LOPEZ François Michel
LORIOT Jean
LOUBATIERES Marie Madeleine
MAGNAN DE BORNIER Bernard
MARTY ANE Charles
MARY Henri
MATHIEU-DAUDE Pierre
MEYNADIER Jean
MICHEL François-Bernard
MION Charles
MION Henri
MIRO Luis
NAVARRO Maurice
NAVRATIL Henri
OTHONIEL Jacques
PAGES Michel
PEGURET Claude
PELISSIER Jacques
PETIT Pierre
POUGET Régis
PUJOL Henri
RABISCHONG Pierre
RAMUZ Michel
REBOUL Jean
RIEU Daniel
ROCHEFORT Henri
ROUANET DE VIGNE LAVIT Jean Pierre
SAINT AUBERT Bernard
SANCHO-GARNIER Hélène
SANY Jacques
SEGNARBIEUX François
SENAC Jean-Paul
SERRE Arlette
SOLASSOL Claude
VIDAL Jacques
VISIER Jean Pierre

Université de Montpellier
FACULTÉ de MÉDECINE
Montpellier-Nîmes

Professeurs Emérites

ARTUS Jean-Claude
BLANC François
BONAFE Alain
BOULENGER Jean-Philippe
BOURREL Gérard
BRINGER Jacques
CLAUSTRES Mireille
DAURES Jean-Pierre
DAUZAT Michel
DAVY Jean-Marc
DEDET Jean-Pierre
ELEDJAM Jean-Jacques
GROLLEAU RAOUX Robert
GUERRIER Bernard
GUILLOT Bernard
JONQUET Olivuer
LANDAIS Paul
LARREY Dominique
LE QUELLEC Alain
MARES Pierre
MAUDELONDE Thierry
MAURY Michèle
MESSNER Patrick
MILLAT Bertrand
MONNIER Louis
MOURAD Georges
PREFAUT Christian
PUJOL Rémy
RIBSTEIN Jean
SCHVED Jean-François
SULTAN Charles
TOUCHON Jacques
UZIEL Alain
VOISIN Michel
ZANCA Michel

Docteurs Emérites

PRAT Dominique
PUJOL Joseph

Université de Montpellier
FACULTÉ de MÉDECINE
Montpellier-Nîmes

ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021

PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

PU-PH de classe exceptionnelle

ALRIC Pierre	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
BACCINO Eric	Médecine légale et droit de la santé
BASTIEN Patrick	Parasitologie et mycologie
BEREGI Jean-Paul	Radiologie et imagerie médicale
BLAIN Hubert	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
BOULOT Pierre	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
CAPDEVILA Xavier	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
CHAMMAS Michel	Chirurgie orthopédique et traumatologique
COLSON Pascal	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
COMBE Bernard	Rhumatologie
COSTES Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
COTTALORDA Jérôme	Chirurgie infantile
COUBES Philippe	Neurochirurgie
COURTET Philippe	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
CRAMPETTE Louis	Oto-rhino-laryngologie
CRISTOL Jean Paul	Biochimie et biologie moléculaire
CYTEVAL Catherine	Radiologie et imagerie médicale
DE LA COUSSAYE Jean Emmanuel	Médecine d'urgence
DE WAZIERES Benoît	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
DELAPORTE Eric	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
DEMOLY Pascal	Pneumologie ; addictologie
DOMERGUE Jacques	Chirurgie viscérale et digestive

DUFFAU Hugues	Neurochirurgie
ELIAOU Jean François	Immunologie
FABRE Jean Michel	Chirurgie viscérale et digestive
FRAPIER Jean-Marc	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
HAMAMAH Samir	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
HERISSON Christian	Médecine physique et de réadaptation
JABER Samir	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
JEANDEL Claude	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
JORGENSEN Christian	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
KOTZKI Pierre Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
LABAUGE Pierre	Neurologie
LEFRANT Jean-Yves	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
LEHMANN Sylvain	Biochimie et biologie moléculaire
LUMBROSO Serge	Biochimie et Biologie moléculaire
MERCIER Jacques	Physiologie
MEUNIER Laurent	Dermato-vénéréologie
MONDAIN Michel	Oto-rhino-laryngologie
MORIN Denis	Pédiatrie
PAGEAUX Georges-Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PUJOL Pascal	Biologie cellulaire
QUERE Isabelle	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
RENARD Eric	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
REYNES Jacques	Maladies infectieuses, maladies tropicales
RIPART Jacques	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
ROUANET Philippe	Cancérologie ; radiothérapie
SOTTO Albert	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
TAOUREL Patrice	Radiologie et imagerie médicale

TOUITOU Isabelle	Génétique
VANDE PERRE Philippe	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
YCHOU Marc	Cancérologie ; radiothérapie

PU-PH de 1re classe

AGUILAR MARTINEZ Patricia	Hématologie ; transfusion
ASSENAT Éric	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
AVIGNON Antoine	Nutrition
AZRIA David	Cancérologie ; radiothérapie
BAGHDADLI Amaria	Pédopsychiatrie ; addictologie
BLANC Pierre	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
BORIE Frédéric	Chirurgie viscérale et digestive
BOURDIN Arnaud	Pneumologie ; addictologie
CAMBONIE Gilles	Pédiatrie
CAMU William	Neurologie
CANOVAS François	Anatomie
CAPTIER Guillaume	Anatomie
CARTRON Guillaume	Hématologie ; transfusion
CAYLA Guillaume	Cardiologie
CHANQUES Gérald	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
CORBEAU Pierre	Immunologie
COULET Bertrand	Chirurgie orthopédique et traumatologique
CUVILLON Philippe	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
DADURE Christophe	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
DAUVILLIERS Yves	Physiologie
DE TAYRAC Renaud	Gynécologie-obstétrique, gynécologie médicale
DE VOS John	Histologie, embryologie et cytogénétique

DEMARIA Roland	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
DEREURE Olivier	Dermatologie - vénéréologie
DROUPY Stéphane	Urologie
DUCROS Anne	Neurologie
DUPEYRON Arnaud	Médecine physique et de réadaptation
FESLER Pierre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
GARREL Renaud	Oto-rhino-laryngologie
GENEVIEVE David	Génétique
GUILLAUME Sébastien	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
GUIU Boris	Radiologie et imagerie médicale
HAYOT Maurice	Physiologie
HOUEDE Nadine	Cancérologie ; radiothérapie
KLOUCHE Kada	Médecine intensive-réanimation
KOENIG Michel	Génétique
KOUYOUMDJIAN Pascal	Chirurgie orthopédique et traumatologique
LAFFONT Isabelle	Médecine physique et de réadaptation
LAVABRE-BERTRAND Thierry	Histologie, embryologie et cytogénétique
LAVIGNE Jean-Philippe	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
LE MOING Vincent	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
LECLERCQ Florence	Cardiologie
MARIANO-GOULART Denis	Biophysique et médecine nucléaire
MATECKI Stéfan	Physiologie
MORANNE Olivier	Néphrologie
MOREL Jacques	Rhumatologie
NAVARRO Francis	Chirurgie viscérale et digestive
NOCCA David	Chirurgie viscérale et digestive
PASQUIE Jean-Luc	Cardiologie

PERNEY Pascal	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
PRUDHOMME Michel	Anatomie
PUJOL Jean Louis	Pneumologie ; addictologie
PURPER-OUAKIL Diane	Pédopsychiatrie ; addictologie
ROGER Pascal	Anatomie et cytologie pathologiques
TRAN Tu-Anh	Pédiatrie
VERNHET Hélène	Radiologie et imagerie médicale

PU-PH de 2ème classe

BOURGIER Céline	Cancérologie; radiothérapie
CANAUD Ludovic	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
CAPDEVIELLE Delphine	Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
CLARET Pierre-Géraud	Médecine d'urgence
COLOMBO Pierre-Emmanuel	Cancérologie ; radiothérapie
COSTALAT Vincent	Radiologie et imagerie médicale
DAIEN Vincent	Ophtalmologie
DORANDEU Anne	Médecine légale et droit de la santé
FAILLIE Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
FUCHS Florent	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
GABELLE DELOUSTAL Audrey	Neurologie
GAUJOUX Viala Cécile	Rhumatologie
GODREUIL Sylvain	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
GUILPAIN Philippe	Médecine Interne, gériatrie et biologie du vieillissement; addictologie
HERLIN Christian	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brulologie
IMMEDIATO DAIEN Claire	Rhumatologie
JACOT William	Cancérologie ; Radiothérapie
JEZIORSKI Eric	Pédiatrie

JUNG Boris	Médecine intensive-réanimation
KALFA Nicolas	Chirurgie infantile
LACHAUD Laurence	Parasitologie et mycologie
LALLEMANT Benjamin	Oto-rhino-laryngologie
LE QUINTREC DONNETTE Moglie	Néphrologie
LETOUZEY Vincent	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
LONJON Nicolas	Neurochirurgie
LOPEZ CASTROMAN Jorge	Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
LUKAS Cédric	Rhumatologie
MENJOT de CHAMPFLEUR Nicolas	Radiologie et imagerie médicale
MILLET Ingrid	Radiologie et imagerie médicale
MURA Thibault	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
NAGOT Nicolas	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
OLIE Emilie	Psychiatrie d'adultes; addictologie
PANARO Fabrizio	Chirurgie viscérale et digestive
PARIS Françoise	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PELLESTOR Franck	Histologie, embryologie et cytogénétique
PEREZ MARTIN Antonia	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
POUDEROUX Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
RIGAU Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
RIVIER François	Pédiatrie
ROSSI Jean François	Hématologie ; transfusion
ROUBILLE François	Cardiologie
SEBBANE Mustapha	Médecine d'urgence
SIRVENT Nicolas	Pédiatrie
SOLASSOL Jérôme	Biologie cellulaire
STOEBNER Pierre	Dermato-vénéréologie

SULTAN Ariane	Nutrition
THOUVENOT Éric	Neurologie
THURET Rodolphe	Urologie
TUAILLON Edouard	Bactériologie-virologie; hygiène hospitalière
VENAIL Frédéric	Oto-rhino-laryngologie
VILLAIN Max	Ophtalmologie
VINCENT Denis	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
VINCENT Thierry	Immunologie
WOJTUSCISZYN Anne	Endocrinologie-diabétologie-nutrition

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

1re classe :

COLINGE Jacques (Cancérologie, Signalisation cellulaire et systèmes complexes)

LAOUDJ CHENIVESSE Dalila (Biochimie et biologie moléculaire)

VISIER Laurent (Sociologie, démographie)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - Médecine générale

1re classe :

LAMBERT Philippe

AMOUYAL Michel

PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine Générale

CLARY Bernard

DAVID Michel

GARCIA Marc

PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine

BESSIS Didier (Dermato-vénéréologie)

MEUNIER Isabelle (Ophtalmologie)

MULLER Laurent (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

PERRIGAULT Pierre-François (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

QUANTIN Xavier (Pneumologie)

ROUBERTIE Agathe (Pédiatrie)

VIEL Eric (Soins palliatifs et traitement de la douleur)

Université de Montpellier
FACULTÉ de MÉDECINE
Montpellier-Nîmes

ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021

PERSONNEL ENSEIGNANT

Maîtres de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers

MCU-PH Hors classe - Echelon Exceptionnel

RICHARD Bruno	Médecine palliative
SEGONDY Michel	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

MCU-PH Hors classe

BADIOU Stéphanie	Biochimie et biologie moléculaire
BOULLE Nathalie	Biologie cellulaire
CACHEUX-RATABOUL Valère	Génétique
CARRIERE Christian	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
CHARACHON Sylvie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
FABBRO-PERAY Pascale	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GIANSILY-BLAIZOT Muriel	Hématologie ; transfusion

MCU-PH de 1re classe

BERTRAND Martin	Anatomie
BOUDOUSQ Vincent	Biophysique et médecine nucléaire
BRET Caroline	Hématologie biologique
BROUILLET Sophie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
COSSEE Mireille	Génétique
GIRARDET-BESSIS Anne	Biochimie et biologie moléculaire
LAVIGNE Géraldine	Hématologie ; transfusion
LESAGE François-Xavier	Médecine et Santé au Travail
MARTRILLE Laurent	Médecine légale et droit de la santé
MATHIEU Olivier	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

MOUZAT Kévin	Biochimie et biologie moléculaire
PANABIERES Catherine	Biologie cellulaire
RAVEL Christophe	Parasitologie et mycologie
SCHUSTER-BECK Iris	Physiologie
STERKERS Yvon	Parasitologie et mycologie
THEVENIN-RENECéline	Immunologie

MCU-PH de 2éme classe

BERGOUGNOUX Anne	Génétique
CHIRIAC Anca	Immunologie
DE JONG Audrey	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
DU THANH Aurélie	Dermato-vénéréologie
FITENI Frédéric	Cancérologie ; radiothérapie
GOUZI Farès	Physiologie
HERRERO Astrid	Chirurgie viscérale et digestive
HUBERLANT Stéphanie	Gynécologie-obstétrique ; Gynécologie médicale
KUSTER Nils	Biochimie et biologie moléculaire
MAKINSON Alain	Maladies infectieuses, Maladies tropicales
PANTEL Alix	Bactérologie-virologie ; hygiène hospitalière
PERS Yves-Marie	Thérapeutique; addictologie
ROUBILLE Camille	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
SZABLEWSKY	Anatomie et cytologie pathologiques

Université de Montpellier
FACULTÉ de MÉDECINE
Montpellier-Nîmes

Maîtres de Conférences des Universités - Médecine Générale

MCU-MG de 1re classe

COSTA David

OUDE ENGBERINK Agnès

MCU-MG de 2ème classe

FOLCO-LOGNOS Béatrice

CARBONNEL François

Maîtres de Conférences associés - Médecine Générale

CAMPAGNAC Jérômes

LOPEZ Antonio

MILLION Elodie

PAVAGEAU Sylvain

REBOUL Marie-Catherine

SERAYET Philippe

Université de Montpellier
FACULTÉ de MÉDECINE
Montpellier-Nîmes

ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021

PERSONNEL ENSEIGNANT

Maitres de Conférences des Universités

Maîtres de Conférences hors classe

BADIA Eric	Sciences biologiques fondamentales et cliniques
CHAZAL Nathalie	Biologie cellulaire

Maîtres de Conférences de classe normale

BECAMEL Carine	Neurosciences
BERNEX Florence	Physiologie
CHAUMONT-DUBEL Séverine	Sciences du médicament et des autres produits de santé
DELABY Constance	Biochimie et biologie moléculaire
GUGLIELMI Laurence	Sciences biologiques fondamentales et cliniques
HENRY Laurent	Sciences biologiques fondamentales et cliniques
HERBET Guillaume	Neurosciences
LADRET Véronique	Mathématiques appliquées et applications des mathématiques
LAINE Sébastien	Sciences du Médicament et autres produits de santé
LE GALLIC Lionel	Sciences du médicament et autres produits de santé
LOZZA Catherine	Sciences physico-chimiques et technologies pharmaceutiques
MAIMOUN Laurent	Sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé
MOREAUX Jérôme	Science biologiques, fondamentales et cliniques
MORITZ-GASSER Sylvie	Neurosciences
MOUTOT Gilles	Philosophie
PASSERIEUX Emilie	Physiologie
RAMIREZ Jean-Marie	Histologie
RAYNAUD Fabrice	Sciences du Médicament et autres produits de santé
TAULAN Magali	Biologie Cellulaire

Université de Montpellier
FACULTÉ de MÉDECINE
Montpellier-Nîmes

ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021

PERSONNEL ENSEIGNANT

PH chargés d'enseignements

ABOUKRAT Patrick
AKKARI Mohamed
ALRIC Jérôme
AMEDRO Pascal
AMOUROUX Cyril
ANTOINE Valéry
ARQUIZAN Caroline
ATTALIN Vincent
AYRIGNAC Xavier
BADR Maliha
BAIS Céline
BARBAR Saber Davide
BASSET Didier
BATIFOL Dominique
BATTISTELLA Pascal
BAUCHET Luc
BENEZECH Jean-Pierre
BENNYS Karim
BERNARD Nathalie
BERTCHANSKY Ivan
BIBOULET Philippe
BIRON-ANDREANI Christine
BLANC Brigitte
BLANCHARD Sylvie
BLANCHET Catherine
BLATIERE Véronique
BOBBIA Xavier
BOGE Gudrun
BOURRAIN Jean Luc
BOUYABRINE Hassan
BRINGER-DEUTSCH Sophie
BRINGUIER BRANCHEREAU Sophie
BRISOT Dominique
BRONER Jonathan
CADE Stéphane
CAIMMI Davide Paolo
CARR Julie
CARTIER César
CASPER Thierry
CASSINOTTO Christophe
CATHALA Philippe
CAZABAN Michel
CHARBIT Jonathan
CHEVALLIER Thierry
CHEVALLIER-MICHAUD Josyane
COLIN Olivier
CONSEIL Mathieu
CORBEAU Catherine
COROIAN Flavia-Oana
COUDRAY Sarah
CRANSAC Fréderic
CUNTZ Danielle
DARDALHON Brigitte
DAVID Aurore
DE BOUTRAY Marie
DE LA TRIBONNIÈRE Xavier
DEBIEN Blaise
DELPONT Marion
DENIS Hélène
DEVILLE de PERIERE Gilles
DJANIKIAN Flora
DONNADIEU-RIGOLE Hélène
FAIDHERBE Jacques
FATTON Brigitte
FAUCHERRE Vincent
FILLERON Anne
FITENI Frédéric
FOURNIER Philippe
GAILLARD Nicolas
GALMICHE Sophie
GENY Christian
GERONIMI Laetitia
GINIES Patrick
GRECO Frédéric
GUEDJ Anne Marie
GUYON Gaël
HENRY Vincent
JAMMET Patrick
JEDRYKA François
JREIGE Riad
KINNE Mélanie
LABARIAS Coralie
LACAMBRE Mathieu
LANG Philippe
LAZERGES Cyril
LE GUILLOU Cédric
LEGLISE Marie Suzanne
LOPEZ Régis
LUQUIENS Amandine
MANZANERA Cyril
MARGUERITTE Emmanuel
MARTIN Lucille
MATTATIA Laurent
MEROUEH Fadi
MEYER Pierre
MILESI Christophe

MORAU Estelle

MOSER Camille

MOUSTY Eve

MOUTERDE Gaël

PANSARD Nicole

PERNIN Vincent

PERRIGAULT Pierre François

PEYRON Pierre-Antoine

PICARD Eric

PICOT Marie Christine

PIERONI Laurence

POQUET Hélène

PUJOL Sarah-Lise

PUPIER Florence

QUANTIN Xavier

RAFFARD Laurence

RAPIDO Francesca

RIBRAULT Alice

RICHAUD-MOREL Brigitte

RIDOLFO Jérôme

RIPART Sylvie

RONGIERES Michel

ROULET Agnès

RUBENOVITCH Josh

SANTONI Fannie

SASSO Milène

SCHULDINER Sophie

SEGURET Fabienne

SENESSE Pierre

SKALLI El Medhi

SOLA Christelle

SOULLIER Camille

STOEBNER DELBARRE Anne

TEOT Luc

THIRION Marina

VACHIERY-LAHAYE Florence

VERNES Eric

VINCENT Laure

WAGNER Laurent

ZERKOWSKI Laetitia

Université de Montpellier
FACULTÉ de MÉDECINE
Montpellier-Nîmes

ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021

PERSONNEL ENSEIGNANT

Praticiens Hospitaliers Universitaires

BARATEAU Lucie	Physiologie
BASTIDE Sophie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
CAZAUBON Yoann	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
DAGNEAUX Louis	Chirurgie orthopédique et traumatologique
DUFLOS Claire	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
GOULABCHAND Radjiv	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
LATTUCA Benoit	Cardiologie
MARIA Alexandre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
MIOT Stéphanie	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
SARRABAY Guillaume	Génétique
SOUCHE François-Régis	Chirurgie viscérale et digestive

REMERCIEMENTS

À mon Président de jury, Professeur Thibault Mura-Todesco,

Je te remercie pour ton accompagnement régulier depuis mes premiers jours en tant qu'interne de santé publique. C'est toujours un plaisir de travailler avec toi, toujours souriant et bienveillant. Je te suis vraiment reconnaissante pour cela, pour les sujets de recherche novateurs auxquels tu m'associes, ainsi que pour ton implication pour l'internat de santé publique. Enfin, merci d'avoir accepté de présider mon jury de thèse d'exercice et pour tes précieuses remarques sur ce travail.

