

mortalité masculine y est la plus forte en Espagne, en Grèce, au Luxembourg, en Belgique et en France et la plus faible au Danemark, Irlande, Royaume-Uni et en Suède.

### Qualité et comparabilité des données

Cette étude met en évidence des différences importantes de niveau de la mortalité des personnes de plus de 64 ans entre pays. Avant d'interpréter ces résultats en termes de tendances épidémiologiques, il faut s'assurer que ces disparités ne sont pas dues à des biais liés à des pratiques spécifiques de production de données. L'analyse de la comparabilité des causes de décès en UE fait l'objet de travaux européens [1]. L'ensemble des pays utilise actuellement un certificat de décès similaire à celui recommandé par l'OMS. De même, chaque pays applique, d'une manière de plus en plus homogène, les règles de codification de la CIM pour sélectionner, à partir d'un certificat comportant plusieurs causes de décès concurrentes, la cause initiale sur laquelle sera basée les statistiques internationales. L'orientation actuelle vers des systèmes de codification automatique intégrant des règles de décision communes contribue fortement à l'homogénéisation des données produites [2]. Cependant, malgré ces évolutions, certaines pratiques spécifiques peuvent entraîner des biais de comparabilité. L'impact de ces biais varie selon le type de causes de décès [3,4]. Par exemple, la faible mortalité par maladies cardio-vasculaires observée dans certains pays, a été mise en relation avec des pratiques d'enregistrement (morts subites d'origine cardiaque enregistrées soit en causes de décès mal définies, soit en cardiopathies ischémiques). Les modalités de retour d'information sur la cause de décès après examens médico-légaux, la fréquence des autopsies, les règles de confidentialité ou même des critères d'ordre culturel ou religieux peuvent avoir une influence sur le niveau de comparabilité des taux de décès par morts violentes [5]. Certaines études ont également montré que dans le cas d'une comorbidité au moment du décès, le choix de la cause initiale pouvait varier selon les pays. Ces cas sont plus fréquents pour les personnes âgées pour lesquelles les pathologies chroniques sont nombreuses.

### Le rôle des facteurs de risque et des pratiques de santé

Les disparités de mortalité mises en évidence peuvent être interprétées en fonction des connaissances sur les facteurs de risque et sur les pratiques de santé. La sous-mortalité par infarctus dans les pays du sud est ainsi mise en relation avec un type d'alimentation « protecteur ». Le rôle du système de soins (qualité et rapidité de la prise en charge) est également déterminant pour les décès par infarctus. La mortalité par maladies cérébro-vasculaires élevée dans certains pays du sud peut s'expliquer par certaines spécificités du mode de cuisson et de conservation des aliments. Des habitudes alimentaires particulières peuvent aussi expliquer une fréquence élevée de décès

par cancer du côlon ou par cancer de l'estomac. Les tendances de la mortalité par cancer du poumon sont fortement dépendantes des évolutions dans le temps du niveau de la consommation de tabac. Les taux de décès plus élevés des femmes au Royaume-Uni s'expliquent par leur consommation importante de tabac depuis les années 60. La distribution des cancers VADS s'explique pour une grande part par les niveaux de consommation de tabac et d'alcool. Des disparités importantes nord-sud de mortalité par accidents de la circulation subsistent en dépit d'une politique commune européenne de prévention routière lancée il y a plusieurs années. La consommation d'alcool joue également un rôle important sur les disparités mises en évidence. A cet égard, les disparités de mortalité relatives au regroupement des causes de décès « liées aux pratiques de santé » sont très marquées et permettent de mesurer indirectement l'impact global pour chaque pays des comportements à risque et des politiques de prévention primaire. L'interprétation des disparités de mortalité doit également prendre en compte le rôle potentiel d'une compétition entre causes de décès. La position favorable de la France en matière de mortalité après 64 ans contraste ainsi fortement avec sa mauvaise position en matière de mortalité « prématurée » [6]. Une explication pourrait être que les personnes les plus sujettes à des comportements à risque (par exemple, consommateur d'alcool en France) décèdent prématurément et que la population restant en vie est « sélectionnée » pour sa bonne santé et davantage épargnée ensuite.

