



En ligne
<https://ajhs.atrss.dz>



Revue générale

Facteurs de risque et facteurs protecteurs des démences

Risk and protective factors for dementia

Belarbi Soreya^{ID}, **Makri Mokrane Samira**

Faculté de médecine d'Alger, Université Alger 1

Résumé

La démence est un syndrome qui se définit par un trouble de la mémoire accompagné par un déficit dans au moins une autre fonction cognitive (Apraxie, agnosie, aphasie ou une atteinte des fonctions exécutives), touchant principalement les sujets âgés. Dans la démence, les lésions cérébrales se constituent, des années avant le diagnostic. Face à cette dynamique au long-cours et dans un contexte d'absence d'une thérapeutique efficace, la prévention reste une piste de lutte indispensable. Parmi les facteurs de risque modifiables identifiés sur lesquels il serait possible d'agir, le mode de vie (Alimentation et activité physique en particulier) et les facteurs de risque cardiovasculaires (obésité, diabète, hypertension, dyslipidémies) qui lui sont associés, pourraient offrir un panel puissant pour l'élaboration de stratégies de prévention. Les tranches d'âge auxquelles ces facteurs influent sur le risque de démence ne sont pas complètement élucidées.

Mots Clés: Démence, Facteurs de risque cardiovasculaires, Mode de vie.

Abstract

Dementia is a syndrome defined by a memory impairment accompanied by a deficit in at least one other cognitive domain (apraxia, agnosia, aphasia or an impairment of executive functions), affecting mainly elderly subjects. In dementia, brain lesions progress years before the diagnosis. Faced with this long-term dynamic and in a context of non-effective therapeutic response, prevention is an indispensable means of combating it. Among the modifiable risk factors identified on which it would be possible to act, lifestyle (in particular diet and physical activity) and the associated cardiovascular risk factors (obesity, diabetes, hypertension, dyslipidemia) could offer a powerful panel for the development of prevention strategies. However, the age ranges at which these factors particularly influence the risk of dementia and cognitive aging remain partially elucidated.

Keywords: Dementia, Cardiovascular Risk factors, Lifestyle.

* Auteur Corredpondant. Tel.: 0560813495
 Adresse E-mail: belarbi_soreya@yahoo.fr

Date de soumission : 06 juin 2021
 Date de révision : 14 aout 2021
 Date d'acceptation : 13 février 2022

DOI : [10.5281/zenodo.6483033](https://doi.org/10.5281/zenodo.6483033)

Introduction

La démence ou trouble neurocognitif majeur selon la cinquième édition du manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM V) se définit par un déclin significatif dans un ou plusieurs domaines cognitifs comme la mémoire, l'attention

complexe, les fonctions exécutives (ex., planification, organisation, abstraction), le langage, les fonctions visuo-motrices ou les aptitudes sociales, impactant l'autonomie de la personne [1]. Elle se distingue du trouble neurocognitif léger ou Mild Cognitive Impairment (MCI) qui est un état de transition entre le vieillissement normal et la démence, se



caractérisant par un déclin cognitif sans retentissement sur l'autonomie et les activités de la vie quotidienne. Les patients avec MCI ont un risque majeur de développer ultérieurement une démence; en particulier une maladie d'Alzheimer (MA). Ce risque est évalué entre 10 et 15 % par an, alors qu'il n'est que de 1 à 2 % chez des sujets normaux du même âge [2].

La démence n'est pas une maladie unique, mais plutôt un syndrome clinique, pouvant être causé par plusieurs maladies [3]. C'est ainsi qu'on distingue:

- Les démences curables.
- Les démences dégénératives, comprenant, la MA, les atrophies lobaires fronto temporales "démence fronto temporale, aphasia progressive primaire (APP), atrophie corticale postérieure ou syndrome de Benson", les démences striatales "démence à corps de Lewy, démence du Parkinson, paralysie supra nucléaire progressive (PSP), dégénérescence corticobasale (DCB) et chorée de Huntington...".
- Les démences vasculaires (DV).
- L'association MA + maladie cérébrovasculaire (MCV) ou démence mixte (DM).
- Les démences par agents transmissibles "maladie de Creutzfeldt Jakob".

En raison du vieillissement de la population, le nombre d'individus dans le monde victimes de démences va considérablement augmenter dans les années à venir et passer de 50 millions en 2019 à 152 millions en 2050 [4].

Lors d'un travail de thèse [5-7], la prévalence des démences, chez les sujets âgés de 60 ans et plus, a été estimée à 5,28 %, à Alger "Daira de sidi M'Hamed" en 2016. La MA en était la cause la plus fréquente, représentant 71,87 % des cas.

La maladie d'Alzheimer (MA) et les démences apparentées sont dévastatrices aussi bien pour l'individu que son entourage; elles représentent également un énorme fardeau financier pour la société en général. Elles sont considérées comme multifactorielles, où interviendraient des facteurs individuels (prédispositions génétiques) et environnementaux. La recherche de facteurs de risque (FR) modifiables constitue un enjeu majeur dans la recherche épidémiologique étiologique des démences et de la MA en particulier. Elle est dominée par des études sur les facteurs de risque cardiovasculaires et sur la nutrition. Une bonne part de ces facteurs est rattachée aux modes de vie. D'autres voies mériteraient d'être explorées, comme l'exposition à certains facteurs environnementaux et/ou les antécédents médicaux.

La MA est une maladie du sujet âgé. Néanmoins, on commence à s'intéresser de plus en plus, non pas aux caractéristiques des sujets dans les années précédant le diagnostic, mais plus particulièrement à la période «*midlife*» [8], vers 40-50 ans (cf. Figure1). Les facteurs

qui peuvent conduire à des maladies chroniques à des âges avancés peuvent avoir leur origine à des périodes précoces de la vie et se cumuler tout au long de celle-ci [9].

A- Facteurs de risque de démence

1. Facteurs de risque non modifiables

1.1. L'âge

C'est sans conteste, le principal facteur de risque. Le nombre de nouveaux cas de malades Alzheimer augmente de façon exponentielle avec l'avancée dans l'âge après 65 ans [10]. L'incidence double pratiquement par tranche d'âge de cinq ans après 65 ans [11]. Une étude américaine portant chez les personnes très âgées a récemment montré que le taux d'incidence de la démence augmente de 12,7% par an chez les personnes âgées entre 90 et 94 ans, de 21,2% par an chez les personnes âgées entre 95 et 99 ans, pour atteindre 40,7% par an chez les âgés de plus de 100 ans [12].