À ma Directrice de thèse, Docteur Claudine Berr,

Ce ne fut que du bonheur de travailler à vos côtés, et nous allons le faire durer encore quelque temps ! Je ne vous remercierai jamais assez pour votre accueil chaleureux dans votre équipe de recherche en dépit des conditions sanitaires, de m'avoir proposé de travailler sur ce beau sujet, pour vos partages d'expériences aussi enrichissants les uns que les autres… Je n'imaginais pas auparavant qu'un travail de thèse puisse se dérouler dans des conditions si agréables ; je réalise la chance que j'ai eue d'être dirigée par vos soins et je vous en remercie infiniment.

À mon premier Assesseur, Professeur Audrey Gabelle,

Je suis profondément honorée que vous ayez accepté mon invitation à faire partie du jury de ma thèse (alors même que nous ne nous sommes jamais rencontrées !), votre expérience me paraissant tellement judicieuse, si ce n'est indispensable, pour juger ce travail. Ayant eu la chance d'assister à une de vos interventions sur la prévention des troubles cognitifs, je réalise d'autant mieux le privilège que vous m'accordez et je vous en remercie.

À mon deuxième Assesseur, Professeur Nicolas Nagot,

Je vous remercie d'abord pour votre suivi actif et attentionné de mon internat depuis que vous avez repris la coordination du DES de santé publique ; vos conseils ont toujours été éclairants et vos propositions d'opportunité ont toujours été une aubaine (j'en ai conscience bien que je n'ai pas toutes pu les saisir). J'en profite pour saluer votre implication réactive pour l'ensemble des internes intéressés de près ou de loin par notre spécialité. Je suis vraiment honorée que vous ayez accepté de juger mon travail de thèse d'exercice, qui, je le sais, ne s'en portera que mieux à la lumière de vos expériences.

À toutes les Autres personnes qui m'ont aidé pour ce travail,

Je pense notamment à Laure-Anne Gutierrez qui a très gentiment répondu à toutes mes interrogations pendant que je partageais son bureau. Je te remercie pour ta disponibilité et ta grande convivialité !

À mes Maîtres, tous les médecins dont mon chemin a croisé le leur,

Quel que fut ou soit votre titre, je vous suis reconnaissante pour votre compagnonnage, tantôt à la fac, tantôt à l'hôpital ou autres services de santé. Chacun d'entre vous a contribué au médecin que je suis devenue, à sa façon, avec ses expériences. Et je m'attacherai à rendre ces privilèges aux futurs médecins. On n'imagine pas à quel point notre métier est formidable avant de s'y plonger.

À toutes les Autres personnes rencontrées durant ma formation,

Quelle que fut ou soit votre fonction, chacun d'entre vous a élargi ma vision de la médecine, à la santé, à la vie. Et je vous remercie pour cela, comme je vous remercie pour toutes vos attentions, y compris dans les périodes de doute.

À ma Famille, Malcher, Roussel, Peulet, Cornet, Martin, Clark… et autres apparentés !
Vous m'avez toujours entourée, apporté beaucoup d'amour, très bien nourrie et (trop) gâtée. Et vous avez toujours trouvé les bons mots pour m'encourager. C'est sûr : il y a un peu de vous aussi dans ce travail. J'espère que je saurai entretenir les liens familiaux aussi chaleureusement que vous. Merci !

À mes Amis, de Trêves, Besançon, Saône, Matougues, Reims, Paris, Montpellier…
C'est aussi à vos côtés que je me suis construite, c'est aussi grâce à vous si j'en suis ici. Merci pour les évasions autant que pour les coups de gueule qui font mûrir aussi.

À Swann, mon Amour,
Jamais je n'ai imaginé pouvoir aimer de manière aussi inconditionnelle, jamais je n'avais espéré pouvoir être aussi heureuse que je ne le suis avec toi. Je te remercie de m'avoir soutenue dans mon internat depuis que nous nous sommes rencontrées jusqu'à cette soutenance que tu m'as très bien aidée à préparer. Je t'aime plus que tout, avec **Maeko**, notre titi adoré. Nous avons de très belles années devant nous…

Et à tous ceux que je regretterai de ne pas avoir mentionnés ici !

SOMMAIRE

CORPS ENSEIGNANT **1**

REMERCIEMENTS **18**

SOMMAIRE **21**

ABREVIATIONS **24**

INTRODUCTION **25**

HYPOTHESES 26

OBJECTIFS 27

METHODES **28**

POPULATION 28

ASPECTS REGLEMENTAIRES 29

ACTIVITES DE LOISIRS STIMULANTES INTELLECTUELLEMENT 30

DEMENCE 31

AUTRES VARIABLES 32

ANALYSES STATISTIQUES 34

RESULTATS **37**

POPULATION 37

ACTIVITES DE LOISIRS STIMULANTES INTELLECTUELLEMENT 39

DEMENCE 40

ANALYSES UNIVARIEES 41

ANALYSES MULTIVARIEES 42

ANALYSES DE SENSIBILITE 44

ANALYSE COMPLEMENTAIRE 45

DISCUSSION **46**

FORCES 49

LIMITES 52

CONCLUSION **55**

TABLEAUX ET FIGURES **56**

FIGURE 1 : SCHEMA D'ETUDE 56
FIGURE 2 : FLOW-CHART 57
TABLEAU 1 : DESCRIPTION DES PARTICIPANTS SELON LEUR NIVEAU D'ACTIVITES INTELLECTUELLES, COHORTE DES TROIS CITES (DIJON-MONTPELLIER) 58
TABLEAU 2 : RESULTATS DE MODELES DE COX DE L'ASSOCIATION ENTRE NIVEAU D'ACTIVITES INTELLECTUELLES ET DEMENCE INCIDENTE ENTRE 7 ET 12 ANS DE SUIVI DE LA COHORTE DES TROIS CITES (DIJON-MONTPELLIER) 59
TABLEAU 3 : RESULTATS DE MODELES DE COX DE L'ASSOCIATION ENTRE NIVEAU D'ACTIVITES INTELLECTUELLES ET MALADIE D'ALZHEIMER INCIDENTE ENTRE 7 ET 12 ANS DE SUIVI DE LA COHORTE DES TROIS CITES (DIJON-MONTPELLIER) 59
TABLEAU 4 : RESULTATS DE MODELES DE COX DE L'ASSOCIATION ENTRE NIVEAU D'ACTIVITES INTELLECTUELLES ET DEMENCE MIXTE/VASCULAIRE INCIDENTE ENTRE 7 ET 12 ANS DE SUIVI DE LA COHORTE DES TROIS CITES (DIJON-MONTPELLIER) 60
TABLEAU 5 : ANALYSE DE SENSIBILITE 1 : RESULTATS DE MODELES DE COX DE L'ASSOCIATION ENTRE NIVEAU D'ACTIVITES INTELLECTUELLES ET DEMENCE INCIDENTE ENTRE 7 ET 12 ANS DE SUIVI DE LA COHORTE DES TROIS CITES (DIJON-MONTPELLIER), AVEC REMPLACEMENT DU NIVEAU D'ETUDES PAR LA CATEGORIE PROFESSIONNELLE 61
TABLEAU 6 : ANALYSE DE SENSIBILITE 2 : RESULTATS DE MODELES DE COX DE L'ASSOCIATION ENTRE NIVEAU D'ACTIVITES INTELLECTUELLES ET DEMENCE INCIDENTE ENTRE 7 ET 12 ANS DE SUIVI DE LA COHORTE DES TROIS CITES (DIJON-MONTPELLIER), AVEC CATEGORISATION EN QUARTILES DU NIVEAU D'ACTIVITES INTELLECTUELLES 62
TABLEAU 7 : ANALYSE COMPLEMENTAIRE : RESULTATS DE MODELES DE COX DE L'ASSOCIATION ENTRE NIVEAU D'ACTIVITES INTELLECTUELLES ET DEMENCE INCIDENTE ENTRE L'INCLUSION ET 12 ANS DE SUIVI DE LA COHORTE DES TROIS CITES (DIJON-MONTPELLIER) 63

BIBLIOGRAPHIE 64

ANNEXES 70

ANNEXE 1 : QUESTIONNAIRE SUR LES ACTIVITES HABITUELLES - VISITE D'INCLUSION DE LA COHORTE DES TROIS-CITES 70
ANNEXE 2 : TABLEAU : PARTICIPANTS DE LA COHORTE DES TROIS CITES DE DIJON ET MONTPELLIER, PRESENTS SANS DEMENCE A 7 ANS DE SUIVI : ANALYSE COMPARATIVE SELON LE SUIVI 71
ANNEXE 3 : TABLEAU : PARTICIPANTS AVEC DEMENCE INCIDENTE DE LA COHORTE DES TROIS CITES (DIJON, MONTPELLIER) : DESCRIPTION COMPARATIVE SELON LA PERIODE DE DIAGNOSTIC 72
ANNEXE 4 : TABLEAU : NATURE ET FREQUENCE DE PRATIQUE DES ACTIVITES INTELLECTUELLES SELON LE NIVEAU D'ACTIVITES INTELLECTUELLES 73
ANNEXE 5 : TABLEAU : DEMENCES INCIDENTES ENTRE 7 ET 12 ANS DE SUIVI, COHORTE DES TROIS CITES (DIJON, MONTPELLIER) 74
ANNEXE 6 : TABLEAU : DEMENCES INCIDENTES ENTRE L'INCLUSION ET 12 ANS DE SUIVI, COHORTE DES TROIS CITES (DIJON, MONTPELLIER) 74
ANNEXE 7 : TABLEAU : DESCRIPTION COMPARATIVE ENTRE LES PARTICIPANTS AVEC DEMENCE INCIDENTE ENTRE 7 ET 12 ANS DE SUIVI ET CEUX QUI EN SONT RESTES INDEMNES, COHORTE DES TROIS CITES (DIJON, MONTPELLIER) 75
ANNEXE 8 : TABLEAU : RESULTATS DE MODELES DE COX UNIVARIES DE L'ASSOCIATION ENTRE CARACTERISTIQUES A L'INCLUSION ET DEMENCE INCIDENTE ENTRE 7 ET 12 ANS DE SUIVI DE LA COHORTE DES TROIS CITES (DIJON-MONTPELLIER) 76

ANNEXE 9 : TABLEAU : RESULTATS DE MODELES DE COX UNIVARIES DE L'ASSOCIATION ENTRE CARACTERISTIQUES A L'INCLUSION ET MALADIE D'ALZHEIMER INCIDENTE ENTRE 7 ET 12 ANS DE SUIVI DE LA COHORTE DES TROIS CITES (DIJON-MONTPELLIER)..... 77
ANNEXE 10 : RESULTATS DE MODELES DE COX UNIVARIES ENTRE CARACTERISTIQUES A L'INCLUSION ET DEMENCE MIXTE/VASCULAIRE INCIDENTE ENTRE 7 ET 12 ANS DE SUIVI DE LA COHORTE DES TROIS CITES (DIJON-MONTPELLIER) 78
ANNEXE 11 : TABLEAU : RESULTATS DETAILLES DE MODELES DE COX DE L'ASSOCIATION ENTRE NIVEAU D'ACTIVITES INTELLECTUELLES ET DEMENCE INCIDENTE ENTRE 7 ET 12 ANS DE SUIVI DE LA COHORTE DES TROIS CITES (DIJON-MONTPELLIER) [1/2]..... 79
ANNEXE 11 : TABLEAU : RESULTATS DETAILLES DE MODELES DE COX DE L'ASSOCIATION ENTRE NIVEAU D'ACTIVITES INTELLECTUELLES ET DEMENCE INCIDENTE ENTRE 7 ET 12 ANS DE SUIVI DE LA COHORTE DES TROIS CITES (DIJON-MONTPELLIER) [2/2]..... 80
ANNEXE 12 : TABLEAU : RESULTATS DETAILLES DE MODELES DE COX DE L'ASSOCIATION ENTRE NIVEAU D'ACTIVITES INTELLECTUELLES ET MALADIE D'ALZHEIMER INCIDENTE ENTRE 7 ET 12 ANS DE SUIVI DE LA COHORTE DES TROIS CITES (DIJON-MONTPELLIER) [1/2]..... 81
ANNEXE 12 : TABLEAU : RESULTATS DETAILLES DE MODELES DE COX DE L'ASSOCIATION ENTRE CARACTERISTIQUES A L'INCLUSION ET MALADIE D'ALZHEIMER INCIDENTE ENTRE 7 ET 12 ANS DE SUIVI DE LA COHORTE DES TROIS CITES (DIJON-MONTPELLIER) [2/2]..... 82
ANNEXE 13 : TABLEAU : RESULTATS DETAILLES DE MODELES DE COX DE L'ASSOCIATION ENTRE NIVEAU D'ACTIVITES INTELLECTUELLES ET DEMENCE MIXTE/VASCULAIRE INCIDENTE ENTRE 7 ET 12 ANS DE SUIVI DE LA COHORTE DES TROIS CITES (DIJON-MONTPELLIER) [1/2]83
ANNEXE 13 : TABLEAU : RESULTATS DETAILLES DE MODELES DE COX DE L'ASSOCIATION ENTRE NIVEAU D'ACTIVITES INTELLECTUELLES ET DEMENCE MIXTE/VASCULAIRE INCIDENTE ENTRE 7 ET 12 ANS DE SUIVI DE LA COHORTE DES TROIS CITES (DIJON-MONTPELLIER) [2/2]84

SERMENT 85

RÉSUMÉ 86

ABREVIATIONS

3C : Trois-Cités (Bordeaux, Dijon, Montpellier)

Activités intellectuelles : Activités de Loisirs Stimulantes Intellectuellement

APOE : gène de l'apolipoprotéine E

CES-D : Center for Epidemiologic Studies Depression scale

CITP : Classification Internationale Type des Professions

DCL : Démence à Corps de Lewy

DMV : Démence Mixte ou Vasculaire

HR : Hazard Ratio

IADL : Instrumental Activities of Daily Living

IC95% : Intervalle de Confiance à 95%

MA : Maladie d'Alzheimer

MCI : Mild Cognitive Impairment

MMSE : Mini-Mental State Examination

PA : Personnes Agées (65 ans et plus)

P Value : probability value

RC : Réserve Cognitive

S1 : Suivi 1 (2 ans de suivi)

S2 : Suivi 2 (4 ans de suivi)

S3 : Suivi 3 (6 ans de suivi)

S4 : Suivi 4 (7 ans de suivi)

S5 : Suivi 5 (10 ans de suivi)

S6 : Suivi 6 (12 ans de suivi)

INTRODUCTION

Les **démences**, avec au premier plan la maladie d'Alzheimer, ont un tel impact physique, psychique et socio-économique, pour les personnes qui en sont atteintes, leurs aidants et plus globalement la société, qu'elles font l'objet de priorités de santé publique, au niveau national (1) et international (2,3), bien que l'on constate une tendance à la diminution de leur incidence (en Europe et en Amérique du Nord, durant les deux dernières décennies) (4).

En l'absence de traitement curatif (5), l'identification de facteurs de prévention sur lesquels on pourrait s'appuyer pour diminuer l'incidence des démences, ou du moins retarder leur apparition et/ou ralentir leur évolution, reste une problématique d'intérêt.

Une association protectrice entre activités de loisirs et survenue de démence est décrite depuis les années 2000 (6) . Les études récentes s'attachent à déterminer les modalités de pratique d'activités de loisirs qui seraient les plus bénéfiques en termes de type, intensité, durée, fréquence, période de la vie...

Chez les personnes âgées, une association protectrice entre **activités de loisirs dites "stimulantes intellectuellement" (ou "cognitives" ou "intellectuelles" ou "mentales"')** et survenue de démence tout type (7–15) et de maladie d'Alzheimer (10,13,16–19) a été décrite, avec une relation dose-effet selon le nombre d'activités (10,12,16–18) et/ou la fréquence de pratique de ces activités (10,16–18). C'est notamment le cas de l'analyse publiée en 2009 sur la cohorte des Trois-Cités (3C), montrant une association protectrice entre pratique d'activités de loisirs stimulantes intellectuellement et démence incidente dans les 4 premières années de suivi (13).

Pour plus de commodité, les « activités de loisirs stimulantes intellectuellement » seront dans la suite appelées « activités intellectuelles ».