### Références

- [1] Jouglu E, Rossollin F, Niyonsenga A, Chappert JL, Johansson LA, Pavillon G. Comparability and quality improvement in European causes of death statistics. Eurostat, Project 96 / S 99-5761 / EN, 2001: 190 p. [http://europa.eu.int/comm/health/ph/programmes/monitor/fp\\_monitoring\\_1998\\_frep\\_04\\_en.pdf](http://europa.eu.int/comm/health/ph/programmes/monitor/fp_monitoring_1998_frep_04_en.pdf)
- [2] Pavillon G, Johansson LA. Production of methods and tools for improving causes of death statistics at codification level. European Commission, Eurostat, 2001, 108 p.
- [3] Gittelsohn A.M., Royston P.N. Annotated bibliography of cause of death validation studies (1958-1980). Vital and Health Statistics, series 2, 89. Washington: US Government Printing Office; Washington 1982.
- [4] Jouglu E, Pavillon G. International comparability of causes of death data - Methods and results. in: Morbidity and Mortality data-problems of comparability; Ed: Wunsh G. and Hiancioglu A. Hacettepe University-Institute of Populations Studies; Hacettepe 1997; 75-95.
- [5] Jouglu E, Pequignot F, Chappert JL, Rossollin F, Le Toullec A, Pavillon G. La qualité des données de mortalité sur le suicide. Rev Epidemiol Sante Publique, 2002; 50:49-62.
- [6] Jouglu E, Salem G, Gancel S, Michel V, Kurzinger ML, Rican S, Hamzaoui N. Atlas de la mortalité dans l'Union européenne. Commission Européenne, Statistiques de la santé, Eurostat, Thème 3, Population et conditions sociales, 2002, 119 p.

## Épidémiologie des démences et de la maladie d'Alzheimer

Joël Ankri

Groupe hospitalier Sainte-Périne, Paris

L'accroissement du nombre de personnes âgées et très âgées en France depuis une vingtaine d'année pose le problème de l'augmentation des démences dans cette population. La connaissance du nombre de personnes à risque doit faire prendre conscience de l'importance de l'effort à faire pour la société en termes de prise en charge de ces patients. Cette connaissance passe par des études épidémiologiques qui nous permettent de préciser la prévalence, l'incidence et les facteurs de risque de la maladie.

Des progrès ont été réalisés dans ce domaine depuis une dizaine d'années. L'incidence et la prévalence de la démence sont connues et de nombreux facteurs de risque ont été identifiés dont certains ouvrent des voies de recherche possibles aidant à la prévention de la maladie. Ces études ont bénéficié de la mise en place de critères internationalement reconnus de la définition de la démence (DSM III-R et DSMIV)[1] et de la maladie d'Alzheimer (NINCDS-ADRDA) [2]. On distingue classiquement les démences d'origine dégénérative au premier

rang desquelles se trouve la maladie d'Alzheimer des démences vasculaires. Il existe des formes associant les deux mécanismes qu'on appelle démences mixtes. La maladie d'Alzheimer constitue une démence corticale mais on peut rencontrer également des démences sous corticales comme celles observées au cours de l'évolution de la maladie de Parkinson ou des démences sous cortico-corticale comme la démence à corps de Lewy. On peut également retrouver des atteintes plus focales comme les démences frontotemporales. L'épidémiologie de ces différentes formes est le plus souvent mal connue, seule celle de la maladie d'Alzheimer a été le mieux étudiée. Rappelons que la maladie d'Alzheimer est à début insidieux et à évolution le plus souvent lentement progressive et que les critères diagnostiques ne permettent que d'établir un diagnostic possible ou probable. Le diagnostic de certitude de la maladie ne pouvant être obtenu que par l'anatomopathologie. Cette dernière ne pouvant être obtenue que post mortem, elle n'est qu'exceptionnellement utilisée en pratique.