1.2. Le sexe

La majorité des études de prévalence rapporte une plus grande fréquence de démence chez les femmes, quelle que soit la population d'origine [13]. Les études rapportant une prévalence identique dans les deux sexes sont plus rares [14]. Le risque de MA chez les femmes est accru, en particulier après l'âge de 80 ans. Ce résultat peut être lié à différents facteurs. Une durée de la maladie plus longue chez les femmes est évoquée car les femmes atteintes de démence auraient selon certains travaux une survie plus longue que les hommes atteints de démence [15]. Aux Etats-Unis, où l'écart d'espérance de vie est moindre, cette différence entre hommes et femmes pour le risque de MA n'a pas été retrouvée [16]. Une plus grande fréquence des facteurs de risque de la maladie chez les femmes, comme les facteurs hormonaux (déficit oestrogénique dans la période post - ménopause), les facteurs génétiques ou socioculturels comme un bas niveau d'éducation a également été évoquée. L'étude Paquid (Personnes Agées QUID), ayant pris en compte de façon simultanée le sexe et le niveau d'éducation retrouve une incidence de la maladie plus élevée chez les femmes, non expliquée par la différence du niveau d'éducation entre les hommes et les femmes [17]. Il n'y aurait pas de réel risque lié au sexe en dehors de la longévité [18].

1.3. Facteurs génétiques

1.3.1. Antécédents familiaux de démence

Plusieurs études, principalement transversales, ont rapporté qu'avoir un parent atteint de démence au premier degré, multipliait de 2 à 4 le risque de développer une MA [19]. Cependant, l'analyse des données groupées de plusieurs grandes cohortes européennes prospectives, effectuée dans la population générale (Eurodem) n'a pas retrouvé

d'association entre antécédents familiaux et risque de MA [20].

1.3.2. Allèle E4 de l'apolipoprotéine E

Le gène de l'apolipoprotéine E (ApoE) est considéré comme un facteur de susceptibilité génétique majeur. L'ApoE est une protéine de transport des lipides (principalement le cholestérol) et qui est synthétisée dans de nombreux tissus. Elle a aussi des fonctions de réparation neuronale, de croissance dendritique et d'activité inflammatoire [15].

Son polymorphisme comporte trois isoformes codées par un allèle localisé sur le chromosome 19 (région q13.2): E2 pour l'isoforme E2 (7% de la population caucasienne), E3 pour l'isoforme E3 (78 %), E4 pour l'isoforme E4 (15%). Plusieurs travaux ont montré que les individus porteurs de l'allèle E4 de l'ApoE avaient un risque élevé de développer la MA [risque relatif (RR):12 pour les homozygotes et de RR:3 pour les hétérozygotes] [21]. L'ApoE4 pourrait intervenir dans l'agrégation de la protéine bêta-amyloïde, dans le stress oxydatif et dans la dégénérescence neurofibrillaire [22]. L'allèle E4 favoriserait un âge plus précoce de survenue de la MA [23]. L'association entre l'allèle E4 et le risque de MA est plus forte chez l'homme que chez la femme (un tiers versus un dixième, respectivement). Ce polymorphisme est aussi un facteur de risque d'autres démences [24]. L'isoforme E4 est aussi liée à la conversion du déclin cognitif (trouble cognitif léger) en démence [25].

2. Facteurs de risque modifiables

2.1. Facteurs sociodémographiques et mode de vie

2.1.1. Niveau d'études

Un bas niveau d'éducation est souvent associé à un risque élevé de développer une maladie d'Alzheimer dans les études de cohorte [26]. Dans certains cas, on retrouve une relation dose-effet, avec un risque de maladie d'Alzheimer d'autant plus élevé que le niveau d'éducation est bas [27]. Ces résultats sont en accord avec l'hypothèse selon laquelle les sujets ayant un haut niveau d'étude ont une plus grande capacité de réserve cérébrale qui leur permettrait de mieux résister à la maladie, d'y faire face et de retarder le diagnostic [28]. Un niveau culturel élevé acquis durant l'enfance et la pratique régulière d'activités cognitives retarderaient l'apparition de la maladie. Ce concept de « réserve cérébrale » ne tient pas compte uniquement du niveau d'éducation, mais aussi de la profession exercée, de l'intelligence prémorbide et des activités de loisirs [29].

2.1.2. Principale profession exercée

Cette relation est controversée. Les travailleurs manuels auraient un risque accru de MA [30], mais lui aussi a été infirmé [31]. L'étude Paquid a montré que le risque de MA est plutôt influencé par les habiletés cognitives durant l'enfance et l'adolescence et ne serait donc pas lié à une profession particulière. En revanche, le risque de démence avec

parkinsonisme serait augmenté chez les agriculteurs [32]. Un métier improductif serait néfaste [33].

Exposition professionnelle

Les expositions aux champs magnétiques dans certains métiers [34] ou aux solvants [35], ont été associées au risque de démence ou de MA, mais les études négatives sont nombreuses. Pour les expositions aux pesticides, des effets modérés ont été décrits sur les fonctions cognitives et sur la MA [36]. Concernant les expositions aux métaux lourds, les études sont globalement négatives [37].

2.1.3. Environnement social

Un faible réseau social augmente le risque de démence de 60 % [38]. Les interactions sociales ont donc un effet protecteur et l'inactivité psychosociale un effet néfaste [39]. Le risque de MA est deux fois plus élevé chez les personnes qui vivent seules.

2.1.4. Statut matrimonial

Le statut marital peut témoigner d'un réseau social riche et aurait un rôle protecteur dans la survenue de la maladie d'Alzheimer [40]. Les sujets célibataires, vivants seuls ou ayant perdu leur partenaire ont un double risque de développer une démence par rapport à ceux qui vivent en couple.

2.1.5. Tabac

La consommation de tabac, après avoir été considérée comme protectrice, s'est avérée avoir un effet néfaste, aggravé par le fait d'être "non porteur" de l'allèle E4 de l'apoE [41]. Le risque augmenterait avec le nombre d'années-paquets [42].

2.1.6. Alcool

La consommation excessive d'alcool est associée aux troubles cognitifs et à la démence. Dans une étude longitudinale portant sur plus de 31 millions de patients hospitalisés en France, les troubles liés à la consommation d'alcool (c'est-à-dire l'usage nocif ou la dépendance) ont été associés à un risque de démence multiplié par plus de trois. Ce risque accru était particulièrement prononcé pour les démences d'apparition précoce, avant 65 ans [43].

Par ailleurs, de multiples études ont globalement montré un effet plutôt protecteur d'une consommation modérée d'alcool (estimée entre 2 et 4 verres par jour), pas spécifiquement du vin, dans le risque de MA [44]. Cette consommation modérée entraînerait une diminution du risque cardiovasculaire, aurait une action directe sur le métabolisme de l'acétylcholine. Plus spécifiquement, le vin aurait un rôle protecteur du fait de ses composés flavonoïdes [45].

2.2. Facteurs de risque vasculaires

2.2.1. Hypertension artérielle

L'hypertension artérielle (HTA) est associée à un risque accru de démence vasculaire (DV), mais aussi de MA [46]. L'existence d'une relation entre HTA et

lésions neuropathologiques de la maladie d'Alzheimer (atrophie cérébrale, plaques séniles et dégénérescence neurofibrillaire ou DNF) a été bien décrite dans la cohorte HAAS (*Honolulu-Asia Aging Study*) [47]. Cette étude montre qu'une augmentation de la pression artérielle systolique (PAS ≥ 160 mmHg) en milieu de vie est associée à un plus faible poids cérébral et à davantage de plaques séniles dans le néocortex et l'hippocampe. Une augmentation de la pression artérielle diastolique (PAD ≥ 95 mmHg) est par contre associée à un plus grand nombre de DNF dans l'hippocampe.