Hypothèses

L'hypothèse principale de ce travail était que la pratique d'activités intellectuelles pouvait être un élément contributif à la **réserve cognitive**, permettant de faire face aux atteintes cérébrales, notamment via un mécanisme de compensation mettant en œuvre des réseaux cérébraux alternatifs non exploités quand le cerveau est indemne (20–28). Plusieurs travaux qui se sont attachés à approximer la réserve cognitive ont trouvé une relation entre activité cognitive et réserve cognitive (22,29), ainsi qu'une action protectrice de la réserve cognitive sur le déclin cognitif (30) et la survenue de démence (31).

Toutefois, la faible participation à des activités intellectuelles pourrait être le reflet de changements comportementaux inhérents à la phase prodromale du syndrome démentiel (32). La mise en jeu d'un **biais protopathique** (ou de **causalité inverse**) n'est probablement pas négligeable quand l'association est étudiée avec des démences survenant dans un délai relativement court après la documentation des activités de loisirs. Les fonctions cognitives commencent à décliner plusieurs années (jusqu'à 18 ans) avant le stade de démence clinique (33–35), avec des changements subtils (apathie, réduction des initiatives) (36) qui pourraient affecter la pratique d'activités de loisirs.

Dans l'étude réalisée sur la cohorte 3C (13), le risque de démence incidente a été évalué avec les cas diagnostiqués durant les 4 premières années de suivi, l'hypothèse de causalité inverse n'a été testée qu'en excluant les cas prévalents de « Mild Cognitive Impairment » et les cas incidents de démence dans les 2 premières années de suivi, ces exclusions modifiant peu les résultats principaux ; ces analyses n'ont permis que partiellement d'évaluer le biais protopathique.

Objectifs

L'objectif **principal** de ce travail était d'évaluer, dans la cohorte 3C, l'association entre pratique d'activités intellectuelles et survenue de démence tout type, sur la période de 7 à 12 ans après l'évaluation initiale afin de prendre en compte au mieux la possibilité de causalité inverse.

Les objectifs **secondaires** étaient d'étudier spécifiquement les deux étiologies principales de démence du sujet âgé : maladie d'Alzheimer d'une part et démence mixte ou vasculaire d'autre part.

METHODES

Population

La population de cette étude a été constituée à partir de la cohorte 3C (37), pour laquelle ont été recrutées, entre mars 1999 et mars 2001, par tirage au sort, à partir des listes électorales de trois grandes villes françaises et leur périphérie (Bordeaux – Sud-Ouest, Dijon – Nord-Est, Montpellier – Sud-Est), des personnes âgées de 65 ans et plus, non institutionnalisées.
Un suivi de la cohorte 3C a été réalisé environ tous les 2 ans : suivi 1 (S1) à 2 ans ; suivi 2 (S2) à 4 ans ; suivi 3 (S3) à 6 ans ; suivi 4 (S4) à 7 ans ; suivi 5 (S5) à 10 ans ; suivi 6 (S6) à 12 ans. *NB : Le S3 n'a pu être réalisé en face à face, ne permettant pas l'évaluation du statut démentiel.*

En raison d'un recueil différent de l'exposition pour le centre de Bordeaux, seuls les participants des centres de Dijon et Montpellier ont été retenus pour cette étude.
Pour prendre en compte la possibilité de causalité inverse dans l'association entre activités intellectuelles et démence, une fenêtre de décalage dans le temps a été introduite entre l'inclusion et le S4, générant une période d'observation durant laquelle les participants étaient à risque de développer une démence entre le S4 et le S6. Ainsi ont été exclus :

- les participants avec une démence avant la période d'observation (démence prévalente à l'inclusion ou incidente au S1 ou au S2 ou au S4) ;
- les participants décédés avant la période d'observation (avant le S4) ;
- les participants pour lesquels on ne peut statuer sur la présence de démence au début de la période d'observation (absents au S4) ;
- et les participants sans suivi pendant la période d'observation (absents au S5 et au S6), pour lesquels on n'a pas d'information sur le statut démentiel durant la période d'observation.

Au total, ont été retenus pour répondre aux objectifs de ce travail, les participants de la cohorte 3C des centres de Dijon et Montpellier, présents (vivants) et sans démence au S4, avec au moins un suivi ultérieur durant la période d'observation (S5 ou S6).
Un schéma illustrant la chronologie de la cohorte 3C, la fenêtre de décalage dans le temps et la période d'observation est présenté en Figure 1.

Aspects règlementaires

Le protocole de l'étude 3C a été approuvé par le Comité Ethique de l'Hôpital Universitaire Kremlin-Bicêtre de Paris. Un consentement écrit, libre et éclairé, a été recueilli pour tous les participants inclus dans la cohorte 3C (consentement pour la recherche).
Le protocole d'étude ancillaire et la demande de transmission de données pour ce travail ont été approuvés par le comité de pilotage de l'étude 3C.

Activités de loisirs stimulantes intellectuellement

L'information sur la pratique d'activités intellectuelles a été recueillie auprès des participants lors de leur inclusion dans la cohorte 3C, au moyen d'un auto-questionnaire sur la fréquence de pratique d'activités dites habituelles (Annexe 1).

Les activités du questionnaire ayant été considérées comme stimulantes intellectuellement sont celles impliquant recherche et/ou traitement d'informations :

- s'occuper d'une association culturelle, de quartier, caritative, politique... ;
- faire des mots croisés ou jeux de lettres (scrabble…) ;
- jouer aux cartes ;
- aller au cinéma, théâtre… ;
- avoir une activité artistique personnelle (musique, peinture, canevas, broderie).

Un score d'activités intellectuelles a été construit en sommant les réponses sur la fréquence de pratique de chacune des cinq activités indiquées ci-dessus :

- 0 : jamais ou presque ;
- 1 : de temps en temps (1 à 3 fois par mois) ;
- 2 : régulièrement (environ une fois par semaine) ;
- 3 : souvent (au moins deux fois par semaine).

Ce score pouvait ainsi être compris entre 0 et 15.

Comme la distribution du score d'activités intellectuelles ne suivait pas une loi normale (d'après le test de Kolmogorov-Smirnov et la représentation de la distribution sous la forme d'un histogramme), il a été transformé en variable qualitative à trois catégories (équivalentes à la répartition du score en tertiles) :

- un score inférieur à 3 correspondait à un niveau bas ;
- un score égal à 3 ou 4 correspondait à un niveau moyen ;
- et un score supérieur à 4 correspondait à un niveau élevé.

Démence

A l'inclusion dans la cohorte 3C, le diagnostic de démence était basé sur une procédure en trois étapes. D'abord, des psychologues entrainés ont fait passer aux participants une batterie de tests neuropsychologiques (37). Ensuite, tous les participants du centre de Montpellier ont été examinés par un neurologue, alors qu'à Dijon, en raison d'un plus grand nombre de participants, uniquement ceux qui ont été dépistés positifs à la première étape ont fait l'objet d'un examen plus approfondi. Enfin, un comité indépendant de spécialistes (neurologues, gériatres) a examiné tous les cas potentiels de démence afin d'établir un consensus sur le diagnostic de démence selon les critères de la 4ème édition du Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (38), et sur la classification en sous-types selon les critères National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke – Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (39) pour le diagnostic de maladie d'Alzheimer possible ou probable et selon les critères du National Institute of Neurological Disorders and Stroke et de l'Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences (40) pour le diagnostic de démence mixte ou vasculaire.

Des procédures similaires ont été effectuées lors du suivi des participants de la cohorte 3C pour détecter les cas incidents de démence, au S1, S2, S4, S5 et S6.

Autres variables

Les données relatives aux autres variables utilisées dans cette étude ont été collectées à l'inclusion des participants dans la cohorte 3C.

Le **centre** où ont été recrutés et suivis les participants : Dijon ou Montpellier.

L'**âge** des participants à leur inclusion dans la cohorte 3C (65 ans et plus) et au début de la période d'observation au S4, considéré en variable quantitative.

Le **sexe** des participants : homme ou femme.

Le **niveau d'études** des participants selon les 4 catégories suivantes :

- Primaire : n'a jamais fait d'études ou études primaires ;
- Collège : 1er cycle (6ème-3ème), études primaires supérieures, enseignement technique ou professionnel court (CAP, BEP) ;
- Lycée : 2ème cycle (2nde-Terminale), préparation brevet supérieur, enseignement technique ou professionnel long (Bac ou équivalent) ;
- Supérieur : enseignement supérieur, y compris technique supérieur.

La **catégorie professionnelle**, d'après la profession exercée le plus longtemps ou la dernière profession exercée par le sujet, adaptée de la Classification Internationale Type des Professions 88 (41) :

- Catégorie 1 : femmes au foyer ;
- Catégorie 2 : agriculteurs, ouvriers qualifiés de l'agriculture et de la pêche, artisans, ouvriers des métiers de l'artisanat, conducteurs d'installations et de machines, ouvriers de l'assemblage, ouvriers et employés non qualifiés, forces armées ;
- Catégorie 3 : professions intermédiaires, employés de type administratif, personnels des services et vendeurs de magasin et de marché ;
- Catégorie 4 : membres de l'exécutif et des corps législatifs, cadres supérieurs de l'administration publique, dirigeants et cadres supérieurs d'entreprises, professions intellectuelles et scientifiques.

Le **mode de vie** des participants à leur inclusion dans la cohorte 3C selon les 2 catégories suivantes :

- seul ;
- en couple ou cohabitation familiale (enfants, frères, sœurs, parents) ou cohabitation non familiale (amis, congrégation).

Le **tabagisme** des participants défini par un tabagisme régulier ou un arrêt depuis moins de 6 mois ou un arrêt depuis plus de 6 mois après un tabagisme régulier.

L'**hypertension** artérielle définie par une pression artérielle moyenne égale ou supérieure à 140 / 90 mm Hg ou la prise d'un traitement antihypertenseur.

Le **diabète** défini par une glycémie à jeun égale ou supérieure à 7,0 mmol/L ou la prise d'un traitement antidiabétique.

L'**hypercholestérolémie** définie par une cholestérolémie totale égale ou supérieure à 6,20 mmol/L ou la prise d'un traitement hypocholestérolémiant.

La présence ou un antécédent de **maladie vasculaire** parmi accident vasculaire cérébral, angine de poitrine, angioplastie coronaire, chirurgie coronaire, infarctus du myocarde et artérite des membres inférieurs.

La **dépression** déterminée par l'échelle Center for Epidemiologic Studies Depression (CES-D) pour un score supérieur à 16 chez les hommes et 22 chez les femmes ou si le sujet était trop déprimé pour répondre (42), ou par la prise d'un traitement antidépresseur.

Le **génotype apolipoprotéine E (APOE)** des participants selon leur statut de porteur de l'allèle ε4.

L'**incapacité** des participants déterminée par un score supérieur à 0 à l'échelle Instrumental Activities of Daily Living (IADL) à 4 items, correspondant à une incapacité à effectuer une ou plusieurs des activités suivantes :

- utiliser le téléphone ;
- utiliser un moyen de transport ;
- prendre ses médicaments ;
- gérer son budget.

Le **niveau cognitif bas** (cognitive impairment) défini par un score au Mini-Mental State Examination (MMSE) strictement inférieur à 24.

Analyses statistiques

Des **analyses comparatives** des participants ont été réalisées selon leur *niveau d'activités intellectuelles* (niveaux bas, moyen, élevé) avec le test de Kruskal-Wallis pour l'âge (dont la distribution n'est pas normale d'après le test de Kolmogorov-Smirnov et sa représentation sous la forme d'un histogramme) et le test du Khi-2 pour toutes les autres variables.

Des analyses comparatives complémentaires, ont été réalisées selon le *suivi* pendant la période d'observation (aucun suivi après S4 *vs* présent au S5 et/ou au S6) et selon le *statut démentiel* (absence de démence vs démence incidente entre S4 et S6). Et, pour les cas de démence incidente entre l'inclusion et S6, une autre analyse comparative complémentaire a été réalisée selon la *période de diagnostic* (inclusion-S4 *vs* S4-S6).

Les **données manquantes** sur le niveau d'activités intellectuelles et les autres variables (hors diagnostic de démence), représentant moins de 1% de la base de données complète, ont été imputées selon la méthode d'imputation multiple par équations chainées en utilisant toutes les données non manquantes (43–45). Dix jeux de données ont ainsi été générés.

La relation entre niveau d'activités intellectuelles et les différents évènements de santé d'intérêt (démence, maladie d'Alzheimer, démence mixte ou vasculaire) a été étudiée en utilisant des **modèles de Cox** à entrée retardée, avec l'âge des participants au début de la période d'observation (au S4) comme échelle du temps (46).

La *censure* a été mise en œuvre pour les participants à leur âge au premier évènement parmi diagnostic de démence et décès, ou à leur date de dernier suivi.

La *sélection* des autres facteurs à inclure dans les modèles multivariés a été réalisée a priori, d'une part selon les données de la littérature scientifique (47), et d'autre part à l'aide de modèles univariés avec retenue des variables pour lesquelles la p Value était inférieure ou égale à 0,20.

L'*hypothèse de proportionnalité des risques* a été vérifiée, pour tous les facteurs retenus pour les modèles multivariés, en ajoutant une interaction entre facteur et logarithme du temps.

Les *interactions* entre activités intellectuelles et autres facteurs retenus pour la construction des modèles multivariés ont été évaluées en amont et à l'issue de la construction des modèles multivariés, avec une attention particulière sur le centre, le sexe, le niveau d'études et le génotype APOE ε4 ; aucune modification significative d'effet n'a été observée.

Ainsi ont été construits un *premier modèle*, communs pour les différents évènements de santé d'intérêt, ajusté sur centre, sexe et niveau d'études, et un *deuxième modèle* :

- pour l'évènement démence : ajusté en plus sur diabète, maladie vasculaire, dépression et génotype APOE ;
- pour l'évènement maladie d'Alzheimer : ajusté en plus sur diabète, maladie vasculaire et génotype APOE ;
- pour l'évènement démence mixte ou vasculaire : ajusté en plus sur diabète, maladie vasculaire, dépression et génotype APOE.

Les estimations des hazard ratios (HR) et de leur intervalle de confiance à 95% (IC 95%), issues des différents jeux de données générés par imputation multiple, ont été combinées selon les *règles de Rubin* (45,48).

La puissance statistique des tests pour l'association d'intérêt a été déterminée a posteriori d'après la formule de Hsieh et Lavori (49).

Des **analyses de sensibilité** ont été réalisées avec :

- un remplacement de la variable « niveau d'études » par la variable « catégorie professionnelle » (la catégorie professionnelle étant fortement déterminée par le niveau d'études (50), il a été convenu de ne pas construire de modèle tenant compte de ces deux facteurs simultanément) ;
- une catégorisation différente du score d'activités intellectuelles en quartiles.

Une **analyse complémentaire** pour estimer l'association d'intérêt a été effectuée sur la population d'étude sans fenêtre de décalage temporel (sans prise en compte de la possible causalité inverse), soit entre l'inclusion et 12 ans de suivi.

Les résultats étaient considérés comme statistiquement significatifs pour une p Value < 0,05.

Les analyses statistiques ont été réalisées sur le logiciel SAS version 9.4 (SAS Institute).

RESULTATS

Population

Les étapes de sélection des participants pour la constitution de la population d'analyse, avec les effectifs correspondants, sont illustrées dans la Figure 2.

Sur les 7190 participants de la cohorte 3C des centres de Dijon et Montpellier, ont été exclus :

- 587 participants avec démence prévalente à l'inclusion ou incidente au S1 ou au S2 ou au S4 (avant la période d'observation) ;
- 960 participants décédés avant le S4 (avant la période d'observation) ;
- 1665 participants absents au S4 (pour lesquels on ne peut statuer sur la présence de démence au début de la période d'observation) ;
- et 652 participants absents au S5 et au S6 (pour lesquels on n'a pas d'information sur le statut démentiel durant la période d'observation).

Ainsi 3326 participants ont été retenus pour l'étude du risque de démence durant la période d'observation entre le S4 et le S6.

Les participants retenus ont eu une durée de suivi moyenne de 3,4 ans, correspondant à 11 313 personnes-années (3,3 ans chez les participants à bas niveau d'activités intellectuelles ; 3,3 ans chez les participants à niveau moyen d'activités intellectuelles et 3,5 ans chez les participants à niveau élevé d'activités intellectuelles ; $p<0,001$ – test de Kruskal-Wallis).

La description comparative selon le suivi (aucun suivi pendant la période d'observation après S4 *vs* présent au S5 et/ou au S6) des participants de la cohorte 3C des centres de Dijon et Montpellier, présents (vivants) sans démence au S4, est présentée en Annexe 2.

Les participants qui n'ont passé aucune visite de suivi pendant la période d'observation (et ont été exclus de la population d'analyse pour cette raison) étaient plus souvent du centre de Dijon, plus âgés, plus souvent des hommes, avaient une catégorie professionnelle et un niveau d'études plus bas, avaient plus souvent un tabagisme, une hypertension artérielle, une dépression, une incapacité et un niveau cognitif bas et pratiquaient moins d'activités intellectuelles.

Ils étaient globalement plus à risque de démence et avaient un niveau d'exposition d'intérêt plus faible.

La description comparative selon la période de diagnostic (inclusion-S4 *vs* S4-S6) des cas de démence incidente est présentée en Annexe 3.

Les participants ayant eu un diagnostic de démence incidente entre l'inclusion et le S4 (qui ont été exclus de la population d'analyse pour tenir compte de la possible causalité inverse) étaient plus souvent du centre de Dijon, initialement (à l'inclusion dans la cohorte 3C) plus âgés et avaient plus souvent une incapacité.

Les autres caractéristiques étaient comparables entre les deux groupes, en particulier le niveau d'activités intellectuelles.

Activités de loisirs stimulantes intellectuellement

Comme décrit dans l'Annexe 4, l'activité intellectuelle pratiquée (au moins une fois par mois) en majorité était faire des mots croisés ou jeux de lettres ; vient ensuite aller au cinéma, théâtre… ; puis à des niveaux équivalents s'occuper d'une association, jouer aux cartes et avoir une activité artistique personnelle. Cette répartition était similaire dans les trois niveaux d'activités intellectuelles. La fréquence de pratique (au moins une fois par mois) majoritaire était « 1 à 3 fois par mois » dans les trois niveaux d'activités intellectuelles.

Les participants avec un niveau bas d'activités intellectuelles pratiquaient (au moins une fois par mois) en moyenne 1 activité, ceux avec un niveau moyen 2 activités et ceux avec un niveau élevé 3 activités.