Si la prévalence et l'incidence de la démence et de la maladie d'Alzheimer ont été étudiées à de multiples reprises, il existe néanmoins un certain nombre de problèmes méthodologiques qui rendent les résultats plus ou moins critiquables : hétérogénéité des méthodes utilisées, des instruments diagnostics, des populations étudiées. A noter en particulier que la plupart des études épidémiologiques ont été effectuées auprès d'un très petit nombre de sujets de plus de 90ans. Un des problèmes le plus fréquemment rencontré est la définition du cas compte tenu de la difficulté du diagnostic surtout en début de maladie et des multiples outils utilisés pour le dépistage en population qui sont le plus souvent basés sur des tests neuropsychologiques dépendant du niveau socio-culturel des individus. L'utilisation dans les études de données cliniques, neurologiques et surtout de la neuroimagerie fine permet de d'affiner la classification étiologique et donc préciser la prévalence des différentes formes de démence expliquant parfois les différences observées entre les études. Dans la plupart des pays de grandes études épidémiologiques ont été mises en place au cours des vingt dernières années. Une étude coopérative européenne [3] réunit les données de 11 cohortes de sujets âgés de plus de 65 ans.

Pour la France les données disponibles sont principalement issues de la cohorte Paquid réalisée en Aquitaine [4]. C'est une cohorte prospective en population générale de personnes âgées de 65 ans et plus vivant au domicile et tirés au sort de 75 communes de Gironde et de Dordogne. Ces sujets étaient représentatifs de la population générale en terme d'âge et de sexe. Dans cette étude ont été appliqués les critères du DSM III-R pour le diagnostic de démence et du NINCDS-ADRDA pour celui de la maladie d'Alzheimer.

### Prévalence (tableau 1)

A partir de l'étude coopérative européenne, on estime la prévalence des démences toutes causes confondues à 6,4 % de la population de plus de 65 ans et celle de la maladie d'Alzheimer à 4,4 %. La prévalence de la démence augmente avec l'âge de façon linéaire mais la confirmation de cette tendance aux âges les plus élevés reste sujette à caution en particulier du fait du faible nombre de sujets très âgés inclus dans ces études [5]. Par ailleurs le taux de non réponse est très élevé dans cette tranche d'âge : 40 % dans le groupe des personnes âgées de 95 ans et plus dans une étude suédoise [6] et ces personnes sont souvent institutionnalisées. Plusieurs études montrent que l'ampleur des modifications neuropathologiques et le degré d'atteinte cognitive sont médiocrement reliés chez les personnes très âgées. Dans des études réalisées auprès de centenaires il a été montré que plusieurs sujets ne présentaient pas d'atteinte cognitive malgré des anomalies neuropathologiques étendues et inversement, plusieurs sujets qui présentaient une importante atteinte cognitive n'avaient pas d'anomalie neuropathologique. Dans ce contexte, certains y voient, au-delà même de l'interprétation des données épidémiologiques, un questionnement conceptuel sur la démence pouvant être considérée comme un phénomène lié à l'âge (maladie qui survient généralement autour d'un âge précis) ou comme une conséquence normale du vieillissement. Quoi qu'il en soit, force est de constater que les données disponibles nous montrent que la prévalence passe de 1,2 % entre 65 et 69 ans à 28,5 % après 90 ans. Par ailleurs, on observe une prévalence plus élevée chez les femmes que chez les hommes après 80 ans pour la démence, après 70 ans pour la maladie d'Alzheimer et après 85 ans pour les démences vasculaires ou mixtes.

A partir de ces données on estimait en 1999 la prévalence en France de la démence à 625 000 cas et à 430 000 cas pour la

Tableau 1

Prévalence des démences, de la maladie d'Alzheimer et des démences vasculaires selon le sexe et l'âge. Étude coopérative européenne						
Âge en %	65-69	70-74	75-79	80-84	85-89	90+
<b>Démences</b>						
Hommes	1,6	2,9	5,6	11,0	12,8	22,1
Femmes	1,0	3,1	6,0	12,6	20,2	30,8
<b>Alzheimer</b>						
Hommes	0,6	1,5	1,8	6,3	8,8	17,7
Femmes	0,7	2,3	4,3	8,4	14,2	23,6
<b>Démences vasculaires, mixtes</b>						
Hommes	0,5	0,8	1,9	2,4	2,4	3,6
Femmes	0,1	0,6	0,9	2,3	3,5	5,8

maladie d'Alzheimer. Les données actuelles tendant à montrer des chiffres plus élevés [7] (tableau 2) en partie liés à une meilleure détection des cas. L'évolution des concepts autour de la maladie d'Alzheimer et la notion d'un stade pré-démontiel de cette maladie a pu jouer un certain rôle dans cette augmentation de prévalence mais on ne peut exclure une réelle augmentation.