Les résultats d'études récentes suggèrent un lien biologique entre la dysrégulation du système rénine-angiotensine (SRA) et la pathogénie de la maladie d'Alzheimer [48]. La rénine et les enzymes de conversion de l'angiotensine (ECA) sont largement distribuées dans le cerveau. L'angiotensine II et le récepteur de l'angiotensine ont été également identifiés dans les vésicules synaptiques.

De multiples études ont rapporté une activation du SRA dans le cerveau des patients atteints de la MA. En utilisant un modèle in vitro de la maladie d'Alzheimer, Tian et al ont rapporté que l'angiotensine II pouvait exacerber la neurotoxicité induite par le peptide amyloïde beta ($A\beta$) [49]. En effet, il a été démontré que l'ACE est impliquée dans la dégradation de l' $A\beta$ in vitro et in vivo et que les bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine empêchent les troubles cognitifs induits par l' $A\beta$ et sont associés à la récupération du couplage neurovasculaire dans un modèle de souris de la maladie d'Alzheimer. Ces résultats soutiennent l'idée que le SRA pourrait être une cible potentielle pour le dysfonctionnement cognitif et la maladie d'Alzheimer [48].

Pratiquement toutes les études rapportent une association entre une pression artérielle élevée mesurée 20 à 30 ans avant l'évaluation cognitive et soit un déclin des fonctions cognitives, soit la survenue d'une démence [50]. Pour les études sur les démences où la pression artérielle est estimée en période plus tardive de la vie, la majorité des études ne trouve pas d'association. Un bas niveau de pression artérielle serait même prédicteur de démence après 80 ans [51].

Une étude effectuée chez des sujets de plus de 75 ans, portant sur la pression pulsée (PP = Différentiel entre PAS et PAD), a classé les sujets en trois groupes selon le niveau de leur pression pulsée: Haute, supérieure à 84 mm Hg; Normale, comprise entre 70 et 84 mm Hg et basse, inférieure à 70 mm Hg [52]. Le risque relatif de MA était de 1,7 (intervalle de confiance à 95% : 1,2 à 2,3) pour le groupe ayant une pression pulsée basse, de 1,4 (intervalle de confiance à 95%: 1,0 à 2,0) pour les pressions pulsées supérieures à 84 mm Hg. Différents mécanismes pourraient expliquer cette courbe en U: Rigidification artérielle et athérosclérose pour les PP

élevées, diminution de la perfusion cérébrale pour les PP basses. Dans la même cohorte [53], une diminution de la pression artérielle dans les 3 ans précédant le diagnostic de démence est décrite. Le traitement de l'HTA pourrait entraîner une réduction de l'incidence de la DV et de la MA. Les diurétiques épargneurs de potassium seraient les plus efficaces [54]. Les inhibiteurs calciques réduiraient aussi l'incidence de la MA et de la DV [55], en particulier la nitrendipine [56].

2.2.2. Diabète

Le diabète est associé à un risque élevé de démence. Ce risque est d'autant plus important que les glycémies des cinq années précédentes sont élevées [57], ou que le diabète est compliqué d'une micro-angiopathie, d'un pied diabétique ou d'une maladie cérébrovasculaire ou cardiovasculaire [58]. C'est un facteur de risque de survenue de maladie neurodégénérative de type maladie d'Alzheimer mais également de troubles cognitifs d'origine vasculaire [59].

Différents mécanismes seraient impliqués pour expliquer le risque accru de développer une MA chez un diabétique, avec un effet direct de la vasculopathie diabétique ou un effet indirect favorisant les lésions neuropathologiques de la maladie d'Alzheimer [60].

Il existe une physiopathologie commune entre diabète et maladie d'Alzheimer, ce qui a fait qualifier cette dernière de «Diabète de type 3» [61]. Le diabète est associé à une insulino-résistance qui touche certaines régions cérébrales. Des récepteurs à l'insuline ont été retrouvés dans l'hippocampe et dans le cortex temporal interne. L'hyperinsulinisme entraîne une augmentation de la production des protéines bêta-amyloïdes et une diminution de leur dégradation par l'*insulin degrading enzyme* (IDE). Par ailleurs, l'insuline favorise l'hyperphosphorylation des protéines TAU [62]. D'autres études rapportent l'implication de mécanismes inflammatoires et du stress oxydatif. L'athérosclérose des gros et des petits vaisseaux cérébraux est accélérée avec une fréquence plus importante des infarctus cérébraux, une diminution quantitative de la substance grise et de la substance blanche totales, se traduisant par une atrophie cérébrale et une diminution du volume hippocampique [58].

2.2.3. Dyslipidémie

Le cholestérol est un composant important du cerveau. De nombreux travaux soutiennent l'hypothèse de son rôle dans la formation des plaques amyloïdes [63]. En effet, le cholestérol favorise la formation de peptide amyloïde sous une forme non-soluble et son accumulation dans le tissu nerveux, l'une des caractéristiques de la maladie d'Alzheimer.

Les études portant sur les taux de cholestérol, le déclin cognitif et les démences sont très contradictoires [64]. Plusieurs études

épidémiologiques rapportent un lien entre taux élevé de cholestérol en milieu de vie et une augmentation du risque de démence, disparaissant lorsque les sujets atteignent un âge plus avancé. L'hyperlipidémie serait significativement associée à une augmentation de la prévalence seulement chez les non porteurs de l'allèle E4 [65]. Chez les sujets ayant un taux d'HDL cholestérol élevé, le risque relatif (RR) est de 0,1 (effet protecteur) [66].

Certaines études rapportent aussi un risque élevé de démence chez les sujets ayant de faibles taux de cholestérol [67]. Hall et al [68] ont montré que, dans la population africaine du Nigeria, le taux de cholestérol moyen est très bas et que le risque de MA est significativement plus élevé chez les sujets apoE4 ayant un taux de cholestérol bas et chez les sujets non ApoE4 ayant un taux de cholestérol élevé. Cette interaction existe aussi chez les Américains d'origine africaine.

Les statines ont été pendant plusieurs années considérées comme protectrices par rapport au risque de MA, cependant sans différence par rapport aux fibrates [69]. Par la suite de nombreuses études ont démontré le contraire avec des méthodologies différentes [70].