La description comparative des participants de la population d'analyse selon le niveau d'activités intellectuelles est présentée dans le Tableau 1.

Les participants avec un niveau plus bas d'activités intellectuelles étaient plus souvent de Dijon, plus âgés, plus souvent des hommes, avaient une catégorie professionnelle et un niveau d'études plus bas, vivaient plus souvent en couple ou cohabitation, avaient plus souvent une hypertension artérielle, une maladie vasculaire et une dépression.

Ils avaient moins souvent une hypercholestérolémie et ont plus souvent développé une démence, comparativement aux participants avec un niveau d'activités intellectuelles moyen ou élevé.

Le tabagisme, le diabète et le génotype APOE ε4 ne différaient pas selon le niveau d'activités intellectuelles.

Démence

Durant la période d'observation, entre 7 et 12 ans de suivi, l'incidence des démences était de 13,4 pour 1000 personnes-années, avec 152 cas de démence incidente diagnostiqués : 112 cas de maladie d'Alzheimer (73,7%), 11 cas de démence vasculaire (7,2%), 20 cas de démence mixte (13,2%), 2 cas de démence parkinsonienne (1,3%), 6 cas de démence à corps de Lewy (4,0%) et 1 cas de démence autre (0,7%). Cette répartition, présentée en Annexe 5, était similaire à celle observée entre l'inclusion et 12 ans de suivi, présentée en Annexe 6.

Une description comparative entre les participants ayant développé une démence durant la période d'observation, entre 7 et 12 ans de suivi, et ceux qui en sont restés indemnes est présentée en Annexe 7.

Les participants ayant développé une démence entre S4 et S6 étaient initialement (à l'inclusion dans la cohorte 3C) plus âgés, avaient plus souvent un diabète, une maladie vasculaire, une dépression et un génotype APOE ε4, et pratiquaient moins d'activités intellectuelles.

Ils avaient globalement plus de facteurs de risque connus de démence et un niveau d'exposition d'intérêt plus faible.

Analyses univariées

Les estimations des associations entre niveau d'activités intellectuelles, cofacteurs et démence, dans des modèles univariés, sont présentées en Annexe 8 pour l'évènement démence tout type, dans l'Annexe 9 pour l'évènement maladie d'Alzheimer et dans l'Annexe 10 pour l'évènement démence mixte ou vasculaire.

Parmi les facteurs répondant au critère de sélection statistique pour les modèles multivariés (p Value inférieure ou égale à 0,20) :

- pour l'évènement démence :
  - les facteurs de risque étaient : avoir un diabète, une maladie vasculaire, une dépression et un génotype APOE ε4 ;
  - le seul facteur « protecteur » était : avoir un niveau moyen ou élevé d'activités intellectuelles ;
  - le seuil de sélection n'était pas atteint pour les facteurs mode de vie, tabagisme, hypertension artérielle et hypercholestérolémie ;
- pour l'évènement maladie d'Alzheimer :
  - les facteurs de risque étaient : avoir un diabète, une maladie vasculaire et un génotype APOE ε4 ;
  - le seul facteur « protecteur » était : avoir un niveau moyen ou élevé d'activités intellectuelles ;
  - le seuil de sélection n'était pas atteint pour les facteurs mode de vie, tabagisme, hypertension artérielle, hypercholestérolémie et dépression ;
- pour l'évènement démence mixte ou vasculaire :
  - les facteurs de risque étaient : avoir un diabète, une maladie vasculaire, une dépression et un génotype APOE ε4 ;
  - il n'y avait aucun facteur « protecteur » ;
  - le seuil de sélection n'était pas atteint pour les facteurs mode de vie, tabagisme et hypercholestérolémie, ni pour les activités intellectuelles.

Analyses multivariées

Les estimations des associations entre niveau d'activités intellectuelles et démence incidente, dans les modèles multivariés, sont présentées dans le Tableau 2 pour l'évènement démence tout type, dans le Tableau 3 pour l'évènement maladie d'Alzheimer et dans le Tableau 4 pour l'évènement démence mixte ou vasculaire.

Les niveaux moyen et élevé d'activités intellectuelles, comparativement au niveau bas, étaient associés à une réduction du risque de **démence** tout type entre 7 et 12 ans de suivi de respectivement 53% (HR 0,47 ; IC95% [0,31 ; 0,74]) et 54% (HR 0,46 ; IC95% [0,30 ; 0,70]) dans le modèle 1, ajusté sur centre, sexe, et niveau d'études des participants, et de respectivement 52% (HR 0,48 ; IC 95% [0,31 ; 0,75]) et 54% (HR 0,46 ; IC95% [0,31 ; 0,71]) dans le modèle 2, ajusté en plus sur diabète, maladie vasculaire, dépression et génotype APOE, ces deux modèles étant à entrée retardée avec l'âge des participants à 7 ans de suivi dans la cohorte 3C comme échelle du temps.
Les estimations des HR n'étaient pas en faveur d'une relation dose-effet, avec une diminution du risque de démence incidente proche entre les niveaux d'activités intellectuelles moyen et élevé.
Les estimations des associations pour l'ensemble des variables dans les différents modèles sont présentées en Annexe 11.

Les niveaux moyen et élevé d'activités intellectuelles, comparativement au niveau bas, étaient associés à une réduction du risque de **maladie d'Alzheimer** entre 7 et 12 ans de respectivement 66% (HR 0,34 ; IC95% [0,20 ; 0,58]) et 58% (HR 0,42 ; IC95% [0,26 ; 0,67]) dans le modèle 1, ajusté sur centre, sexe, et niveau d'études des participants, et de respectivement 66% (HR 0,34 ; IC95% [0,20 ; 0,58]) et 59% (HR 0,41 ; IC95% [0,25 ; 0,66]) dans le modèle 2, ajusté en plus sur les facteurs diabète, maladie vasculaire et génotype APOE.

Les estimations des HR n'étaient pas en faveur d'une relation dose-effet, avec une diminution du risque de maladie d'Alzheimer incidente proche entre les niveaux d'activités intellectuelles moyen et élevé.
Les estimations des associations pour l'ensemble des variables dans les différents modèles sont présentées en Annexe 12.

Les niveaux moyen et élevé d'activités intellectuelles, comparativement au niveau bas, n'étaient pas associés au risque de **démence mixte ou vasculaire** entre 7 et 12 ans de suivi, ni dans le modèle 1, ajusté sur centre, sexe, et niveau d'études des participants, ni dans le modèle 2, ajusté en plus sur les facteurs diabète, maladie vasculaire, dépression et génotype APOE. Mais la puissance statistique calculée a posteriori, sur les 31 évènements observés et les HR obtenus dans le modèle 1 (niveau moyen : HR 1,07 - IC95% [0,42 ; 2,77] ; niveau élevé : HR 0,68 - IC95% [0,25 ; 1,81]), est faible : 13,4% (vs 98,4% pour l'évènement démence tout type et 98,8% pour l'évènement maladie d'Alzheimer).
Les estimations des associations pour l'ensemble des variables dans les différents modèles sont présentées en Annexe 13.

Analyses de sensibilité

La première analyse de sensibilité, pour laquelle la variable « niveau d'études » a été remplacée par la variable « catégorie professionnelle » dans les modèles, a abouti à des résultats très proches de ceux de l'analyse principale avec une réduction significative du risque de démence entre 7 et 12 ans de suivi pour les niveaux moyen et élevé d'activités intellectuelles, comparativement au niveau bas, de respectivement 51% et 52% dans le modèle 1 (niveau moyen : HR 0,49 - IC95% [0,31 ; 0,75] ; niveau élevé : HR 0,48 - IC95% [0,32 ; 0,72]) et dans le modèle 2 (niveau moyen : HR 0,49 - IC95% [0,31 ; 0,77] ; niveau élevé : HR 0,48 - IC95% [0,32 ; 0,73]) (Tableau 5).

La deuxième analyse de sensibilité, pour laquelle a été utilisée une catégorisation différente du score d'activités intellectuelles (en quartiles au lieu de tertiles), a abouti à des résultats similaires à ceux de l'analyse principale avec une réduction significative du risque de démence entre 7 et 12 ans de suivi pour les trois niveaux supérieurs d'activités intellectuelles, comparativement au niveau inférieur, dans le modèle 1 (score = 3 : HR 0,44 - IC95% [0,26 ; 0,73] ; score = 4 ou 5 : HR 0,51 - IC95% [0,33 ; 0,79] ; score > 5 : HR 0,44 - IC95% [0,27 ; 0,72]) et dans le modèle 2 (score = 3 : HR 0,43 - IC95% [0,26 ; 0,73] ; score = 4 ou 5 : HR 0,52 - IC95% [0,33 ; 0,81] ; score > 5 : HR 0,44 - IC95% [0,27 ; 0,73]) (Tableau 6). Les estimations des HR n'étaient pas en faveur d'une relation dose-effet, avec une diminution du risque de démence incidente proche entre les trois niveaux supérieurs d'activités intellectuelles.

Analyse complémentaire

L'analyse complémentaire, pour laquelle la fenêtre de décalage temporel n'a pas été utilisée (non prise en compte de la possible causalité inverse dans l'association d'intérêt), a généré des résultats proches de ceux de l'analyse principale, avec une réduction significative du risque de démence à 12 ans pour les niveaux moyen et élevé d'activités intellectuelles, comparativement au niveau bas, de respectivement 47% (HR 0,53 ; IC95% [0,43 ; 0,65]) et 50% (HR 0,50 ; IC95% [0,40 ; 0,62]) dans le modèle 1 et 45% (HR 0,55 ; IC95% [0,45 ; 0,67]) et 48% (HR 0,52 ; IC95% [0,42 ; 0,64]) dans le modèle 2 (Tableau 7).

DISCUSSION

Dans cette étude chez les personnes âgées de trois villes françaises, l'association protectrice observée entre activités intellectuelles et démence à 4 ans de suivi a été confirmée à 12 ans de suivi. En prenant en compte la possibilité de causalité inverse avec une fenêtre de décalage temporel de 7 ans, la pratique d'activités intellectuelles était encore indépendamment associée à une réduction des risques de survenue de démence et de maladie d'Alzheimer entre 7 et 12 ans de suivi. Le risque de survenue de démence mixte ou vasculaire n'était pas associé à la pratique d'activités intellectuelles mais la puissance statistique mise en jeu était insuffisante pour conclure à une absence réelle d'association.

Les résultats de cette étude confortent le travail d'analyse de **biais protopathique** effectué dans une revue systématique de plusieurs études récentes sur le même sujet et concluant à une part explicative limitée de la causalité inverse dans l'association protectrice entre activités intellectuelles et survenue de démence fréquemment observée (15).

Une association protectrice entre activités de loisirs stimulantes intellectuellement (ou "cognitives" ou "intellectuelles" ou "mentales"") chez les personnes âgées et survenue de démence (7–15) (et de maladie d'Alzheimer (10,13,16–19)) a déjà été mise en évidence dans des études sur différentes populations. Mais faute d'un temps de suivi et/ou d'une puissance statistique suffisante, elles ne permettaient pas de faire la part des choses sur la temporalité de l'association.

La relation dose-effet n'a pas été retrouvée ici. Mais dans les travaux l'ayant mise en évidence, le nombre d'activités intellectuelles était plus important (10,12,16–18) et/ou la fréquence/durée de pratique des activités intellectuelles était plus précise (10,16–18) (en heures / semaine ou du moins avec plus de modalités de réponse pour chaque activité que dans cette recherche). Autrement dit, le questionnaire utilisé ici n'est probablement pas assez précis pour détecter un éventuel effet-dose.

Ce travail renforce l'hypothèse de la **réserve cognitive**, à laquelle pourrait contribuer la pratique d'activités intellectuelles, et qui se révèlerait sous la forme de résilience cognitive à l'occasion de dégâts cérébraux.

Cette théorie est par ailleurs soutenue par d'autres études chez les personnes âgées ayant trouvé une association protectrice entre activités de loisirs stimulantes intellectuellement et « Mild Cognitive Impairment » (17,19), bas niveau cognitif (51), déclin cognitif (16,17,29,52,53) et d'autres travaux décrivant une association positive entre activités intellectuelles et performances cognitives globales (10,17,54,55) ou spécifiques (mémoire de travail, vitesse de traitement, mémoire épisodique, fonction exécutive, prise de décision…) (10,16,56,57).

Le concept de réserve cognitive peut aussi s'illustrer par des associations similaires observées dans des populations particulières, telles que des personnes en post- accident vasculaire cérébral (58) et en post- chirurgie orthopédique (59), et avec un niveau d'activités intellectuelles évalué pendant l'enfance (29) et au milieu de la vie / « midlife » (54,60–65).

En revanche, la diminution du risque de démence associée aux activités intellectuelles n'a pas été observée chez les personnes très âgées (de 85 ans et plus) (44). De même il n'a pas été observé de relation entre activités intellectuelles chez les jeunes adultes et déclin cognitif (29). D'un autre côté, l'association entre activités intellectuelles chez les personnes âgées (de 65 ans et plus) et démence incidente perdure même après ajustement sur les activités intellectuelles passées (17). Ces éléments mènent à réflexion sur la ou les périodes de la vie d'intérêt pour un effet bénéfique de la pratique d'activités intellectuelles sur le risque de démence.

Dans les travaux publiés à ce jour, il a exceptionnellement été observé une association entre activités intellectuelles chez les personnes âgées et **démences** autres que la maladie d'Alzheimer, possiblement par manque de puissance statistique en raison de leur moindre incidence.

Les analyses effectuées dans ce travail n'ont pas retrouvé d'association significative entre activités intellectuelles et démence mixte ou vasculaire incidente entre 7 et 12 ans de suivi. En dehors de la cohorte 3C, une seule autre étude a considéré les démences mixtes et les démences vasculaires incidentes comme évènements d'intérêt (66). Cette dernière a mis en évidence une diminution significative du risque de démence mixte et de démence vasculaire incidente en lien avec la pratique d'activités intellectuelles.

Quant aux autres types de démence (Parkinson, démence à corps de Lewy…), le très faible nombre de cas ne permet pas d'étudier le risque associé aux activités intellectuelles.

Mise à part la Florida Cognitive Activities Scale (67) qui a été adaptée dans une étude sur la population chinoise (55) mais peu utilisée par ailleurs, il n'existe pas d'outil standardisé reconnu pour mesurer l'exposition aux **activités de loisirs stimulantes intellectuellement (ou "cognitives" ou "intellectuelles" ou "mentales"')**. Elle est recueillie d'une manière très variable rendant difficile les comparaisons entre études.

En effet, la classification des activités de loisirs selon leur composante principale (physique, sociale, stimulante intellectuellement, passive) diffère selon les auteurs, la plupart des activités de loisirs étant multi-composantes.

La nature des activités intellectuelles étudiées varie selon les cultures avec par exemple le jeu Mahjong en Chine (55) ou encore les activités culturelles traditionnelles (composition poétique – haiku, calligraphie, cérémonie du thé – arrangement floral) au Japon (51).

Les critères d'évaluation du niveau d'activités intellectuelles sont hétérogènes d'une étude à l'autre (nombre, fréquence, durée…), de même que la période et le temps d'exposition investigués (année passée, mois passé…).

En dépit de toutes ces différences, les études sur l'association entre activités intellectuelles chez les personnes âgées et démence fournissent des résultats similaires, soulignant la robustesse de la relation.

Forces

Les fonctions cognitives commençant à décliner plusieurs années (jusqu'à 18 ans) avant le stade de démence clinique (33–35), avec des changements subtils (apathie, réduction des initiatives) (36) susceptibles d'affecter la pratique d'activités de loisirs stimulantes intellectuellement, la force majeure de ce travail réside dans la minimisation du biais protopathique dans l'association d'intérêt, permise d'une part par un temps de suivi des participants d'étude long de plus de 10 ans et d'autre part par la grande taille de l'échantillon de la population étudiée.

Les cas de démence incidente entre l'inclusion et 7 ans de suivi dans la cohorte 3C différaient peu des cas de démence incidente entre 7 et 12 ans de suivi (S6), illustrant un faible biais de sélection lié à l'exclusion des cas de démence incidente dans les 7 premières années de suivi pour tenir compte de la possibilité de causalité inverse.

Les participants ayant eu un diagnostic de démence incidente entre l'inclusion et le S4 étaient plutôt issus du centre de Dijon et initialement (à l'inclusion dans la cohorte 3C) plus âgés que ceux ayant eu un diagnostic de démence incidente entre le S4 et le S6. Effectivement les participants issus du centre de Montpellier étaient initialement plus jeunes et ont développé des démences un peu plus tardivement.

Mais les participants ayant eu un diagnostic de démence incidente entre l'inclusion et le S4 et ceux ayant eu un diagnostic de démence incidente entre le S4 et le S6 étaient tout à fait comparables sur le niveau d'activités intellectuelles, allant plutôt à l'encontre de l'hypothèse de causalité inverse dans l'association d'intérêt.

En tenant compte de la possibilité de causalité inverse avec une fenêtre de décalage temporel de 7 ans, cette étude suggère que la pratique régulière d'activités intellectuelles chez les personnes âgées constituerait un facteur « protecteur » de démence (et de maladie d'Alzheimer), ou du moins de retard de l'apparition de démence, et que l'association observée entre activités intellectuelles et démence n'est pas que la résultante de la réduction d'activité liée aux premiers déficits cognitifs, comme cela a été souvent proposé dans les discussions des études antérieures.

Les données utilisées ont été recueillies de manière prospective, sur un échantillon de la population française âgée non institutionnalisé, bicentrique (en milieu urbain et péri-urbain) et de grande taille (plus de 3000 participants retenus pour les analyses), avec un long temps de suivi (environ 12 ans). Le recours à l'imputation multiple pour les données manquantes (hors données sur le statut démentiel) a permis d'éviter l'exclusion d'environ 300 participants et de maintenir une très bonne puissance statistique. Les résultats obtenus avec et sans imputation des données manquantes (résultats non présentés) sont similaires.

Le questionnaire utilisé pour recueillir les activités intellectuelles ciblait des activités de loisirs pertinentes pour la population d'étude, âgée de plus de 65 ans, retraitée : s'occuper d'une association culturelle, de quartier, caritative, politique... ; faire des mots croisés ou jeux de lettres ; jouer aux cartes ; aller au cinéma, théâtre… ; avoir une activité artistique personnelle. Le très bon taux de complétude (95% parmi les participants ayant répondu au questionnaire) est un élément en faveur de son adéquation.