Tableau 2

Estimation du nombre de déments chez les personnes de 75 ans et plus en France métropolitaine : données réactualisées de la cohorte Paquid\*

Âge	Hommes	Femmes	Total
75 - 79 ans	67 374	73 175	140 549
80 - 84 ans	41 707	96 392	138 099
85 - 89 ans	65 194	190 417	255 611
90 ans et plus	31 607	203 017	234 624
<b>Total</b>	<b>205 882</b>	<b>563 001</b>	<b>768 883</b>

\* Source : Ramarosan et al. Rev Neurol 2003 ; 159:405-411

### Incidence (tableau 3)

L'incidence de la démence est de 19,4 pour 1 000 personnes-années et augmente avec l'âge [4]. L'incidence de la maladie d'Alzheimer passe de 1,2 à 53,5/1 000 personnes-années entre 65-69 ans et après 90 ans. Ainsi l'incidence annuelle en France serait de 140 000 nouveaux cas de démence dont au moins 100 000 maladies d'Alzheimer. Les prévisions pour les décennies à venir sont très pessimistes.

L'incidence de la démence varie selon l'âge. Pour les 85 ans et plus, les données d'incidence s'inscrivent entre deux extrêmes : 60 /1 000 à 116/1 000, soit du simple au double. Pour Bachman [8] le taux d'incidence augmente d'un facteur 10 entre 65-69 ans et 85-89 ans : respectivement 7/1 000 sujets /an et 72,8/1 000 sujets/an. Les chiffres donnés par l'étude Paquid en 1994, sont proches, avec une incidence estimée à 74/1 000/personnes-années après 90 ans.

Tableau 3

Incidence des démences, de la maladie d'Alzheimer et des démences vasculaires selon le sexe et l'âge. Étude coopérative européenne (taux pour 1 000 personnes-années)

Âge en %	65-69	70-74	75-79	80-84	85-89	90+
<b>Démences</b>						
Hommes	2,4	6,4	13,7	27,6	38,8	40,1
Femmes	2,5	4,7	17,5	34,1	53,8	81,7
<b>Alzheimer</b>						
Hommes	0,9	3,0	6,9	14,8	24,2	20,0
Femmes	2,2	3,8	10,3	27,3	41,5	69,7
<b>Démences vasculaires, mixtes</b>						
Hommes	1,2	1,6	3,9	8,3	6,2	10,9
Femmes	0,3	0,8	3,2	4,5	6,1	7,0

En ce qui concerne les différentes formes étiologiques, une étude d'incidence annuelle de la maladie d'Alzheimer a été menée aux États-Unis par Hebert [9] avec une estimation de celle-ci pour les décennies à venir. Si le nombre estimé de cas incidents (en milliers) par an est de 150 (IC95 % : 32-267) chez les plus de 85 ans en 1995, ce nombre passera à 598 (IC95 % : 8-1 188) en 2050. Le point de flexion de la courbe de progression de cette incidence se produira autour des années 2030 lorsque tous les « baby boomers » (personnes nées entre 1946 et 1964) auront dépassé l'âge de 65 ans. Comparativement aux âges inférieurs (75-84 ans et 65-74 ans), c'est chez les plus de 85 ans que l'augmentation sera la plus nette.

Si la plupart des études avec peu de sujets âgés de plus de 85 ans rapportent peu de lien entre le genre et l'incidence de la maladie d'Alzheimer celles qui incluent un nombre substantiel de sujets de plus de 90 ans montrent une interaction significative entre le genre et l'âge : au-delà de 85 ans l'incidence de maladie d'Alzheimer est plus élevée chez les femmes que chez les hommes. Par contre le risque de développer une démence vasculaire à l'âge de 95 ans est similaire dans les deux sexes. Andersen [10] montre que chez les femmes, l'incidence de toutes formes de démence augmente de 2,9/1 000 personnes-années dans le groupe 65-69 ans à 100,9 chez les plus de 90 ans. Il y a un doublement de l'incidence entre 85 et 90 ans. Chez

les hommes, l'incidence passe respectivement de 2,0/1 000 à 53,8/1 000 avec une moindre augmentation au-delà de 85 ans. Au contraire, Jorm [11], montre dans une méta-analyse de 23 études publiées, que l'incidence de la démence augmente de façon exponentielle jusqu'à l'âge de 90 ans et qu'il n'existe aucune différence significative selon le sexe. Par contre il note une incidence plus importante de démence vasculaire chez les hommes plutôt jeunes et davantage de maladie d'Alzheimer chez les femmes plus âgées.