2.2.4. Pathologies cardiaques

Plusieurs études ont mis en évidence une association positive entre la fibrillation auriculaire et l'altération des fonctions cognitives et la MA [71]. Ces résultats persistent même après l'exclusion des patients présentant des lésions cérébrovasculaires. Le mécanisme thrombo-embolique ne serait pas la seule explication à l'atteinte cognitive [72]. Certains travaux ont également montré une association entre insuffisance cardiaque et démence mais aussi la MA [73]. D'autres ont montré une association significative entre insuffisance coronarienne et altération cognitive. Un travail autopsique récent [74], a retrouvé une relation significative entre la densité des lésions neuropathologiques cérébrales de la MA et l'importance de l'atteinte coronarienne, d'autant plus prononcée que le sujet est porteur d'au moins un allèle de l'APOE4. Pour expliquer l'association de ces différentes cardiopathies avec la maladie d'Alzheimer, diverses hypothèses ont été évoquées, parmi lesquelles la plus importante est l'hypoperfusion cérébrale chronique.

Une étude ayant évalué les facteurs de risque cardiovasculaires de démence par les scores CAIDE (Cardiovascular Risk Factors, Aging, and Incidence of Dementia), FRS (Framingham cardiovascular Risk Score) et FINDRISC a retrouvé une association entre facteurs de risque cardiométaboliques et démence plutôt vers 55 ans qu'à 65 ans [75].

2.3. Rôle potentiel du microbiote et de la maladie parodontale

Un facteur de risque potentiel impliqué dans les mécanismes pathogéniques des maladies

cardiovasculaires (MCV) et de la MA est le microbiote intestinal et oral [76]. Le microbiote intestinal ou gut microbiota (GM) est une communauté écologique qui remplit un large éventail de fonctions régulatrices dans l'organisme de l'hôte. Son déséquilibre peut jouer un rôle dans la physiopathologie de diverses maladies.

L'interaction entre l'homéostasie du système nerveux central et la MG est appelée "axe microbiote-cerveau" [77]. La barrière hémato encéphalique et la muqueuse intestinale sont plus perméables lors d'un état inflammatoire ou d'une dysbiose du microbiote. Dans ces conditions, le β -amyloïde et les lipopolysaccharides (LPS) peuvent passer facilement à travers les barrières protectrices via les cytokines déclenchées par les LPS/amyloïde426 et médient la cascade inflammatoire induite par les LPS. La libération des médiateurs inflammatoires dans le tractus intestinal peut exacerber la neuroinflammation et les mécanismes pathogéniques spécifiques de la maladie, accélérant ainsi l'appauvrissement neuronal. Les LPS et d'autres neurotoxines dérivées de microbiomes, produites par des bactéries intestinales, sont proposées pour être impliquées dans le mauvais repliement d'A β [78].

Par ailleurs, quelques études ont montré que la parodontite ou maladie parodontale est associée non seulement aux maladies cardiovasculaires, mais aussi à l'augmentation du déclin cognitif dans la MA en raison d'une mauvaise santé bucco-dentaire [79]. Des découvertes récentes indiquent que l'infection *Porphyromonas gingivalis* et ses LPS sont étroitement associés au développement d'une forme sporadique de la maladie d'Alzheimer [80]. En outre, *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia* ont également été identifiés dans le cerveau de patients atteints de la MA. Ce qui reflète un lien entre la parodontite chronique et les troubles cognitifs [80].

2.4. Facteurs liés à la nutrition

2.4.1. Obésité et indice de masse corporelle

Pour la majorité des auteurs, la perte de poids peut représenter un signe précoce de la maladie d'Alzheimer et peut survenir bien avant le diagnostic [81]. D'autres considèrent qu'un indice de masse corporelle (IMC) bas est un facteur de risque de MA [82].

Des travaux plus récents soulignent au contraire, la relation positive entre l'obésité et le risque de survenue d'une démence. Ces données suggèrent l'implication des facteurs vasculaires dans l'apparition de la démence et de la maladie d'Alzheimer en particulier [83]. À ce propos, une étude longitudinale réalisée chez 290 femmes vivant en Suède montre une association entre un IMC élevé et l'atrophie temporelle mesurée au scanner [84].

Par conséquent, les deux extrêmes (IMC bas et IMC élevé) semblent tous deux associés au risque de

démence et de MA. Les hypothèses explicatives sont différentes et dépendent en partie de l'âge au moment duquel les mesures ont été réalisées [84].

2.4.2. Vitamine B12, folates et homocystéine

L'association entre une carence en vitamine B12, en vitamine B6 ou en folates et le risque de maladie d'Alzheimer reste incertaine. Crystal et al, à partir de la Bronx Longitudinal Study, ne retrouve aucune association [85]; alors que Wang et al, à partir du Kungsholmen Project objectivent un risque relatif de 2,1 de MA incidente en présence de taux plasmatiques bas de vitamine B12 et de folates [86]. Le déficit en folates pourrait être à l'origine d'une amyloïdogénèse [87].

Par ailleurs, une relation inverse existe entre taux d'homocystéine "acide aminé soufré impliqué dans le métabolisme de la méthionine et de la cystéine" et les taux plasmatiques des vitamines B6, B12 et folates. L'hyperhomocystéinémie est un facteur de risque vasculaire aussi bien au niveau des vaisseaux périphériques, des artères coronaires ainsi que les artères cérébrales Elle est associée au risque de survenue de MA incidente [88]. Durga et ses collaborateurs rapportent l'efficacité significative de l'apport en folates sur la mémoire chez les patients âgés de 50 à 70 ans ayant des taux élevés d'homocystéine [89]. Quant à l'étude effectuée par Eussen et al chez les sujets âgés de plus de 70 ans ayant un déficit en vitamine B12, aucune efficacité de l'apport de B12 ou de l'association de B12 et de folates n'a été objectivée sur les fonctions cognitives [90].

2.5. Facteurs médicaux

2.5.1. La dépression

La dépression est associée à une augmentation du risque de MA même s'il est difficile de préciser si elle représente un véritable facteur de risque ou un prodrome de la maladie. Les symptômes dépressifs sont en effet extrêmement fréquents dans la MA et en particulier dans les stades débutants. Les suivis de cohortes révèlent des résultats discordants. Certaines de ces études montrent une augmentation significative du risque de la maladie d'Alzheimer chez les sujets aux antécédents de dépression [91], et d'autres ne trouvent aucune relation [92]. Ces discordances peuvent être expliquées en partie par la variabilité des outils de dépistage de la dépression. Une revue de la littérature et une méta-analyse récente réalisée par Ownby et ses collaborateurs en 2006 [93] suggèrent que la dépression pourrait être un facteur de risque indépendant de la maladie d'Alzheimer (OR=1,90; (IC95 % [1,55-2,33]). La dépression pourrait être considérée comme facteur de risque modifiable de la MA.

2.5.2. Traumatismes crâniens

Plusieurs études ont mis en évidence, après traumatismes crâniens, un risque augmenté de démence et de MA particulièrement [94], plutôt

chez l'homme et qui pourrait être majoré par la présence de l'allèle 4 de l'ApoE [95].

2.5.3. Perte auditive

Des études récentes ont révélé une corrélation entre la perte auditive liée au vieillissement et la probabilité de développer une démence. Dans une étude récente de près de 38 000 hommes âgés, sans démence et suivis pendant 17 ans, ceux qui présentaient une perte auditive au début de l'étude avaient 69% plus de risques de développer une démence au cours de la période d'étude, après ajustement en fonction de leur âge et des morbidités liées au vieillissement [96].