La survenue des évènements d'intérêt (démence, maladie d'Alzheimer, démence mixte ou vasculaire) a été déterminée de manière active et régulière (environ tous les 2 ans) et standardisée (basée sur des critères reconnus au niveau international, évalués par des spécialistes indépendants).

Les analyses ont été ajustées sur les facteurs de risque majeurs de démence (47), avec notamment le niveau d'éducation et le génotype APOE, pour lequel l'information n'est pas toujours disponible dans les autres études sur le même sujet (dans seulement deux études parmi celles ayant étudié la causalité inverse, dont l'étude sur la cohorte 3C à 4 ans de suivi (12,13)) .

Le risque de démence incidente a été estimé après ajustement sur centre, sexe, niveau d'études, présence d'un diabète, d'une maladie vasculaire, d'une dépression et du génotype APOE ε4, et en tenant compte de l'âge (modèles à entrée retardée avec l'âge des participants à 7 ans de suivi comme échelle du temps).

Le risque de maladie d'Alzheimer a été estimé après ajustement sur centre, sexe, niveau d'études, présence d'un diabète, d'une maladie vasculaire et d'un génotype APOE ε4, avec prise en compte de l'âge de la même manière.

Limites

Le recrutement sur la base du volontariat de la population de cette étude résulte en un biais de sélection inhérent aux cohortes de volontaires et limitant la représentativité de la population cible.

La longue durée de suivi, ajoutée à l'âge avancé de la population d'étude, contribuent à une attrition non négligeable, avec des retraits de consentement, des décès, des perdus de vue…

Notamment, environ 15% des participants ont été exclus de la population d'analyse pour absence de suivi durant la période d'observation. Ces participants étaient globalement plus à risque de démence et pratiquaient moins d'activités intellectuelles à leur inclusion mais on ne dispose pour eux d'aucune information sur la survenue de démence. Toutefois, d'un point de vue étiologique, cela ne devrait pas avoir eu d'impact sur les résultats de ce travail.

Ces risques compétitifs rendent aveugles de l'évolution du statut démentiel et peuvent biaiser les estimations. Par exemple, si l'exposition, la pratique d'activités intellectuelles, était associée au risque de décès, les risques de survenue de démence en seraient moindres. Cependant, la censure des évènements compétitifs, mise en oeuvre dans les modèles utilisés dans ce travail, n'est pas vraiment affectée par des différences inter-groupes pour les risques d'évènements compétitifs et est donc adaptée pour l'analyse étiologique dont il est question ici.

Les données sur les activités intellectuelles ont été recueillies par un auto-questionnaire, exposant à un biais de classification (mémorisation, désirabilité sociale). Pour autant, il n'existe pas de méthode de mesure éthique et ayant une meilleure validité pour recueillir les activités de loisirs.

L'activité de lecture, reconnue comme activité de loisirs stimulante intellectuellement et souvent étudiée comme telle dans la survenue de démence, n'a pas pu être prise en compte dans ce travail, en raison d'un questionnaire de recueil incompatible avec celui utilisé pour les autres activités intellectuelles. Cependant, étant donné le caractère plutôt « protecteur » de ce facteur sur la survenue de démence, on peut supposer que sa prise en compte aurait renforcé les résultats de cette étude.

Le recueil de données sur les activités intellectuelles se concentrait sur les pratiques actuelles des participants au moment de leur inclusion ; les pratiques passées, à d'autres périodes de la vie (jeunesse, milieu de la vie / « midlife »), potentiellement différentes, n'ont pas été prises en compte dans les analyses de cette étude. Néanmoins une étude s'étant attachée à prendre en compte les pratiques d'activités intellectuelles aux différents âges de la vie n'a pas observé d'influence des antécédents de pratique ; l'association protectrice entre activités intellectuelles chez les personnes âgées et risque de démence perdurait même après ajustement sur les activités intellectuelles passées (17).

L'exposition aux activités intellectuelles a été recueillie seulement à l'inclusion des participants dans la cohorte 3C, entrainant une absence de visibilité sur l'évolution de pratique de ces activités en fonction du statut démentiel, qui aurait permis d'étudier encore plus précisément la question de la causalité inverse. Toutefois une étude ayant pu évaluer le niveau d'activités intellectuelles de personnes âgées à plusieurs reprises au cours de leur suivi n'a pas observé de changement de fréquence de participation durant les années précédant le diagnostic de démence (8).

Malgré ces limites sur le recueil de l'exposition, les résultats de ce travail et ceux d'autres études sur la même problématique sont similaires, témoignant d'une certaine validité de la mesure.

En raison de la nature observationnelle de ce travail, il n'est pas possible d'argumenter un lien de causalité dans la relation d'intérêt ; on ne peut pas exclure l'existence de facteurs de confusion résiduels non pris en compte ici.

Les autres types d'activités de loisirs (physiques, sociales, passives) n'ont pas été pris en compte dans les analyses de ce travail. En effet, une étude antérieure sur les mêmes participants (des centres de Dijon et Montpellier de la cohorte 3C) à 4 ans de suivi, et portant sur l'association entre les différents types d'activités de loisirs et la survenue de démence, n'avait pas retrouvé de relation significative pour les activités de loisirs autres que stimulantes intellectuellement (13). Et les analyses effectuées dans le cadre de ce travail, avec des données de suivi à 12 ans, n'ont pas retrouvé d'association significative pour ces activités (résultats non présentés). Ces résultats, incohérents avec le reste de la littérature (47), peuvent être expliqués par la faible spécificité des questions permettant d'explorer ces domaines. Les activités physiques et sociales étant par ailleurs associées de manière protectrice avec la survenue de démence et de maladie d'Alzheimer (47), dans cette étude, la force de l'association pour les activités intellectuelles pourrait être surestimée.

Les facteurs de risque de démence retrouvés dans la majorité des études (47) ont été pris en compte dans les analyses. Et d'après une analyse de biais de confusion effectuée sur un ensemble d'études portant sur la même relation d'intérêt et aux designs pour la plupart similaires à celui de ce travail, l'association entre activités intellectuelles et démence est probablement assez robuste pour ne pas être masquée par des facteurs de confusion résiduels (15).

CONCLUSION

Vu tous ces éléments, des interventions de prévention de démence (et de maladie d'Alzheimer), ou du moins de retard de leur développement, promouvant chez les personnes âgées la pratique régulière d'activités intellectuelles et favorisant l'adoption de ce comportement paraissent judicieuses, d'autant plus qu'il n'y a pas de risque à proposer ce type d'intervention.

Ces actions pourraient en priorité cibler les populations de personnes âgées (de 65 ans et plus) identifiées comme ayant un niveau plutôt bas d'activités intellectuelles : personnes à catégorie professionnelle ou niveau d'études bas, avec comorbidités telles maladie vasculaire ou dépression.

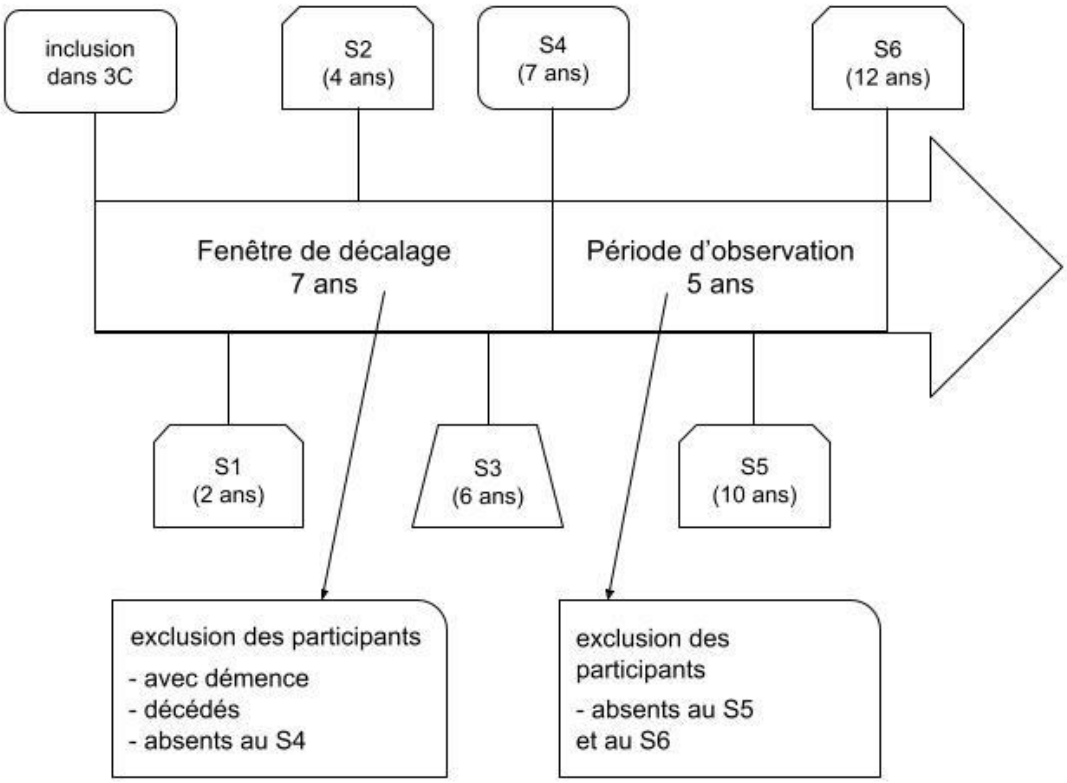
Leur intégration dans le cadre des interventions multidomaines sur le style de vie générant d'autres bénéfices tels qu'une amélioration de la qualité de vie (bien-être mental, capacité fonctionnelle) et plus généralement aux stratégies de prévention primaire de démence à l'initiative des différents acteurs (gouvernement, institutions de santé, professionnels de santé, associations…) serait donc à encourager ou maintenir et renforcer.

Ainsi sont à envisager des recherches qui s'attacheraient à déterminer les conditions de pratique d'activités intellectuelles les plus favorables sur le risque de démence : période de la vie, niveau/degré/intensité (nombre/variété, fréquence, durée). Un travail intermédiaire de développement et validation de questionnaire sur les activités intellectuelles serait judicieux. Il pourrait aussi être utile de déterminer si certaines activités intellectuelles sont plus favorables que d'autres ou du moins quelles qualités particulières leurs permettent de réduire le risque de démence.

La pratique régulière d'activités intellectuelles chez les personnes âgées de 65 ans et plus pourrait réduire l'incidence des démences ou du moins retarder leur développement, permettant de prolonger l'indépendance, limiter les recours aux services socio-sanitaires, et ainsi réduire les fardeaux individuel, des aidants et sociétal liés aux démences.

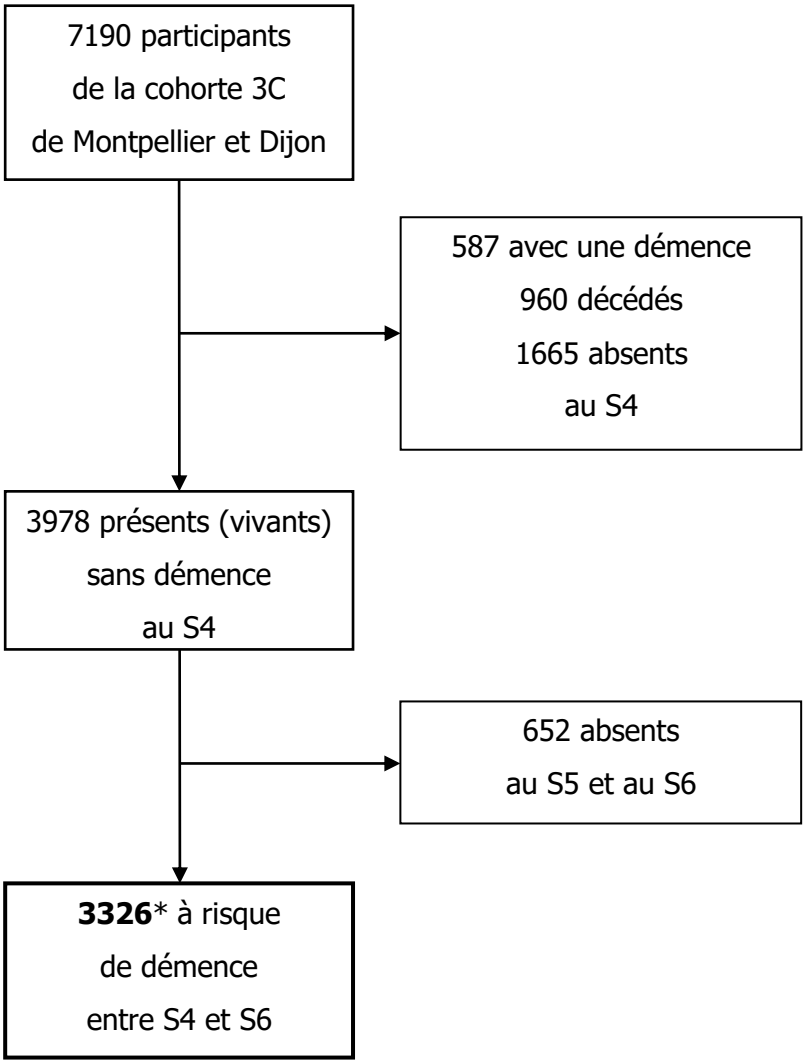
TABLEAUX et FIGURES

Figure 1 : schéma d'étude



3C = cohorte des Trois-Cités ; S = suivi

Figure 2 : flow-chart



3C = Trois-Cités ; S4 = 7 ans de suivi ; S5 = 10 ans de suivi ; S6 = 12 ans de suivi ;

* avec imputation multiple sur les variables d'exposition et d'ajustement

Tableau 1 : Description des participants selon leur niveau d'activités intellectuelles, cohorte des Trois Cités (Dijon-Montpellier)

			Niveau d'activités intellectuelles						
	Total (n=3326)		**Bas (n=945)**		**Moyen (n=982)**		**Elevé (n=1085)**		***p Value***
Centre									*0,022*
Dijon	66,9		71,3		67,2		65,7		
Montpellier	33,1		28,7		32,8		34,3		
Age (années)	72,4	(4,6)	72,6	(4,7)	72,6	(4,7)	72,0	(4,4)	*0,013*
Sexe féminin	63,9		55,7		63,1		71,4		*<0,001*
Niveau d'études[a]									*<0,001*
Primaire	18,1		26,8		15,5		11,3		
Collège	39,1		40,7		41,6		36,1		
Lycée	20,9		16,8		22,1		23,7		
Supérieur	21,9		15,7		20,9		28,9		
Catégorie professionnelle									*<0,001*
Catégorie 1	8,4		7,9		7,8		8,5		
Catégorie 2	16,2		23,7		13,9		11,0		
Catégorie 3	50,2		47,1		52,6		51,7		
Catégorie 4	25,3		21,3		25,8		28,9		
Mode de vie[a]									*<0,001*
Seul(e)	35,1		31,6		32,8		40,9		
En couple ou cohabitation	64,9		68,4		67,2		59,1		
Tabagisme	37,1		34,3		38,3		37,3		*0,163*
Hypertension artérielle	73,1		75,3		75,5		69,6		*0,003*
Diabète[a]	6,7		7,4		6,3		5,9		*0,411*
Hypercholestérolémie[a]	57,7		54,4		56,0		60,9		*0,009*
Maladie vasculaire[a]	12,5		14,1		11,9		10,4		*0,040*
Dépression[a]	15,8		19,0		14,8		13,8		*0,004*
Génotype APOE ε4[a]	19,3		17,1		19,7		19,9		*0,220*
Incapacité (IADL)[a]	5,5		6,9		6,3		3,2		*<0,001*
Niveau cognitif bas (MMSE)[a]	2,6		4,9		1,7		1,2		*<0,001*
Démence incidente	4,6		7,3		3,0		3,1		*<0,001*

Catégorie 1 = femmes au foyer ; Catégorie 2 = agriculteurs, ouvriers qualifiés de l'agriculture et de la pêche, artisans, ouvriers des métiers de l'artisanat, conducteurs d'installations et de machines, ouvriers de l'assemblage, ouvriers et employés non qualifiés, forces armées ; Catégorie 3 = professions intermédiaires, employés de type administratif, personnels des services et vendeurs de magasin et de marché ; Catégorie 4 = membres de l'exécutif et des corps législatifs, cadres supérieurs de l'administration publique, dirigeants et cadres supérieurs d'entreprises, professions intellectuelles et scientifiques ; IADL = Instrumental Activities of Daily Living ; MMSE = Mini-Mental State Examination.
Les valeurs sont des % ou des moyennes (écart-type). Les p-value sont issues de tests de Chi2 pour les variables qualitatives et d'un test de Kruskal Wallis pour l'âge.
[a] Variables avec des données manquantes. Les nombres de données manquantes étaient 1 pour le niveau d'études (<1.0%), 7 pour le mode de vie (<1.0%), 17 pour le diabète (<1.0%), 52 pour l'hypercholestérolémie (1.6%), 1 pour maladie vasculaire (<1.0%), 25 pour la dépression (<1.0%), 76 pour le génotype APOE ε4 (2.3%), 5 pour l'incapacité (<1.0%), 5 pour le niveau cognitif bas (<1.0%).

Tableau 2 : Résultats de modèles de Cox de l'association entre niveau d'activités intellectuelles et démence incidente entre 7 et 12 ans de suivi de la cohorte des Trois Cités (Dijon-Montpellier)

N= 3326 / 152 cas	**Modèle 1**				**Modèle 2**			
	HR	**IC 95%**		***p Value***	**HR**	**IC 95%**		***p Value***
Niveau d'activités intellectuelles								
Bas (score < 3)	Référence				Référence			
Moyen (score = 3 ou 4)	0,47	0,31	0,74	*<0,001*	0,48	0,31	0,75	*0,001*
Elevé (score > 4)	0,46	0,30	0,70	*<0,001*	0,46	0,31	0,71	*<0,001*

Abréviations : HR = hazard ratio ; IC 95% = intervalle de confiance à 95%.
Modèles de Cox à entrée retardée, avec l'âge des participants à 7 ans de suivi dans la cohorte 3C comme échelle du temps ; estimations des HR et de leur IC95% issues de combinaison, selon les règles de Rubin, des résultats obtenus sur dix jeux de données générés par imputation multiple.
Modèle 1 : ajusté sur centre, sexe et niveau d'études ; modèle 2 : ajusté en plus diabète, maladie vasculaire, dépression et génotype APOE.