Dans l'étude Paquid, Letenneur [4], quant à lui retrouve une différence d'incidence de la démence en fonction de l'âge chez les femmes et les hommes. L'incidence de la maladie d'Alzheimer était plus élevée chez les hommes que chez les femmes avant 80 ans, mais plus élevée chez les femmes que chez les hommes après 80 ans. Il considère que le sexe féminin est un facteur de risque de maladie d'Alzheimer.

## Facteurs de risque

Une vraie politique de prévention ne peut se baser que sur l'existence de facteurs de risque connus et établis. Un certain nombre de facteurs ont été étudié. Il est clair que certaines formes de la maladie d'Alzheimer peuvent être attribuées des mutations génétiques au niveau de certains chromosomes mais celles-ci ne représentent qu'un infime pourcentage de cas. Dans les formes sporadiques tardives (survenant à un âge avancé) seule le gène codant pour l'Apolipoprotéine E semble être considéré comme un facteur de susceptibilité de la maladie d'Alzheimer. Les porteurs de l'allèle e4 ont quatre à huit fois plus de risque de développer la maladie. Comme tout facteur de risque, sa présence n'est ni nécessaire ni suffisante pour qu'un sujet développe la maladie.

La maladie d'Alzheimer est en fait une pathologie multi-factorielle faisant intervenir de multiples facteurs combinés entre eux.

Parmi les différents facteurs qui ont été mis en évidence lors des études épidémiologiques, l'âge reste sans contexte un facteur net. On retrouve également le sexe féminin et les antécédents familiaux de démence. Un certain nombre d'autres facteurs de type socio-éducationnels ont été retrouvés comme le niveau d'éducation (dans l'étude Paquid les sujets ayant eu le certificat d'étude primaire semblent avoir moins de risque de faire une maladie d'Alzheimer que les autres). Cette association entre démence et niveau d'études n'est pas retrouvée dans toutes les populations et rappelons que le dépistage des démences utilise très souvent des outils fortement liés au niveau d'étude. La pratique d'activité de loisir semble avoir, également, un rôle protecteur de même que la consommation modérée de vin. Ces différents facteurs posent le problème général des déterminants sociaux à l'origine des problèmes de santé. On peut y rapprocher les associations retrouvées entre le risque de démence et le statut matrimonial ou l'importance du réseau social. Les sujets célibataires ou vivant seuls doublent leur risque de développer une démence par rapport à ceux vivant en couple, de même qu'un faible réseau social accroît ce risque. La dépression quant à elle est reconnue comme un facteur de risque mais pose le problème de l'interprétation de ce lien retrouvé. On sait que démence et dépression ont des facteurs de risque communs et que la dépression peut être un syndrome prodromique de la démence et qu'elle est souvent réactionnelle à des troubles cognitifs précoces.

## Les facteurs protecteurs

Parmi les hypothèses sur l'étiologie de la maladie d'Alzheimer basées sur les études anatomopathologiques, les réactions inflammatoires semblent être un phénomène important dans la perte neuronale. Ceci est conforté par les études épidémiologiques qui ont montré que l'usage chronique des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) pouvait diminuer le risque de maladie d'Alzheimer [12]. Les oestrogènes joueraient un rôle dans la circulation cérébrale des régions affectées par la maladie d'Alzheimer [13]. Un certain nombre d'étude ont étudié la relation entre le traitement hormonal substitutif et la maladie d'Alzheimer : le risque de maladie d'Alzheimer est plus faible chez les utilisatrices d'oestrogènes que chez les non utilisatrices. La nutrition semble être également un facteur protecteur de cette maladie. De nombreuses études suggèrent que le stress oxydatif et l'accumulation de radicaux libres sont impliqués dans la physiopathologie de la maladie. Un excès de radicaux libres peut indirectement être responsable d'une accélération de la dégénérescence neuronale. Ces travaux reposent également

sur les modèles animaux dans l'étude du vieillissement montrant que la restriction énergétique était liée à une augmentation de l'espérance de vie et une diminution des pathologies dégénératives en particulier cérébrales. Les mécanismes sous-jacents restent inconnus et discutés. Le rôle de différentes vitamines du groupe B, de la vitamine C, E et du zinc a été discuté. La consommation modérée de vin rouge semble également avoir un effet protecteur.