Étant donné que de multiples traitements existent pour améliorer la fonction auditive (appareils auditifs, réhabilitation auditive, implants cochléaires, etc.), la perte auditive liée au vieillissement, peut être en fait, un facteur de risque modifiable pour le développement de la démence.

2.5.4. Prise médicamenteuse

2.5.4.1-Benzodiazépines et démence

Les données de la littérature sur l'association entre les benzodiazépines (BZD) et le risque de démence sont contradictoires. Une analyse rapide des données publiées a identifié leur effet protecteur dans une seule étude. Quelques-unes n'ont pas retrouvé d'association statistiquement significative, le plus souvent par manque de puissance. Enfin, la majorité des études publiées retrouve une association significative entre les BZD et le risque de démence. Une méta-analyse de dix études, visant à déterminer la relation entre l'utilisation à long terme des BZD et le risque de démence a montré que ces derniers augmentaient significativement le risque de démence dans la population âgée, avec un risque relatif (RR) pour le développement de la démence de 1,51 (IC 95 % = 1,17-1,95, p=0,002).

Le risque de démence était plus élevé chez les patients prenant des BZD ayant une demi-vie plus longue (>20 heures) (RR=1,16, IC à 95 % = 0,95-1,41, p=0,150) et pendant une période plus longue (>3 ans) (RR=1,21, IC 95 % = 1,04-1,40, p=0,016) [97].

2.5.4.2-Anticholinergiques et démence

Les médicaments anticholinergiques sont un autre facteur de risque potentiellement modifiable. Plusieurs études ont mis en évidence des risques potentiels de démence avec la prise quotidienne de médicaments anticholinergiques puissants (en particulier les antidépresseurs, les antimuscariniques vésicaux, les antiparkinsoniens et les médicaments contre l'épilepsie), pendant trois ans ou plus, chez les personnes âgées de 55 ans et plus [98].

2.6. Autres facteurs

2.6.1. Composition de l'eau de boisson

Les études issues de la cohorte Paquid sur les effets sanitaires de l'aluminium hydrique sur le fonctionnement cognitif ou la présence d'une

démence sont en faveur d'une augmentation du risque de démence ou de MA [99], risque estimé entre 1,5 et 2,5 pour une concentration hydrique d'aluminium supérieure à 100 ou 110 mg/l.

2.6.2. Pollution atmosphérique

Une analyse compilant les résultats de 13 études longitudinales a révélé qu'une forte exposition au dioxyde d'azote, au monoxyde de carbone et aux particules fines de diamètre inférieur à 2,5 microns, appelées PM2.5, était associée à un risque accru de démence [100]. Le monoxyde de carbone et les PM2,5 se forment lors de la combustion du carburant dans les véhicules à moteur, les poêles, les grils, les cheminées et les fours. Le dioxyde d'azote est produit par la combustion de combustibles fossiles et les gaz d'échappement des véhicules.

2.6.3. Périmètre crânien, volume du cerveau

Un petit périmètre crânien entraînerait un risque accru de MA [101]. Il en serait de même d'un petit volume cérébral [102].

Dans une revue systématique ayant collecté et évalué les facteurs de risque environnementaux potentiellement modifiables, dont l'association avec la démence a été précédemment rapportée comme étant associée à la démence dans des études d'observation et résumée dans des méta-analyses, seule la dépression à tout âge, la consommation de benzodiazépines et la faible fréquence des contacts sociaux ont apporté des preuves épidémiologiques convaincantes d'un risque accru pour tous les types de démence. Pour la MA, seuls la dépression tardive et le diabète type 2 présentaient des preuves convaincantes [103].

B- Facteurs de protection des démences

1. Activités de loisirs

Un niveau élevé d'activités de loisir diminue le risque de démence en général [104] et de MA en particulier [105]. Selon l'étude Paquid, des activités telles que voyager, jardiner, bricoler et tricoter, sont associées à un risque moindre de démence [106]. Dans cette même étude, la lecture, la pratique de jeux de société et la garde des petits-enfants n'étaient pas liées à un risque amoindri, faisant avancer que ce sont les activités de loisirs "de type cognitif" [107], nécessitant une planification des tâches et l'initiative qui seraient bénéfiques et protectrices. Les activités doivent être diversifiées sur l'ensemble de la vie, avec en particulier un intérêt pour les activités d'échanges d'idées et de recherche de nouveautés [108].

Cependant, les activités intellectuellement non stimulantes comme regarder longuement la télévision augmenteraient le risque de développer une MA [109].

2. Activité physique

Des études récentes effectuées auprès de sujets âgés de 65 ans et plus, en population générale, ont rapporté une association inverse entre la pratique

régulière et soutenue d'une activité physique et la survenue d'un déclin cognitif [110] ou d'une démence, en particulier de type Alzheimer [111]. La diversité et la fréquence de l'activité physique ont toute leur importance. En comparant les sujets ayant une activité à ceux qui en ont quatre ou plus, pour ces derniers le risque de développer une démence serait diminué par deux [112]. Concernant la fréquence, l'étude de Rovio et al. [113] a montré qu'une activité physique de loisir pratiquée au moins deux fois par semaine durant la vie adulte était associée à un risque réduit de démence et de MA.

3. Antioxydants

Le cerveau est particulièrement sensible au stress oxydatif en raison de sa composition en acides gras poly-insaturés (AGPI) à longues chaînes, très sensibles à la peroxydation lipidique. Dans la MA, la protéine β -amyloïde peut conduire directement à une augmentation de la production des radicaux libres et une augmentation de la lipoperoxydation a été observée [114]. Plusieurs études épidémiologiques de cohorte [115], ont montré une relation entre apport en antioxydants et moindre risque de démence ou de déclin cognitif. Ces études sont en faveur de la vitamine E plus que de la vitamine C, mais aussi des caroténoïdes et du sélénium.

4. Macronutriments

Les acides gras poly-insaturés (AGPI) comportent deux grandes familles, les oméga 3 (ω 3) et les oméga 6 (ω 6). Les poissons gras sont très riches en AGPI oméga 3, constituant lipidique majeur de la membrane des neurones [116]. Les mécanismes pouvant expliquer les effets des AGPI au niveau cérébral sont multiples. La consommation de poisson est associée à une diminution du risque d'AVC [117], et pourrait ainsi réduire le risque de démence vasculaire. La consommation de poisson ou d'oméga 3 pourrait aussi moduler le cours des processus dégénératifs. En effet, la concentration en acides gras poly-insaturés, dont l'acide docosahexaénoïque (DHA), est plus basse dans l'hippocampe des patients atteints de la maladie d'Alzheimer que chez des témoins de même âge [118]. Les acides gras oméga 3 pourraient aussi limiter les phénomènes inflammatoires que l'on suspecte d'intervenir dans la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer [119].