Tableau 3 : Résultats de modèles de Cox de l'association entre niveau d'activités intellectuelles et maladie d'Alzheimer incidente entre 7 et 12 ans de suivi de la cohorte des Trois Cités (Dijon-Montpellier)

N= 3326 / 112 cas	**Modèle 1**				**Modèle 2**			
	HR	**IC 95%**		***p Value***	**HR**	**IC 95%**		***p Value***
Niveau d'activités intellectuelles								
Bas (score < 3)	Référence				Référence			
Moyen (score = 3 ou 4)	0,34	0,20	0,58	*<0,001*	0,34	0,20	0,58	*<0,001*
Elevé (score > 4)	0,42	0,26	0,67	*<0,001*	0,41	0,25	0,66	*<0,001*

Abréviations : HR = hazard ratio ; IC 95% = intervalle de confiance à 95%.
Modèles de Cox à entrée retardée, avec l'âge des participants à 7 ans de suivi dans la cohorte 3C comme échelle du temps ; estimations des HR et de leur IC95% issues de combinaison, selon les règles de Rubin, des résultats obtenus sur dix jeux de données générés par imputation multiple.
Modèle 1 : ajusté sur centre, sexe et niveau d'études ; modèle 2 : ajusté en plus sur diabète, maladie vasculaire et génotype APOE.

<u>Tableau 4</u> : Résultats de modèles de Cox de l'association entre niveau d'activités intellectuelles et <u>démence mixte/vasculaire</u> incidente entre 7 et 12 ans de suivi de la cohorte des Trois Cités (Dijon-Montpellier)

N= 3326 / 31 cas	**Modèle 1**				**Modèle 2**			
	HR	**IC 95%**		***p Value***	**HR**	**IC 95%**		***p Value***
Niveau d'activités intellectuelles								
Bas (score < 3)	Référence				Référence			
Moyen (score = 3 ou 4)	1,07	0,42	2,77	*0,884*	1,16	0,44	3,06	*0,763*
Elevé (score > 4)	0,68	0,25	1,81	*0,438*	0,77	0,28	2,10	*0,609*

Abréviations : HR = hazard ratio ; IC 95% = intervalle de confiance à 95%.
Modèles de Cox à entrée retardée, avec l'âge des participants à 7 ans de suivi dans la cohorte 3C comme échelle du temps ; estimations des HR et de leur IC95% issues de combinaison, selon les règles de Rubin, des résultats obtenus sur dix jeux de données générés par imputation multiple.
Modèle 1 : ajusté sur centre, sexe et niveau d'études ; modèle 2 : ajusté en plus sur diabète, maladie vasculaire, dépression et génotype APOE.

<u>Tableau 5</u> : Analyse de sensibilité 1 : Résultats de modèles de Cox de l'association entre niveau d'activités intellectuelles et démence incidente entre 7 et 12 ans de suivi de la cohorte des Trois Cités (Dijon-Montpellier), avec remplacement du niveau d'études par la <u>catégorie professionnelle</u>

N= 3326 / 152 cas	**Modèle 1**				**Modèle 2**			
	HR	**IC 95%**		***p Value***	**HR**	**IC 95%**		***p Value***
Niveau d'activités intellectuelles								
Bas (score < 3)	Référence				Référence			
Moyen (score = 3 ou 4)	0,49	0,31	0,75	*0,001*	0,49	0,31	0,77	*0,002*
Elevé (score > 4)	0,48	0,32	0,72	*<0,001*	0,48	0,32	0,73	*<0,001*

Abréviations : HR = hazard ratio ; IC 95% = intervalle de confiance à 95%.
Modèles de Cox à entrée retardée, avec l'âge des participants à 7 ans de suivi dans la cohorte 3C comme échelle du temps ; estimations des HR et de leur IC95% issues de combinaison, selon les règles de Rubin, des résultats obtenus sur dix jeux de données générés par imputation multiple.
Modèle 1 : ajusté sur centre, sexe et catégorie professionnelle ; modèle 2 : ajusté en plus sur diabète, maladie vasculaire, dépression et génotype APOE.

<u>Tableau 6</u> : Analyse de sensibilité 2 : Résultats de modèles de Cox de l'association entre niveau d'activités intellectuelles et démence incidente entre 7 et 12 ans de suivi de la cohorte des Trois Cités (Dijon-Montpellier), avec <u>catégorisation en quartiles du niveau d'activités intellectuelles</u>

N= 3326 / 152 cas	**Modèle 1**				**Modèle 2**			
	HR	**IC 95%**		***p Value***	**HR**	**IC 95%**		***p Value***
Niveau d'activités intellectuelles								
score < 3	Référence				Référence			
score = 3	0,44	0,26	0,73	*0,002*	0,43	0,26	0,73	*0,002*
score = 4 ou 5	0,51	0,33	0,79	*0,003*	0,52	0,33	0,81	*0,004*
score > 5	0,44	0,27	0,72	*0,001*	0,44	0,27	0,73	*0,001*

Abréviations : HR = hazard ratio ; IC 95% = intervalle de confiance à 95%.
Modèles de Cox à entrée retardée, avec l'âge des participants à 7 ans de suivi dans la cohorte 3C comme échelle du temps ; estimations des HR et de leur IC95% issues de combinaison, selon les règles de Rubin, des résultats obtenus sur dix jeux de données générés par imputation multiple.
Modèle 1 : ajusté sur centre, sexe et niveau d'études ; modèle 2 : ajusté en plus sur diabète, maladie vasculaire, dépression et génotype APOE.

<u>Tableau 7</u> : Analyse complémentaire : Résultats de modèles de Cox de l'association entre niveau d'activités intellectuelles et <u>démence incidente entre l'inclusion et 12 ans de suivi</u> de la cohorte des Trois Cités (Dijon-Montpellier)

N= 6372 / 623 cas	**Modèle 1**				**Modèle 2**			
	HR	**IC 95%**		***p Value***	**HR**	**IC 95%**		***p Value***
Niveau d'activités intellectuelles								
Bas (score < 3)	Référence				Référence			
Moyen (score = 3 ou 4)	0,53	0,43	0,65	*<0,001*	0,55	0,45	0,67	*<0,001*
Elevé (score > 4)	0,50	0,40	0,62	*<0,001*	0,52	0,42	0,64	*<0,001*

Abréviations : HR = hazard ratio ; IC 95% = intervalle de confiance à 95%.
Modèles de Cox à entrée retardée, avec l'âge des participants à leur inclusion dans la cohorte 3C comme échelle du temps ; estimations des HR et de leur IC95% issues de combinaison, selon les règles de Rubin, des résultats obtenus sur dix jeux de données générés par imputation multiple.
Modèle 1 : ajusté sur centre, sexe et niveau d'études ; modèle 2 : ajusté en plus sur diabète, maladie vasculaire, dépression et génotype APOE.

BIBLIOGRAPHIE

1. Ministères de la Santé et de la Recherche. Plan Maladies Neuro-Dégénératives. oct 2014;124.

2. Organisation Mondiale de la Santé. Projet de plan mondial d'action de santé publique contre la démence. 3 avr 2017;

3. World Health Organization. Risk reduction of cognitive decline and dementia: WHO guidelines. [Internet]. 2019 [cité 31 juill 2020]. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542796/

4. Wolters FJ, Chibnik LB, Waziry R, Anderson R, Berr C, Beiser A, et al. Twenty-seven-year time trends in dementia incidence in Europe and the United States: The Alzheimer Cohorts Consortium. Neurology. 4 août 2020;95(5):e519-31.

5. Meyer AM, Podolski N, Pickert L, Polidori MC. Präventive Geriatrie: kognitiven Abbau verhindern. Dtsch Med Wochenschr. févr 2020;145(03):146-50.

6. Fratiglioni L, Paillard-Borg S, Winblad B. An active and socially integrated lifestyle in late life might protect against dementia. Lancet Neurol. juin 2004;3(6):343-53.

7. Scarmeas N, Levy G, Tang MX, Manly J, Stern Y. Influence of leisure activity on the incidence of Alzheimer's disease. Neurology. 26 déc 2001;57(12):2236-42.

8. Lee ATC, Richards M, Chan WC, Chiu HFK, Lee RSY, Lam LCW. Association of Daily Intellectual Activities With Lower Risk of Incident Dementia Among Older Chinese Adults. JAMA Psychiatry. 01 2018;75(7):697-703.

9. Stern C, Munn Z. Cognitive leisure activities and their role in preventing dementia: a systematic review. Int J Evid Based Healthc. mars 2010;8(1):2-17.

10. Verghese J, Lipton RB, Katz MJ, Hall CB, Derby CA, Kuslansky G, et al. Leisure activities and the risk of dementia in the elderly. N Engl J Med. 19 juin 2003;348(25):2508-16.

11. Wang H-X, Karp A, Winblad B, Fratiglioni L. Late-life engagement in social and leisure activities is associated with a decreased risk of dementia: a longitudinal study from the Kungsholmen project. Am J Epidemiol. 15 juin 2002;155(12):1081-7.

12. Paillard-Borg S, Fratiglioni L, Winblad B, Wang H-X. Leisure activities in late life in relation to dementia risk: principal component analysis. Dement Geriatr Cogn Disord. 2009;28(2):136-44.

13. Akbaraly TN, Portet F, Fustinoni S, Dartigues J-F, Artero S, Rouaud O, et al. Leisure activities and the risk of dementia in the elderly: Results from the Three-City Study. Neurology. 15 sept 2009;73(11):854-61.

14. Yates LA, Ziser S, Spector A, Orrell M. Cognitive leisure activities and future risk of cognitive impairment and dementia: systematic review and meta-analysis. Int Psychogeriatr. 2016;28(11):1791-806.

15. Sajeev G, Weuve J, Jackson JW, VanderWeele TJ, Bennett DA, Grodstein F, et al. Late-life Cognitive Activity and Dementia: A Systematic Review and Bias Analysis. Epidemiology. sept 2016;27(5):732-42.

16. Wilson RS, Mendes De Leon CF, Barnes LL, Schneider JA, Bienias JL, Evans DA, et al. Participation in cognitively stimulating activities and risk of incident Alzheimer disease. JAMA. 13 févr 2002;287(6):742-8.

17. Wilson RS, Scherr PA, Schneider JA, Tang Y, Bennett DA. Relation of cognitive activity to risk of developing Alzheimer disease. Neurology. 13 nov 2007;69(20):1911-20.

18. Wilson RS, Bennett DA, Bienias JL, Aggarwal NT, Mendes De Leon CF, Morris MC, et al. Cognitive activity and incident AD in a population-based sample of older persons. Neurology. 24 déc 2002;59(12):1910-4.

19. Sattler C, Toro P, Schönknecht P, Schröder J. Cognitive activity, education and socioeconomic status as preventive factors for mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. Psychiatry Res. 30 mars 2012;196(1):90-5.

20. Stern Y. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. J Int Neuropsychol Soc. mars 2002;8(3):448-60.

21. Stern Y. Cognitive reserve. Neuropsychologia. août 2009;47(10):2015-28.

22. Negash S, Wilson RS, Leurgans SE, Wolk DA, Schneider JA, Buchman AS, et al. Resilient brain aging: characterization of discordance between Alzheimer's disease pathology and cognition. Curr Alzheimer Res. oct 2013;10(8):844-51.

23. Scarmeas N, Stern Y. Cognitive reserve and lifestyle. J Clin Exp Neuropsychol. août 2003;25(5):625-33.

24. Katzman R. Education and the prevalence of dementia and Alzheimer's disease. Neurology. janv 1993;43(1):13-20.

25. Cognitive Reserve: Implications for Diagnosis and Prevention of Alzheimer's Disease [Internet]. [cité 9 juill 2020]. Disponible sur: https://www-ncbi-nlm-nih-gov.proxy.insermbiblio.inist.fr/pmc/articles/PMC3026565/

26. The aging mind: neuroplasticity in response to cognitive training [Internet]. [cité 9 juill 2020]. Disponible sur: https://www-ncbi-nlm-nih-gov.proxy.insermbiblio.inist.fr/pmc/articles/PMC3622463/

27. Tucker-Drob EM, Johnson KE, Jones RN. The cognitive reserve hypothesis: a longitudinal examination of age-associated declines in reasoning and processing speed. Dev Psychol. mars 2009;45(2):431-46.

28. Stern Y. Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. The Lancet Neurology. 1 nov 2012;11(11):1006-12.

29. Wilson RS, Boyle PA, Yu L, Barnes LL, Schneider JA, Bennett DA. Life-span cognitive activity, neuropathologic burden, and cognitive aging. Neurology. 23 juill 2013;81(4):314-21.

30. Valenzuela MJ, Sachdev P. Brain reserve and cognitive decline: a non-parametric systematic review. Psychol Med. août 2006;36(8):1065-73.

31. Valenzuela MJ, Sachdev P. Brain reserve and dementia: a systematic review. Psychol Med. avr 2006;36(4):441-54.

32. Hultsch DF, Hertzog C, Small BJ, Dixon RA. Use it or lose it: engaged lifestyle as a buffer of cognitive decline in aging? Psychol Aging. juin 1999;14(2):245-63.

33. Amieva H, Le Goff M, Millet X, Orgogozo JM, Pérès K, Barberger-Gateau P, et al. Prodromal Alzheimer's disease: successive emergence of the clinical symptoms. Ann Neurol. nov 2008;64(5):492-8.

34. Amieva H, Mokri H, Le Goff M, Meillon C, Jacqmin-Gadda H, Foubert-Samier A, et al. Compensatory mechanisms in higher-educated subjects with Alzheimer's disease: a study of 20 years of cognitive decline. Brain. 1 avr 2014;137(4):1167-75.

35. Rajan KB, Wilson RS, Weuve J, Barnes LL, Evans DA. Cognitive impairment 18 years before clinical diagnosis of Alzheimer disease dementia. Neurology. 8 sept 2015;85(10):898-904.

36. Reisberg B, Prichep L, Mosconi L, John ER, Glodzik-Sobanska L, Boksay I, et al. The pre-mild cognitive impairment, subjective cognitive impairment stage of Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. janv 2008;4(1 Suppl 1):S98-108.

37. Antoniak M, Pugliatti M, Hubbard R, Britton J, Sotgiu S, Sadovnick AD, et al. Vascular Factors and Risk of Dementia: Design of the Three-City Study and Baseline Characteristics of the Study Population. NED. 2003;22(6):316-25.

38. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders : DSM-IV. Washington, DC : American Psychiatric Association; 1994.

39. 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. juill 1984;34(7):939-44.

40. Román GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JH, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. Neurology. févr 1993;43(2):250-60.

41. ILO. Classification internationale type des professions (CITP 88) [Internet]. 1991 [cité 19 févr 2021]. Disponible sur: http://www.ilo.org/global/publications/ilo-bookstore/order-online/books/WCMS_PUBL_9222064380_FR/lang--fr/index.htm

42. Fuhrer R, Rouillon F. La version française de l'échelle CES-D (Center for Epidemiologic Studies-Depression Scale). Description et traduction de l'échelle d'autoévaluation. Psychiatry and Psychobiology. ed 1989;4(3):163-6.

43. White IR, Royston P, Wood AM. Multiple imputation using chained equations: Issues and guidance for practice. Statistics in Medicine. 2011;30(4):377-99.

44. Deckers K, Köhler S, van Boxtel M, Verhey F, Brayne C, Fleming J. Lack of associations between modifiable risk factors and dementia in the very old: findings from the Cambridge City over-75s cohort study. Aging Ment Health. 2018;22(10):1272-8.

45. Yuan Y. Multiple Imputation Using SAS Software. Journal of Statistical Software. 12 déc 2011;45(1):1-25.

46. Lamarca R, Alonso J, Gómez G, Muñoz A. Left-truncated data with age as time scale: an alternative for survival analysis in the elderly population. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. sept 1998;53(5):M337-343.

47. HCSP. Prévention de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2017 déc [cité 8 juill 2020]. Disponible sur: https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=645

48. Rubin DB. Multiple Imputation after 18+ Years. Journal of the American Statistical Association. 1 juin 1996;91(434):473-89.

49. Hsieh FY, Lavori PW. Sample-size calculations for the Cox proportional hazards regression model with nonbinary covariates. Control Clin Trials. déc 2000;21(6):552-60.

50. Rapport HCSP Full Text PDF [Internet]. [cité 8 juill 2020]. Disponible sur: https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcspr20171222_prvedelamaladalzhetdesmalaappa.pdf

51. Sugita A, Ling L, Tsuji T, Kondo K, Kawachi I. Cultural engagement and incidence of cognitive impairment: A six-year longitudinal follow-up of the Japan Gerontological Evaluation Study (JAGES). J Epidemiol. 19 sept 2020;

52. Wilson RS, Barnes LL, Aggarwal NT, Boyle PA, Hebert LE, Mendes de Leon CF, et al. Cognitive activity and the cognitive morbidity of Alzheimer disease. Neurology. 14 sept 2010;75(11):990-6.

53. Wilson RS, Bennett DA, Bienias JL, Mendes de Leon CF, Morris MC, Evans DA. Cognitive activity and cognitive decline in a biracial community population. Neurology. 23 sept 2003;61(6):812-6.

54. Kåreholt I, Lennartsson C, Gatz M, Parker MG. Baseline leisure time activity and cognition more than two decades later. Int J Geriatr Psychiatry. janv 2011;26(1):65-74.

55. Wu W, Zhao Q, Xiao Z, Liang X, Luo J, Ding D. Association of combined engagement in cognitive and physical activity with domain-specific cognitive function: the Shanghai Aging Study. International Journal of Geriatric Psychiatry [Internet]. [cité 24 août 2020];n/a(n/a). Disponible sur: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/gps.5403

56. Saczynski JS, Jonsdottir MK, Sigurdsson S, Eiriksdottir G, Jonsson PV, Garcia ME, et al. White matter lesions and cognitive performance: the role of cognitively complex leisure activity. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. août 2008;63(8):848-54.

57. Glover CM, Yu L, Stewart CC, Wilson RS, Bennett DA, Boyle PA. The Association of Late Life Cognitive Activity with Healthcare and Financial Decision-Making in Community-Dwelling, Nondemented Older Adults. The American Journal of Geriatric Psychiatry [Internet]. 16 juin 2020 [cité 29 oct 2020]; Disponible sur: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1064748120303791

58. Wong A, Lau AYL, Lo E, Tang M, Wang Z, Liu W, et al. Relations between Recent Past Leisure Activities with Risks of Dementia and Cognitive Functions after Stroke. PLoS ONE. 2016;11(7):e0159952.