Tous ces résultats font couler beaucoup d'encre sur les hypothèses physiopathologiques de la maladie mais aucune étude ne permet aujourd'hui de conclure que ces facteurs puissent être une approche préventive ou curative de la maladie.

Les facteurs de risque vasculaires sont depuis quelques années source d'un débat allant jusqu'à définir la maladie d'Alzheimer comme une maladie vasculaire [14] remettant en cause la dichotomie classique du dégénératif et du vasculaire. Si l'association entre ces facteurs et les démences vasculaires est prouvée, ne serait-ce que par définition, celle qui les lie à la maladie d'Alzheimer est encore discutée. L'hypertension artérielle et l'athérosclérose semblent être associées à un risque accru de maladie d'Alzheimer et le traitement de l'hypertension artérielle pourrait entraîner une réduction importante de l'incidence de la maladie. Le diabète majorerait également le risque de survenue de maladie d'Alzheimer.

Ainsi, il existe un certain nombre de facteurs de risque et de facteurs protecteurs qui probablement interagissent entre eux et tout au long de la vie de l'individu mais dont il est difficile actuellement d'en établir un séquençage précis.

Aussi, devant ce problème important de santé publique, les recherches fondamentales, épidémiologiques et thérapeutiques se poursuivent mais ne doivent pas faire occulter le fait que le retentissement dans les activités de la vie quotidienne soit important et que la prise en charge de ces patients et de leurs aidants naturels passe par le développement de structures adaptées et efficaces, le tout dans le respect de la dignité de ces personnes.

## Références

- [1] American Psychiatric Association: Diagnostic and statistical Manual of Mental Disorders 3rd ed. 1987; 4th ed. 1994;
- [2] McKahn G, Drachman D, Folstein MPD, Stadlan E: Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease. *Neurology* 1984; 34:939-44.
- [3] Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L, et al: Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. *Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. Neurology* 2000; 54:S4-9.
- [4] Letenneur L, Commenges D, Dartigues JF, Barberger-Gateau P: Incidence of dementia and Alzheimer's disease in elderly community residents of south-western France. *Int J Epidemiol* 1994; 23:1256-61.
- [5] Ankril J., Poupard M. Prevalence and Incidence of dementia in the very elderly: a literature review. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2003;51:349-60.
- [6] Von Strauss E, Vitanen M, De Ronchi D et al Aging and the occurrence of dementia: findings from a population-based cohort with a large sample of nonagerian. *Arch Neurol* 1999; 56:587-92.
- [7] Ramarosan H, Helmer C, Barberger-Gateau P, Letenneur L, Dartigues JF. Prévalence de la démence et de la maladie d'Alzheimer chez les personnes de 75 ans et plus : données réactualisées de la cohorte Paquid. *Rev Neurol* 2003; 159:405-11.
- [8] Bachman DL, Wolf PA, Linn RT, et al: Incidence of dementia and probable Alzheimer's disease in a general population: the Framingham Study. *Neurology* 1993; 43:515-9.
- [9] Hebert LE, Beckett LA, Scherr PA, Evans DA: Annual incidence of Alzheimer disease in the United States projected to the years 2000 through 2050. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2001; 15:169-73.
- [10] Andersen K, Launer LJ, Dewey ME, et al: Gender differences in the incidence of AD and vascular dementia: The EURODEM Studies. *EURODEM Incidence Research Group. Neurology* 1999; 53:1992-7.
- [11] Jorm AF, Jolley D: The incidence of dementia: a meta-analysis. *Neurology* 1998; 51:728-33.
- [12] Int' Veld BA, Ruitenberg A, Hofman A et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2001; 345:1515-21.
- [13] Birge SJ. The role of oestrogen in the treatment of Alzheimer's disease. *Neurology* 1997; 48(suppl):S36-41.
- [14] De la Torre JC. Alzheimer disease as a Vascular disorder. *Nosological evidence. Stroke* 2002; 33:1152-62.