L'effet protecteur de la consommation de poisson sur le risque de démence est rapporté chez 5386 sujets âgés de 55 ans et plus dans la Rotterdam Study [120]: Après 2,1 ans de suivi, la consommation de poisson était significativement associée à une diminution du risque de démence, et en particulier de la démence type Alzheimer. Dans l'étude EVA avec dosage d'acides gras dans les membranes des globules rouges [121], le risque de déclin cognitif est plus élevé chez les sujets avec des taux élevés d'AGPI oméga 6. A l'inverse il est diminué chez les sujets avec les plus hauts d'AGPI oméga 3.

5. Régime méditerranéen

Une publication portant sur une population New-Yorkaise,[122] montre que chez des individus ayant un régime proche du régime méditerranéen, le risque de maladie d'Alzheimer est significativement diminué.

Le risque de maladies cardiovasculaires et de la mortalité est diminué avec une alimentation favorisant des apports élevés en légumes, fruits, céréales, graisses insaturées (huile d'olive) et modérément élevés en poisson, ainsi que des apports moyens en produits laitiers et faibles en viandes et volailles, et enfin une consommation modérée de vin.

6. Traitements hormonaux substitutifs de la ménopause

Les œstrogènes sont connus pour leurs propriétés antioxydantes, antiapoptotiques et neurotrophiques. Le traitement hormonal substitutif (THS) de la ménopause par les œstrogènes a été associé à moindre risque de MA [123]. Cependant diverses études randomisées de prévention viennent de démontrer le contraire [124].

D'autres études ont rapporté qu'un nombre élevé de grossesses favoriserait encore plus la survenue de la MA et un début plus précoce. C'est durant la vie adulte, qu'une exposition oestrogénique significativement élevée entraîne à la ménopause un déclin oestrogénique plus délétère [125]. Les hormones endogènes seraient plutôt protectrices [126], mais pas le THS.

7. Anti-inflammatoires non stéroïdiens

De nombreux arguments plaident en faveur de l'implication du mécanisme inflammatoire dans la survenue des pathologies neurodégénératives et en particulier de la MA. Une réaction inflammatoire au contact des plaques séniles avec activation du complément et des taux élevés de cytokines et d'autres marqueurs inflammatoires sont observés sur le plan anatomo-pathologique [127]. Les données épidémiologiques suggèrent un éventuel effet protecteur des anti-inflammatoires non stéroïdiens contre la maladie d'Alzheimer [128] mais les essais cliniques publiés sont pour le moment non concluants.

C- Stratégies de prévention

Compte tenu du grand nombre de personnes atteintes de démence, de l'absence de traitement en vue et de l'évolution démographique constante, la prévention de la démence devient une priorité de santé publique. Des études d'observation longitudinales ont fourni des preuves irréfutables de l'existence d'un certain nombre de facteurs de risque modifiables, principalement des facteurs liés au mode de vie, pour guider les efforts de prévention primaire.

Basée sur une stratégie de réduction des risques de démence, le programme de santé publique du cerveau "public brain health agenda" propose les dix actions clés suivantes [129]:

1- Augmenter l'activité physique: Une activité physique régulière et des exercices sont recommandés à tout âge. Un mode de vie actif doit être établi dès le plus jeune âge et être intégré dans la vie quotidienne.

2- Favoriser l'intégration sociale à tout âge: Chez les personnes âgées, la promotion de l'interaction sociale et la réduction de la solitude gagnent en importance, car elles subissent souvent des pertes à plusieurs niveaux (par exemple, lors de la sortie du marché du travail ou du décès d'un proche).

3- Améliorer l'éducation et encourager l'apprentissage tout au long de la vie, de l'école maternelle à la retraite, afin de promouvoir le développement et l'amélioration continue des connaissances et des compétences.

4- Offrir des lieux de travail mentalement stimulants, en augmentant la complexité, la variété et l'autonomie, par l'enrichissement ou l'élargissement des tâches.

5- Favoriser un mode de vie cognitivement actif, tout au long de la vie (par exemple en facilitant la mobilité des personnes âgées afin d'améliorer l'accès aux événements et institutions culturels dans les régions éloignées).

6- Proposer un régime alimentaire sain de type méditerranéen: Un régime alimentaire riche en légumineuses, céréales non raffinées, fruits et légumes avec des graisses insaturées (huile d'olive), une consommation modérée à élevée de poisson, une consommation modérée de produits laitiers (principalement du fromage et du yaourt) et une faible consommation de produits carnés.

7- Réduire la consommation d'alcool.

8- Arrêter de fumer.

9- Prévenir, diagnostiquer et traiter les maladies chroniques "Hypertension artérielle, diabète, dépression, obésité et perte d'audition,..". Sensibiliser la population et les professionnels de la santé de leurs conséquences négatives sur le cerveau.

10- Réduire les médicaments anticholinergiques chez les personnes âgées. Ils doivent être utilisés avec prudence chez les personnes âgées, d'où l'intérêt de sensibiliser la population et les professionnels de la santé aux conséquences négatives de l'usage de ces médicaments sur la santé du cerveau.

Conclusion

Étant donné l'importance des mesures de prévention des démences et du bénéfice potentiel de la réduction de leur risque sur la santé en général et sur la santé du cerveau, même des réductions relativement faibles de l'incidence des démences auraient un impact considérable sur la santé publique. Nombre de ces stratégies réduisent l'incidence des maladies cardiovasculaires et présentent des avantages pour la santé au-delà de la démence.

Nous disposons de campagnes nationales bien établies pour la prévention et le traitement des maladies cardiaques et des accidents vasculaires cérébraux. Nous devons étendre ces campagnes pour

informer le public que cognition et risque de démence sont également sensibles aux effets de nombreux facteurs de risque cardiovasculaires et métaboliques. Le concept selon lequel le cerveau (principalement les

connexions neuronales) continue de croître et de changer même à un âge avancé, est un puissant message de santé publique.