59. Tow A, Holtzer R, Wang C, Sharan A, Kim SJ, Gladstein A, et al. Cognitive Reserve and Postoperative Delirium in Older Adults. Journal of the American Geriatrics Society. 2016;64(6):1341-6.

60. Lindstrom HA, Fritsch T, Petot G, Smyth KA, Chen CH, Debanne SM, et al. The relationships between television viewing in midlife and the development of Alzheimer's disease in a case-control study. Brain and Cognition. 1 juill 2005;58(2):157-65.

61. Najar J, Östling S, Gudmundsson P, Sundh V, Johansson L, Kern S, et al. Cognitive and physical activity and dementia: A 44-year longitudinal population study of women. Neurology. 19 2019;92(12):e1322-30.

62. Mueller KD, Norton D, Koscik RL, Morris MC, Jonaitis EM, Clark LR, et al. Self-reported health behaviors and longitudinal cognitive performance in late middle age: Results from the Wisconsin Registry for Alzheimer's Prevention. PLoS One [Internet]. 23 avr 2020 [cité 9 juill 2020];15(4). Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7179879/

63. Carlson MC, Helms MJ, Steffens DC, Burke JR, Potter GG, Plassman BL. Midlife activity predicts risk of dementia in older male twin pairs. Alzheimers Dement. sept 2008;4(5):324-31.

64. 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. sept 2003;58(5):P249-255.

65. Almeida-Meza P, Steptoe A, Cadar D. Is Engagement in Intellectual and Social Leisure Activities Protective Against Dementia Risk? Evidence from the English Longitudinal Study of Ageing. J Alzheimers Dis. 4 févr 2021;

66. Verghese J, LeValley A, Derby C, Kuslansky G, Katz M, Hall C, et al. Leisure activities and the risk of amnestic mild cognitive impairment in the elderly. Neurology. 28 mars 2006;66(6):821-7.

67. Schinka JA, McBride A, Vanderploeg RD, Tennyson K, Borenstein AR, Mortimer JA. Florida Cognitive Activities Scale: initial development and validation. J Int Neuropsychol Soc. janv 2005;11(1):108-16.

ANNEXES

Annexe 1 : questionnaire sur les activités habituelles - visite d'inclusion de la cohorte des Trois-Cités

Vos activités habituelles

Réponses possibles (une seule réponse par ligne):
0 = Jamais ou presque
1 = De temps en temps (1 à 3 fois par mois)
2 = Régulièrement (environ une fois par semaine)
3 = Souvent (au moins deux fois par semaine)

	Jamais ou presque	De temps en temps	Régulièrement	Souvent	
Recevoir des amis	0	1	2	3	ACTHϕ-1
Aller chez des amis	0	1	2	3	ACTHϕ-2
Recevoir des membres de votre famille	0	1	2	3	ACTHϕ_3
Aller chez des membres de votre famille	0	1	2	3	ACTHϕ-4
Fréquenter des clubs ou associations de loisirs	0	1	2	3	ACTHϕ_5
Vous occuper d'une association culturelle, de quartier, caritative, politique, etc...	0	1	2	3	ACTHϕ_6
Faire des mots croisés ou jeux de lettres (scrabble, ...)	0	1	2	3	ACTHϕ_7
Jouer aux cartes	0	1	2	3	ACTHϕ-8
Avoir une activité sportive (randonnée, gymnastique, natation...)	0	1	2	3	ACTHϕ-9
Aller au cinéma, théâtre ...	0	1	2	3	ACTHϕ_10
Avoir une activité artistique personnelle (musique, peinture, canevas, broderie)	0	1	2	3	ACTHϕ_11

<u>Annexe 2</u> : Tableau : Participants de la cohorte des Trois Cités de Dijon et Montpellier, présents sans démence à 7 ans de suivi : analyse comparative selon le <u>suivi</u>

	Participants avec suivi (n=3326)		Participants sans aucun suivi (n=652)		*p Value*
Centre					*<0,001*
Dijon	66,9		78,7		
Montpellier	33,1		21,3		
Age (années)	72,4	(4,6)	74,1	(5,4)	*<0,001*
Sexe féminin	63,9		59,4		*0,027*
Niveau d'études[a]					*0,041*
Primaire	18,1		21,2		
Collège	39,1		41,3		
Lycée	20,9		19,8		
Supérieur	21,9		17,8		
Catégorie professionnelle					*0,031*
Catégorie 1	8,4		9,5		
Catégorie 2	16,2		20,1		
Catégorie 3	50,2		48,8		
Catégorie 4	25,3		21,6		
Mode de vie[a]					*0,580*
Seul(e)	35,1		34,0		
En couple ou cohabitation	64,9		66,0		
Tabagisme	37,1		42,0		*0,018*
Hypertension artérielle	73,1		81,3		*<0,001*
Diabète[a]	6,7		6,6		*0,983*
Hypercholestérolémie[a]	57,7		56,4		*0,542*
Maladie vasculaire[a]	12,5		14,4		*0,191*
Dépression[a]	15,8		19,6		*0,015*
Génotype APOE ε4[a]	19,2		19,4		*0,933*
Incapacité (IADL)[a]	5,5		8,3		*0,006*
Niveau cognitif bas (MMSE)[a]	2,6		4,5		*0,008*
Niveau d'activités intellectuelles[a]					*<0,001*
Bas (<3)	31,4		40,6		
Moyen (3 ou 4)	32,6		34,5		
Elevé (>4)	36,0		30,0		

Catégorie 1 = femmes au foyer ; Catégorie 2 = agriculteurs, ouvriers qualifiés de l'agriculture et de la pêche, artisans, ouvriers des métiers de l'artisanat, conducteurs d'installations et de machines, ouvriers de l'assemblage, ouvriers et employés non qualifiés, forces armées ; Catégorie 3 = professions intermédiaires, employés de type administratif, personnels des services et vendeurs de magasin et de marché ; Catégorie 4 = membres de l'exécutif et des corps législatifs, cadres supérieurs de l'administration publique, dirigeants et cadres supérieurs d'entreprises, professions intellectuelles et scientifiques ; IADL = Instrumental Activities of Daily Living ; MMSE = Mini-Mental State Examination.
Les valeurs sont des % ou des moyennes (écart-type). Les p-value sont issues de tests de Chi2 pour les variables qualitatives et d'un test de Wilcoxon pour l'âge.
[a] Variables avec des données manquantes. Les nombres de données manquantes étaient 1 pour le niveau d'études (<1.0%), 9 pour le mode de vie (<1.0%), 20 pour le diabète (<1.0%), 60 pour l'hypercholestérolémie (1.5%), 1 pour maladie vasculaire (<1.0%), 30 pour la dépression (<1.0%), 89 pour le génotype APOE ε4 (2.2%), 5 pour l'incapacité (<1.0%), 9 pour le niveau cognitif bas (<1.0%), 397 pour le niveau d'activités intellectuelles (10.0%).

Annexe 3 : Tableau : Participants avec démence incidente de la cohorte des Trois Cités (Dijon, Montpellier) : description comparative selon la période de diagnostic

	Entre 7 et 12 ans de suivi (n=152)		Entre l'inclusion et 7 ans de suivi (n=448)		*p Value*
Centre					*<0,001*
Dijon	61,8		76,6		
Montpellier	38,2		23,4		
Age (années)	75,8	(5,4)	77,5	(5,7)	*0,002*
Sexe féminin	68,4		60,3		*0,073*
Niveau d'études					*0,137*
Primaire	24,3		34,4		
Collège	37,5		31,7		
Lycée	17,8		17,0		
Supérieur	20,4		17,0		
Catégorie professionnelle					*0,593*
Catégorie 1	9,9		12,3		
Catégorie 2	21,7		25,5		
Catégorie 3	50,0		45,1		
Catégorie 4	18,4		17,2		
Mode de vie[a]					*0,651*
Seul(e)	39,1		41,2		
En couple ou cohabitation	60,9		58,8		
Tabagisme[a]	32,9		38,7		*0,201*
Hypertension artérielle	75,0		81,9		*0,065*
Diabète[a]	11,3		11,3		*0,999*
Hypercholestérolémie[a]	56,8		58,6		*0,694*
Maladie vasculaire	19,7		25,2		*0,170*
Dépression[a]	22,7		28,6		*0,160*
Génotype APOE ε4[a]	28,8		28,8		*0,998*
Incapacité (IADL)[a]	11,9		21,1		*0,013*
Niveau cognitif bas (MMSE)[a]	6,6		10,8		*0,132*
Niveau d'activités intellectuelles[a]					*0,402*
Bas (<3)	52,3		56,8		
Moyen (3 ou 4)	22,0		23,1		
Elevé (>4)	25,8		20,2		

Catégorie 1 = femmes au foyer ; Catégorie 2 = agriculteurs, ouvriers qualifiés de l'agriculture et de la pêche, artisans, ouvriers des métiers de l'artisanat, conducteurs d'installations et de machines, ouvriers de l'assemblage, ouvriers et employés non qualifiés, forces armées ; Catégorie 3 = professions intermédiaires, employés de type administratif, personnels des services et vendeurs de magasin et de marché ; Catégorie 4 = membres de l'exécutif et des corps législatifs, cadres supérieurs de l'administration publique, dirigeants et cadres supérieurs d'entreprises, professions intellectuelles et scientifiques ; IADL = Instrumental Activities of Daily Living ; MMSE = Mini-Mental State Examination.
Les valeurs sont des % ou des moyennes (écart-type). Les p-value sont issues de tests de Chi2 pour les variables qualitatives et d'un test de Wilcoxon pour l'âge.
[a] Variables avec des données manquantes. Les nombres de données manquantes étaient 2 pour le mode de vie (<1.0%), 1 pour le tabagisme (<1.0%), 5 pour le diabète (<1.0%), 34 pour l'hypercholestérolémie (5.7%), 9 pour la dépression (1.5%), 44 pour le génotype APOE ε4 (7.3%), 3 pour l'incapacité (<1.0%), 2 pour le niveau cognitif bas (<1.0%), 91 pour le niveau d'activités intellectuelles (15.2%).

Annexe 4 : Tableau : nature et fréquence de pratique des activités intellectuelles selon le niveau d'activités intellectuelles

		Niveau d'activités intellectuelles		
	Total (n=3012[a])	**Bas** (n=945)	**Moyen** (n=982)	**Elevé** (n=1085)
Activité intellectuelle				
jamais ou presque	57,0	80,3	57,7	32,9
1 à 3 fois par mois	21,8	15,7	23,3	26,5
environ une fois par semaine	11,3	4,0	10,7	19,2
au moins deux fois par semaine	9,9	-	8,2	21,4
S'occuper d'une association	**33,9**	**11,4**	**25,8**	**60,9**
jamais ou presque		88,6	74,2	39,1
1 à 3 fois par mois		7,1	9,2	14,5
environ une fois par semaine		4,3	9,6	26,7
au moins deux fois par semaine		-	7,3	20,1
Faire des mots croisés ou jeux de lettres	**68,2**	**35,9**	**75,7**	**89,7**
jamais ou presque		64,1	24,3	10,3
1 à 3 fois par mois		24,4	22,7	15,5
environ une fois par semaine		11,4	25,8	26,5
au moins deux fois par semaine		-	27,2	47,7
Jouer aux cartes	**34,9**	**13,2**	**31,2**	**57,1**
jamais ou presque		86,8	68,8	42,9
1 à 3 fois par mois		12,3	22,7	26,0
environ une fois par semaine		1,0	5,9	14,6
au moins deux fois par semaine		-	2,6	16,6
Aller au cinéma, théâtre…	**49,3**	**27,0**	**47,1**	**70,6**
jamais ou presque		73,0	52,9	29,4
1 à 3 fois par mois		25,1	41,3	54,4
environ une fois par semaine		1,9	5,1	11,4
au moins deux fois par semaine		-	0,7	4,8
Avoir une activité artistique personnelle	**34,4**	**10,9**	**31,6**	**57,3**
jamais ou presque		89,1	68,4	42,7
1 à 3 fois par mois		9,4	20,8	22,3
environ une fois par semaine		1,5	7,1	17,2
au moins deux fois par semaine		-	3,7	17,7

Les valeurs sont des % de colonne, avec en gras les proportions de participants pratiquant l'activité au moins une fois par mois.
[a] 314 données manquantes pour les activités intellectuelles.

<u>Annexe 5</u> : Tableau : Démences incidentes entre 7 et 12 ans de suivi, cohorte des Trois Cités (Dijon, Montpellier)

	Effectif	**Personnes-année**	**Incidence** (pour 1000 personnes-année)	**Répartition** (%)
Maladie d'Alzheimer	112	-	9,90	73,68
Démence vasculaire	11	-	0,97	7,23
Démence mixte	20	-	1,77	13,16
Démence parkinsonienne	2	-	0,18	1,32
Démence à corps de Lewy	6	-	0,53	3,95
Démence autre	1	-	0,09	0,66
Démence tout type	**152**	**11 313**	**13,44**	**100**

<u>Annexe 6</u> : Tableau : Démences incidentes entre l'inclusion et 12 ans de suivi, cohorte des Trois Cités (Dijon, Montpellier)

	Effectif	**Personnes-année**	**Incidence** (pour 1000 personnes-année)	**Répartition** (%)
Maladie d'Alzheimer	435	-	8,93	69,82
Démence vasculaire	47	-	0,97	7,54
Démence mixte	82	-	1,68	13,16
Démence parkinsonienne	22	-	0,45	3,53
Démence à corps de Lewy	21	-	0,43	3,37
Démence autre	16	-	0,32	2,57
Démence tout type	**623**	**48 686**	**12,80**	**100**

Annexe 7 : Tableau : Description comparative entre les participants avec démence incidente entre 7 et 12 ans de suivi et ceux qui en sont restés indemnes, cohorte des Trois Cités (Dijon, Montpellier)

	Pas de démence (n=3174)	Démence (n=152)	*p Value*
Centre			*0,175*
Dijon	67,1	61,8	
Montpellier	32,9	38,2	
Age (années)	72,2 (4,5)	75,8 (5,4)	*<0,001*
Sexe féminin	63,7	68,4	*0,237*
Niveau d'études[a]			*0,209*
Primaire	17,7	24,3	
Collège	39,2	37,5	
Lycée	21,1	17,8	
Supérieur	22,0	20,4	
Catégorie professionnelle			*0,095*
Catégorie 1	8,3	9,9	
Catégorie 2	15,9	21,7	
Catégorie 3	50,2	50,0	
Catégorie 4	25,6	18,4	
Mode de vie[a]			*0,299*
Seul(e)	34,9	39,1	
En couple ou cohabitation	65,1	60,9	
Tabagisme	37,3	32,9	*0,272*
Hypertension artérielle	73,0	75,0	*0,581*
Diabète[a]	6,4	11,3	*0,020*
Hypercholestérolémie[a]	57,7	56,8	*0,819*
Maladie vasculaire[a]	12,2	19,7	*0,006*
Dépression[a]	15,4	22,7	*0,017*
Génotype APOE ε4[a]	18,8	28,8	*0,003*
Incapacité (IADL)[a]	5,2	11,9	*<0,001*
Niveau cognitif bas (MMSE)[a]	2,4	6,6	*0,001*
Niveau d'activités intellectuelles[a]			*<0,001*
Bas (score <3)	30,4	52,3	
Moyen (score = 3 ou 4)	33,1	22,0	
Elevé (score > 4)	36,5	25,8	

Catégorie 1 = femmes au foyer ; Catégorie 2 = agriculteurs, ouvriers qualifiés de l'agriculture et de la pêche, artisans, ouvriers des métiers de l'artisanat, conducteurs d'installations et de machines, ouvriers de l'assemblage, ouvriers et employés non qualifiés, forces armées ; Catégorie 3 = professions intermédiaires, employés de type administratif, personnels des services et vendeurs de magasin et de marché ; Catégorie 4 = membres de l'exécutif et des corps législatifs, cadres supérieurs de l'administration publique, dirigeants et cadres supérieurs d'entreprises, professions intellectuelles et scientifiques ; IADL = Instrumental Activities of Daily Living ; MMSE = Mini-Mental State Examination. Les valeurs sont des % ou des moyennes (écart-type). Les p-value sont issues de tests de Chi2 pour les variables qualitatives et d'un test de Wilcoxon pour l'âge.

[a] Variables avec des données manquantes. Les nombres de données manquantes étaient 1 pour le niveau d'études (<1.0%), 7 pour le mode de vie (<1.0%), 17 pour le diabète (<1.0%), 52 pour l'hypercholestérolémie (1.6%), 1 pour maladie vasculaire (<1.0%), 25 pour la dépression (<1.0%), 76 pour le génotype APOE ε4 (2.3%), 5 pour l'incapacité (<1.0%), 5 pour le niveau cognitif bas (<1.0%).

Annexe 8 : Tableau : Résultats de modèles de Cox univariés de l'association entre caractéristiques à l'inclusion et démence incidente entre 7 et 12 ans de suivi de la cohorte des Trois Cités (Dijon-Montpellier)

N= 3326 / 152 cas	**HR**	**IC 95%**		***p Value***
Centre (Montpellier)	1,15	0,83	1,60	*0,416*
Sexe (féminin)	1,09	0,77	1,53	*0,641*
Niveau d'études				*0,259*
Primaire	1,40	0,87	2,27	*0,167*
Collège	1,02	0,66	1,58	*0,939*
Lycée	0,88	0,52	1,47	*0,617*
Supérieur	Référence			
Catégorie professionnelle				
Catégorie 1	1,32	0,70	2,48	*0,387*
Catégorie 2	2,01	1,21	3,33	*0,007*
Catégorie 3	1,38	0,90	2,14	*0,143*
Catégorie 4	Référence			
Mode de vie (en couple ou cohabitation)	1,08	0,77	1,51	*0,652*
Tabagisme	0,91	0,64	1,27	*0,564*
Hypertension artérielle	1,02	0,90	1,14	*0,785*
Diabète	1,75	1,05	2,91	*0,031*
Hypercholestérolémie	1,01	0,73	1,39	*0,969*
Maladie vasculaire	1,52	1,02	2,28	*0,041*
Dépression	1,47	1,01	2,16	*0,047*
Génotype APOE ε4	2,06	1,43	2,97	*<0,001*
Niveau d'activités intellectuelles				
Bas (score < 3)	Référence			
Moyen (score = 3 ou 4)	0,47	0,31	0,73	*<0,001*
Elevé (score > 4)	0,46	0,31	0,69	*<0,001*

Abréviations : Catégorie 1 = femmes au foyer ; Catégorie 2 = agriculteurs, ouvriers qualifiés de l'agriculture et de la pêche, artisans, ouvriers des métiers de l'artisanat, conducteurs d'installations et de machines, ouvriers de l'assemblage, ouvriers et employés non qualifiés, forces armées ; Catégorie 3 = professions intermédiaires, employés de type administratif, personnels des services et vendeurs de magasin et de marché ; Catégorie 4 = membres de l'exécutif et des corps législatifs, cadres supérieurs de l'administration publique, dirigeants et cadres supérieurs d'entreprises, professions intellectuelles et scientifiques ; HR = hazard ratio ; IC 95% = intervalle de confiance à 95%.
Modèles de Cox à entrée retardée, avec l'âge des participants à 7 ans de suivi dans la cohorte 3C comme échelle du temps ; estimations des HR et de leur IC95% issues de combinaison, selon les règles de Rubin, des résultats obtenus sur dix jeux de données générés par imputation multiple.