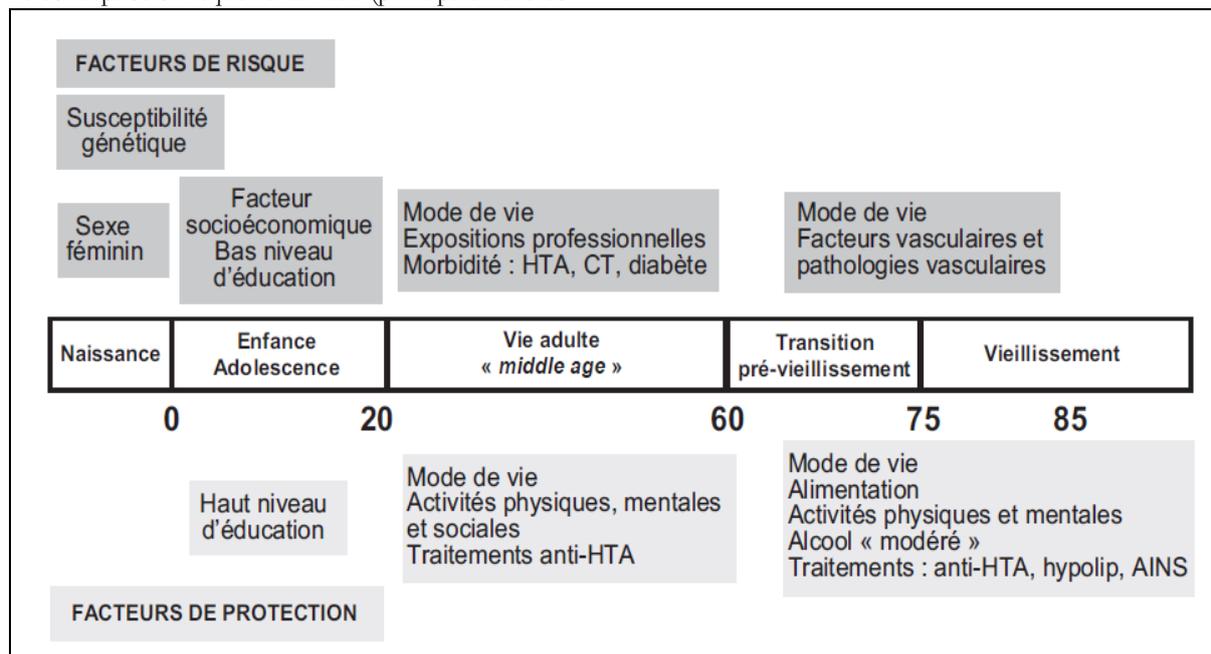


Figure 1 : Schéma étiologique proposé pour la maladie d'Alzheimer [8]
 HTA : hypertension artérielle ; CT : cholestérol total ; hypolip : hypolipidémiant ; AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien

Conflits d'intérêt

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

Références

- [1] Washington, DC. (2013). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: Dsm-5. Edition : 5th edition. *American Psychiatric Publishing, American Psychiatric Association.*
- [2] Petersen ,RC., Smith, GE., Waring SC., et al. (1999). Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*, 56,303-8.
- [3] Bakchine, S., Habert, MO. (2007). Classification of dementias: An overview of the nosological frame. *Médecine Nucléaire* ,31,278-293.
- [4] Prince, M., Jackson, J. (2019). Attitudes à l'égard de la démence. *Rapport Mondial Alzheimer.*
- [5] Belarbi, S. Prévalence des démences du sujet âgé de 60 ans et plus dans la Daira de Sidi M'Hamed, Alger . *Thèse de doctorat en sciences médicales* , Université d'alger1 , présentée et Soutenue publiquement le 11 Janvier 2018.
- [6] Belarbi, S., Tazir, M. (2018). Les démences : Généralités et états des lieux en Algérie. *EL HAKIM, Revue médicale Algérienne*, 9, 49-54.
- [7] Belarbi, S, Ali Pacha. (2018). Facteurs de risque des démences, dans la daira de Sidi M'Hamed, de la Wilaya d'Alger. *Revue neurologique. Santé MAG*, 34-41.
- [8] Fratiglioni, L., Paillard Borg, S., Winblad, B. (2004). An active and socially integrated lifestyle in late life might protect against dementia. *Lancet Neurol*, 3, 343-353.
- [9] Whalley, L.J., Dick, F.D., Mc Neill, G. (2006). A life-course approach to the aetiology of late onset dementias. *Lancet Neurol*, 5, 87-96.
- [10] Fratiglioni, L., Launer, L.J., Andersen, K., Breteler, M.M., Copeland, J.R., Dartigues, J.F., Lobo, A., et al. (2000). Incidence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. *Neurology*, 54,S10-5.
- [11] Lobo, A., et al. (2000). Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population based cohorts. *Neurology*, 54,4-9.
- [12] James, B.D., Schneider, J.A. (2010). Increasing incidence of dementia in the oldest old: evidence and implication. *Alzheimer's Research and Therapy*, 2, 9.
- [13] Zhou, D.F., Wu, C.S., Qi, H., Fan, J.H., Sun, X.D., et al. (2006). Prevalence of dementia in rural China: impact of age, gender and education. *Acta Neurol Scand*, 114, 273-280.
- [14] Hebert, L.E., Scherr, P.A., Mc Cann, J.J., Beckett, L.A., Evans, D.A. (2001). Is the risk of developing