Annexe 9 : Tableau : Résultats de modèles de Cox univariés de l'association entre caractéristiques à l'inclusion et maladie d'Alzheimer incidente entre 7 et 12 ans de suivi de la cohorte des Trois Cités (Dijon-Montpellier)

N= 3326 / 112 cas	**HR**	**IC 95%**		***p Value***
Centre (Montpellier)	0,99	0,67	1,47	*0,975*
Sexe (féminin)	1,19	0,79	1,79	*0,410*
Niveau d'études				
Primaire	1,80	1,04	3,09	*0,035*
Collège	0,98	0,58	1,65	*0,939*
Lycée	0,82	0,44	1,54	*0,547*
Supérieur	Référence			
Catégorie professionnelle				
Catégorie 1	1,31	0,63	2,75	*0,468*
Catégorie 2	2,34	1,31	4,17	*0,011*
Catégorie 3	1,38	0,82	2,30	*0,223*
Catégorie 4	Référence			
Mode de vie (en couple ou cohabitation)	0,97	0,66	1,43	*0,881*
Tabagisme	0,88	0,59	1,30	*0,514*
Hypertension artérielle	1,15	0,74	1,80	*0,533*
Diabète	1,67	0,91	3,05	*0,095*
Hypercholestérolémie	1,18	0,80	1,73	*0,403*
Maladie vasculaire	1,41	0,87	2,28	*0,161*
Dépression	1,18	0,73	1,89	*0,499*
Génotype APOE ε4	2,17	1,43	3,31	*<0,001*
Niveau d'activités intellectuelles				
Bas (score < 3)	Référence			
Moyen (score = 3 ou 4)	0,33	0,20	0,57	*<0,001*
Elevé (score > 4)	0,41	0,26	0,65	*<0,001*

Abréviations : Catégorie 1 = femmes au foyer ; Catégorie 2 = agriculteurs, ouvriers qualifiés de l'agriculture et de la pêche, artisans, ouvriers des métiers de l'artisanat, conducteurs d'installations et de machines, ouvriers de l'assemblage, ouvriers et employés non qualifiés, forces armées ; Catégorie 3 = professions intermédiaires, employés de type administratif, personnels des services et vendeurs de magasin et de marché ; Catégorie 4 = membres de l'exécutif et des corps législatifs, cadres supérieurs de l'administration publique, dirigeants et cadres supérieurs d'entreprises, professions intellectuelles et scientifiques ; HR = hazard ratio ; IC 95% = intervalle de confiance à 95%. Modèles de Cox à entrée retardée, avec l'âge des participants à 7 ans de suivi dans la cohorte 3C comme échelle du temps ; estimations des HR et de leur IC95% issues de combinaison, selon les règles de Rubin, des résultats obtenus sur dix jeux de données générés par imputation multiple.

Annexe 10 : Résultats de modèles de Cox univariés entre caractéristiques à l'inclusion et démence mixte/vasculaire incidente entre 7 et 12 ans de suivi de la cohorte des Trois Cités (Dijon-Montpellier)

N= 3326 / 31 cas	**HR**	**IC 95%**		***p Value***
Centre (Montpellier)	1,33	0,65	2,72	*0,437*
Sexe (féminin)	0,91	0,44	1,92	*0,811*
Niveau d'études				
Primaire	0,47	0,12	1,82	*0,274*
Collège	1,01	0,40	2,54	*0,983*
Lycée	1,12	0,40	3,08	*0,834*
Supérieur	Référence			
Catégorie professionnelle				
Catégorie 1	0,75	0,16	3,65	*0,723*
Catégorie 2	1,18	0,38	3,74	*0,774*
Catégorie 3	1,24	0,51	2,99	*0,635*
Catégorie 4	Référence			
Mode de vie (en couple ou cohabitation)	1,28	0,60	2,71	*0,525*
Tabagisme	0,90	0,42	1,91	*0,780*
Hypertension artérielle	1,01	0,45	2,27	*0,987*
Diabète	2,01	0,70	5,80	*0,195*
Hypercholestérolémie	0,72	0,35	1,46	*0,358*
Maladie vasculaire	2,52	1,15	5,52	*0,020*
Dépression	2,06	0,94	4,50	*0,069*
Génotype APOE ε4	2,52	1,17	5,43	*0,018*
Niveau d'activités intellectuelles				
Bas (score < 3)	Référence			
Moyen (score = 3 ou 4)	1,16	0,46	2,96	*0,752*
Elevé (score > 4)	0,74	0,28	1,92	*0,533*

Abréviations : Catégorie 1 = femmes au foyer ; Catégorie 2 = agriculteurs, ouvriers qualifiés de l'agriculture et de la pêche, artisans, ouvriers des métiers de l'artisanat, conducteurs d'installations et de machines, ouvriers de l'assemblage, ouvriers et employés non qualifiés, forces armées ; Catégorie 3 = professions intermédiaires, employés de type administratif, personnels des services et vendeurs de magasin et de marché ; Catégorie 4 = membres de l'exécutif et des corps législatifs, cadres supérieurs de l'administration publique, dirigeants et cadres supérieurs d'entreprises, professions intellectuelles et scientifiques ; HR = hazard ratio ; IC 95% = intervalle de confiance à 95%.
Modèles de Cox à entrée retardée, avec l'âge des participants à 7 ans de suivi dans la cohorte 3C comme échelle du temps ; estimations des HR et de leur IC95% issues de combinaison, selon les règles de Rubin, des résultats obtenus sur dix jeux de données générés par imputation multiple.

<u>Annexe 11</u> : Tableau : Résultats détaillés de modèles de Cox de l'association entre niveau d'activités intellectuelles et <u>démence</u> incidente entre 7 et 12 ans de suivi de la cohorte des Trois Cités (Dijon-Montpellier) [<u>1/2</u>]

N= 3326 / 152 cas	**Modèle 1**			
	HR	**IC 95%**		***p Value***
Centre (Montpellier)	1,18	0,85	1,65	*0,322*
Sexe (féminin)	1,22	0,85	1,74	*0,282*
Niveau d'études				
Primaire	1,12	0,68	1,85	*0,649*
Collège	0,89	0,57	1,41	*0,633*
Lycée	0,81	0,48	1,37	*0,433*
Supérieur	Référence			
Diabète	-			
Maladie vasculaire	-			
Dépression	-			
Génotype APOE ε4	-			
Niveau d'activités intellectuelles				
Bas (score < 3)	Référence			
Moyen (score = 3 ou 4)	0,47	0,31	0,74	*<0,001*
Elevé (score > 4)	0,46	0,30	0,70	*<0,001*

Abréviations : HR = hazard ratio ; IC 95% = intervalle de confiance à 95%.
Modèles de Cox à entrée retardée, avec l'âge des participants à 7 ans de suivi dans la cohorte 3C comme échelle du temps ; estimations des HR et de leur IC95% issues de combinaison, selon les règles de Rubin, des résultats obtenus sur dix jeux de données générés par imputation multiple.
Modèle 1 : ajusté sur centre, sexe et niveau d'études.

Annexe 11 : Tableau : Résultats détaillés de modèles de Cox de l'association entre niveau d'activités intellectuelles et démence incidente entre 7 et 12 ans de suivi de la cohorte des Trois Cités (Dijon-Montpellier) [2/2]

N= 3326 / 152 cas	**Modèle 2**			
	HR	**IC 95%**		***p Value***
Centre (Montpellier)	1,22	0,87	1,71	*0,244*
Sexe (féminin)	1,30	0,90	1,87	*0,159*
Niveau d'études				
Primaire	1,10	0,67	1,82	*0,703*
Collège	0,85	0,53	1,34	*0,480*
Lycée	0,79	0,47	1,34	*0,390*
Supérieur	Référence			
Diabète	1,73	1,03	2,92	*0,038*
Maladie vasculaire	1,42	0,94	2,16	*0,096*
Dépression	1,38	0,94	2,03	*0,097*
Génotype APOE ε4	2,19	1,52	3,16	*<0,001*
Niveau d'activités intellectuelles				
Bas (score < 3)	Référence			
Moyen (score = 3 ou 4)	0,48	0,31	0,75	*0,001*
Elevé (score > 4)	0,46	0,31	0,71	*<0,001*

Abréviations : HR = hazard ratio ; IC 95% = intervalle de confiance à 95%.
Modèles de Cox à entrée retardée, avec l'âge des participants à 7 ans de suivi dans la cohorte 3C comme échelle du temps ; estimations des HR et de leur IC95% issues de combinaison, selon les règles de Rubin, des résultats obtenus sur dix jeux de données générés par imputation multiple.
Modèle 2 : ajusté sur centre, sexe, niveau d'études, diabète, maladie vasculaire, dépression et génotype APOE.

Annexe 12 : Tableau : Résultats détaillés de modèles de Cox de l'association entre niveau d'activités intellectuelles et maladie d'Alzheimer incidente entre 7 et 12 ans de suivi de la cohorte des Trois Cités (Dijon-Montpellier) [1/2]

N= 3326 / 112 cas	**Modèle 1**			
	HR	**IC 95%**		***p Value***
Centre (Montpellier)	1,04	0,70	1,54	*0,862*
Sexe (féminin)	1,35	0,89	2,07	*0,160*
Niveau d'études				
Primaire	1,34	0,76	2,36	*0,314*
Collège	0,81	0,47	1,40	*0,447*
Lycée	0,74	0,39	1,39	*0,350*
Supérieur	Référence			
Diabète	-			
Maladie vasculaire	-			
Génotype APOE ε4	-			
Niveau d'activités intellectuelles				
Bas (score < 3)	Référence			
Moyen (score = 3 ou 4)	0,34	0,20	0,58	*<0,001*
Elevé (score > 4)	0,42	0,26	0,67	*<0,001*

Abréviations : HR = hazard ratio ; IC 95% = intervalle de confiance à 95%.
Modèles de Cox à entrée retardée, avec l'âge des participants à 7 ans de suivi dans la cohorte 3C comme échelle du temps ; estimations des HR et de leur IC95% issues de combinaison, selon les règles de Rubin, des résultats obtenus sur dix jeux de données générés par imputation multiple.
Modèle 1 : ajusté sur centre, sexe et niveau d'études.

<u>Annexe 12</u> : Tableau : Résultats détaillés de modèles de Cox de l'association entre caractéristiques à l'inclusion et <u>maladie d'Alzheimer</u> incidente entre 7 et 12 ans de suivi de la cohorte des Trois Cités (Dijon-Montpellier) [<u>2/2</u>]

N= 3326 / 112 cas	Modèle 2			
	HR	**IC 95%**		***p Value***
Centre (Montpellier)	1,08	0,73	1,61	*0,702*
Sexe (féminin)	1,45	0,94	2,22	*0,091*
Niveau d'études				
Primaire	1,33	0,75	2,34	*0,329*
Collège	0,77	0,45	1,33	*0,351*
Lycée	0,73	0,39	1,38	*0,333*
Supérieur	Référence			
Diabète	1,67	0,91	3,09	*0,099*
Maladie vasculaire	1,38	0,84	2,25	*0,202*
Génotype APOE ε4	2,30	1,50	3,52	*<0,001*
Niveau d'activités intellectuelles				
Bas (score < 3)	Référence			
Moyen (score = 3 ou 4)	0,34	0,20	0,58	*<0,001*
Elevé (score > 4)	0,41	0,25	0,66	*<0,001*

Abréviations : HR = hazard ratio ; IC 95% = intervalle de confiance à 95%.
Modèles de Cox à entrée retardée, avec l'âge des participants à 7 ans de suivi dans la cohorte 3C comme échelle du temps ; estimations des HR et de leur IC95% issues de combinaison, selon les règles de Rubin, des résultats obtenus sur dix jeux de données générés par imputation multiple.
Modèle 2 : ajusté sur centre, sexe, niveau d'études, diabète, maladie vasculaire et génotype APOE.

Annexe 13 : Tableau : Résultats détaillés de modèles de Cox de l'association entre niveau d'activités intellectuelles et démence mixte/vasculaire incidente entre 7 et 12 ans de suivi de la cohorte des Trois Cités (Dijon-Montpellier) [1/2]

N= 3326 / 31 cas	**Modèle 1**			
	HR	**IC 95%**		***p Value***
Centre (Montpellier)	1,31	0,63	2,70	*0,466*
Sexe (féminin)	0,98	0,45	2,12	*0,952*
Niveau d'études				
Primaire	0,45	0,11	1,82	*0,263*
Collège	1,01	0,38	2,67	*0,992*
Lycée	1,11	0,39	3,14	*0,843*
Supérieur	Référence			
Diabète	-			
Maladie vasculaire	-			
Dépression	-			
Génotype APOE ε4	-			
Niveau d'activités intellectuelles				
Bas (score < 3)	Référence			
Moyen (score = 3 ou 4)	1,07	0,42	2,77	*0,884*
Elevé (score > 4)	0,68	0,25	1,81	*0,438*

Abréviations : HR = hazard ratio ; IC 95% = intervalle de confiance à 95%.
Modèles de Cox à entrée retardée, avec l'âge des participants à 7 ans de suivi dans la cohorte 3C comme échelle du temps ; estimations des HR et de leur IC95% issues de combinaison, selon les règles de Rubin, des résultats obtenus sur dix jeux de données générés par imputation multiple.
Modèle 1 : ajusté sur centre, sexe et niveau d'études.

<u>Annexe 13</u> : Tableau : Résultats détaillés de modèles de Cox de l'association entre niveau d'activités intellectuelles et <u>démence mixte/vasculaire</u> incidente entre 7 et 12 ans de suivi de la cohorte des Trois Cités (Dijon-Montpellier) [<u>2/2</u>]

N= 3326 / 31 cas	**Modèle 2**			
	HR	**IC 95%**		***p Value***
Centre (Montpellier)	1,32	0,64	2,75	*0,456*
Sexe (féminin)	1,07	0,48	2,36	*0,870*
Niveau d'études				
Primaire	0,45	0,11	1,83	*0,267*
Collège	0,91	0,34	2,43	*0,851*
Lycée	1,08	0,38	3,05	*0,881*
Supérieur	Référence			
Diabète	1,68	0,54	5,21	*0,370*
Maladie vasculaire	2,14	0,94	4,91	*0,072*
Dépression	1,62	0,76	3,42	*0,210*
Génotype APOE ε4	2,59	1,19	5,64	*0,016*
Niveau d'activités intellectuelles				
Bas (score < 3)	Référence			
Moyen (score = 3 ou 4)	1,16	0,44	3,06	*0,763*
Elevé (score > 4)	0,77	0,28	2,10	*0,609*

Abréviations : HR = hazard ratio ; IC 95% = intervalle de confiance à 95%.
Modèles de Cox à entrée retardée, avec l'âge des participants à 7 ans de suivi dans la cohorte 3C comme échelle du temps ; estimations des HR et de leur IC95% issues de combinaison, selon les règles de Rubin, des résultats obtenus sur dix jeux de données générés par imputation multiple.
Modèle 2 : ajusté sur centre, sexe, niveau d'études, diabète, maladie vasculaire, dépression et génotype APOE.

SERMENT

- *En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.*

- *Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.*

- *Admis (e) dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.*

- *Respectueux (se) et reconnaissant (e) envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*

- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert (e) d'opprobre et méprisé (e) de mes confrères si j'y manque.*

RÉSUMÉ

Introduction : Une relation protectrice entre pratique d'activités de loisirs stimulantes intellectuellement (activités intellectuelles) chez les personnes âgées (PA) et survenue de démence est fréquemment observée. Mais la possibilité de causalité inverse dans cette association n'a été que partiellement explorée.

Objectifs : Les objectifs de ce travail étaient d'évaluer l'association entre pratique d'activités intellectuelles chez les PA et survenue de démence tout type, de maladie d'Alzheimer (MA) et de démence mixte/vasculaire (DMV) en tenant compte du biais protopathique.

Méthode : Les analyses ont été conduites sur un échantillon de la population française âgée, issu de la cohorte des Trois-Cités, suivi pendant 12 ans, avec une fenêtre de décalage temporel de 7 ans pour tenir compte de la possibilité de causalité inverse. Le niveau d'activités intellectuelles a été déterminé à partir d'un auto-questionnaire sur les activités habituelles considérant les activités impliquant recherche et traitement d'informations. Le statut démentiel a été examiné à chaque suivi (tous les 2 à 3 ans) par un comité indépendant de spécialistes. Des modèles de Cox à entrée retardée, ajustés sur les caractéristiques socio-démographiques et de santé des participants (avec imputation multiple pour les données manquantes), ont été construits pour étudier l'association d'intérêt.

Résultats : En tenant compte de la possibilité de biais protopathique, la pratique d'activités intellectuelles (faire des mots croisés ou jeux de lettres, jouer aux cartes…) chez les PA était significativement associée à une réduction de la survenue de démence tout type et de MA de plus de 50%. La puissance statistique pour évaluer la relation avec les DMV était insuffisante.

Conclusion : La promotion de la pratique d'activités intellectuelles chez les PA constitue une orientation intéressante dans la prévention des démences.

Mots-clés : *démence ; maladie d'Alzheimer ; personnes âgées ; prévention ; activités de loisirs ; activités stimulantes intellectuellement ; causalité inverse / biais protopathique*