- Alzheimer's disease greater for women than for men?. *Am J Epidemiol*, 153, 132-136.
- [15] Larson, EB., Shadlen, MF., Wang, L., McCormick, WC., Bowen, JD., Teri, L., Kukull, WA. (2004). Survival after initial diagnosis of Alzheimer disease. *Ann Intern Med*, 140, 501-509.
- [16] Edland SD, Rocca W, Petersen RC, et al.(2000) The incidence of Alzheimer's disease does not vary by gender in Rochester, MN. *Neurobiol Aging* 21:5203.
- [17] Letenneur, L., Gilleron, V., Commenges, D., Helmer, C., Orgogozo, JM., Dartigues, JF. (1999). Are sex and educational level independent predictors of dementia and Alzheimer's disease? Incidence data from the PAQUID project. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 66, 177-183.
- [18] Hebert, LE., Scherr, PA., Mc Cann, JJ., Beckett, LA., Evans, DA. (2001). Is the risk of developing Alzheimer's disease greater for women than for men?. *Am J Epidemiol*, 153, 132-6.
- [19] Breitner, JCS., Silverman, J., Mohs, RC., et al.(1988). Familial aggregation in Alzheimer's disease: comparison of risk among relatives of early- and late-onset cases, and among male and female relatives in successive generations. *Neurology*, 38, 207-12.
- [20] Launer, U., Andersen, K., Dewey, ME., et al. (1999). Rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease. Results from EURODEM pooled analyses. *Neurology*, 52,78-84.
- [21] Myers, RH., Schaefer, EJ., Wilson, PW., et al. (1996) Apolipoprotein E epsilon4 association with dementia in a population-based study: the Framingham study. *Neurology*, 46,673-7.
- [22] Lahiri, DK. (2004). Apolipoprotein E as a target for developing new therapeutics for Alzheimer's disease based on studies from protein, RNA, and regulatory region of the gene. *J Mol Neurosci*, 23,225-33.
- [23] Khachaturian, AS., Corcoran, CD., Mayer, LS., et al.(2004). Apolipoprotein E epsilon4 count affects age at onset of Alzheimer disease, but not lifetime susceptibility: the Cache County Study. *Arch Gen Psychiatry*, 61,518-24.
- [24] Frikke-Schmidt, R., Nordestgaard, BG., Thudium, D., MoesGrønholdt, ML., Tybjaerg-Hansen, A. (2001). APOE genotype predicts AD and other dementia but not ischemic cerebrovascular disease. *Neurology*, 56,194-200.
- [25] Hsiung, GY., Sadovnick, AD., Feldman, H. (2004). Apolipoprotein E epsilon4 genotype as a risk factor for cognitive decline and dementia: data from the Canadian Study of Health and Aging. *CMAJ*, 171,863-7.
- [26] Clément, JP.(2007). Facteurs de risque et facteurs protecteurs des démences. *Morphologie*, 91,207-220.
- [27] Ott, A., Breteler, MM., Van Harskamp, F., Claus, JJ., Van der Cammen, TJ., et al.(1995). Prevalence of Alzheimer's disease and vascular dementia: association with education. The Rotterdam study. *BMJ*, 310,970-973
- [28] Roe, CM., Xiong, C., Miller, JP., Morris, J. (2007). Education and Alzheimer disease without dementia support for the cognitive reserve hypothesis. *Neurology*, 68:223-8.
- [29] Valenzuela, MJ., Sachdev, P. (2006) Brain reserve and dementia: a systematic review. *Psychol Med*, 36,441-54.
- [30] Bonaiuto, S., Rocca, WA., Lippi, A, et al. (1995). Education and occupation as risk factors for dementia: a population-based case-control study. *Neuroepidemiology*, 14,101-9.
- [31] Jorm, AF., Rodgers, B., Henderson, AS., et al. (1998). Occupation type as a predictor of cognitive decline and dementia in old age. *Age Ageing*, 27,477-83.
- [32] Helmer, C., Letenneur, L., Rouch, I., et al. (2001). Occupation during life and risk of dementia in French elderly community residents. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 71,303-9.
- [33] Bernhardt, T., Seidler, A., Frolich, L. (2002). The effect of psychosocial factors on risk of dementia. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 70,283-8.
- [34] Hakansson, N., Gustavsson, P., Johansen, C., Floderus, B. (2003). Neurodegenerative diseases in welders and other workers exposed to high levels of magnetic fields. *Epidemiology*, 14,420-426.
- [35] Nilson, LN., Sallsten, G., Hagberg, S., Backman, L., Barregard, L. (2002). Influence of solvent exposure and aging on cognitive functioning: an 18 year follow up of formerly exposed floor layers and their controls. *Occup Environ Medicine*, 59,49-57.
- [36] Baldi, I., Lebailly, P., Mohammed-Brahim, B., Letenneur, L., Dartigues, JF., Brochard, P. (2003). Neurodegenerative diseases and exposure to pesticides in the elderly. *Am J Epidemiol*, 157, 409-414.
- [37] Gauthier, E., Fortier, I., Courchesne, F., Pepin, P., Mortimer, J., Gauvreau, D.(2001). Environmental pesticide exposure as a risk factor for Alzheimer's disease: a case-control study. *Environ Res*, 86,37-45.
- [38] Fratiglioni, L., Wang, HX., Ericsson, K., et al. (2000). Influence of social network on occurrence of dementia: a community-based longitudinal study. *Lancet*, 355,1315-9.
- [39] Bernhardt, T., Seidler, A., Frolich, L. (2002). The effect of psychosocial factors on risk of dementia. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 70,283-8.
- [40] Van Gelder, BM., Tijhuis, M., Kalmijn, S., Giampoli, S., Nissinen, A., Kromhout, D. (2006). Marital status and living situation during a 5-year period are associated with a subsequent 10-year cognitive decline in older men: the FINE study. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*, 61,213-9.
- [41] Merchant, C., Tang, MX., Albert, S., Manly, J., Stern, Y., Mayeux, R. (1999). The influence of smoking on the risk of Alzheimer's disease. *Neurology*, 52,1408-12.
- [42] Tyas, SL., White, LR., Petrovitch, H., Webster Ross, G., Foley, DJ., Heimovitz HK et al. (2003)

- Mid-life smoking and late-life dementia: the Honolulu-Asia Aging Study. *Neurobiol Aging* 24: 589-96.
- [43] Schwarzwinger, M., Pollock, BG., Hasan, OSM., et al. (2018) Contribution of alcohol use disorders to the burden of dementia in France 2008-13: a nationwide retrospective cohort study. *The Lancet Public health*, 3, e124-e132.
- [44] Letenneur, L., Larrieu, S., Barberger-Gateau, P. (2004). Alcohol and tobacco consumption as risk factors of dementia: a review of epidemiological studies. *Biomed Pharmacother*, 58, 95-99.
- [45] Savaskan, E., Olivieri, G., Meier, F., Seifritz, E., Wirz-Justice, A., Muller-Spahn, F. (2003). Red wine ingredient resveratrol protects from beta-amyloid neurotoxicity. *Gerontology*, 49, 380-383.
- [46] Vogel, T., Benetos, A., Verreault, R., Kaltenbach, G., Kiesmann, M., Berthel, M. (2006). Facteurs de risque de la maladie d'Alzheimer: vers une prévention?. *Presse Med*, 35, 1309-16.
- [47] Petrovitch, H., White, LR., Izmirlian, G., Ross, GW., Havlik, RJ, et coll. (2000). Midlife blood pressure and neuritic plaques, neurofibrillary tangles, and brain weight at death: the HAAS. *Neurobiol Aging*, 21, 57-62.
- [48] Takeda, S., Rakugi, H., Morishita, R. (2020) .Roles of vascular risk factors in the pathogenesis of dementia. *Hypertens Res*, 43, 162-167.
- [49] Tian, M., Lin, X., Wu, L., Lu, J., Zhang, Y., Shi, J. (2019). Angiotensin II triggers autophagy and apoptosis in PC12 cell line: an in vitro Alzheimer's disease model. *Brain Res*, 1718, 46-52.
- [50] Qiu, C., Winblad, B., Fratiglioni, L. (2005). The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. *Lancet Neurol*, 4, 487-499.
- [51] Verghese, J., Lipton, RB., Hall, CB., Kuslansky, G., Katz, MJ. (2003). Low blood pressure and the risk of dementia in very old individuals. *Neurology*, 61, 1667-1672.
- [52] Qiu, C., Winblad, B., Viitanen, M., Fratiglioni, L. (2003b). Pulse pressure and risk of Alzheimer disease in persons aged 75 years and older: a community-based, longitudinal study. *Stroke*, 34, 594-599.
- [53] Qiu, C., Von Strauss, E., Winblad, B., Fratiglioni, L. (2004). Decline in blood pressure over time and risk of dementia: a longitudinal study from the Kungsholmen project. *Stroke*, 35, 1810-1815.
- [54] Khachaturian, AS., Zandi, PP., Lyketsos, CG., et al. (2006). Antihypertensive medication use and incident Alzheimer disease: the Cache County Study. *Arch Neurol*, 63, 686-92.
- [55] Hanon, O., Forette, F. (2004). Prevention of dementia: lessons from SYST-EUR and PROGRESS. *J Neurol Sci*, 226, 71-4.
- [56] Forette, F., Seux, ML., Staessen, JA., et al. (2002). The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. *Arch Intern Med*, 162, 2046-52.
- [57] Crane, PK., Walker, R., Hubbard, RA., et al. (2013) .Glucose levels and risk of dementia. *N Engl J Med*, 369, 540-8.
- [58] Pernot, B., Beaufils, E., Hommet, C., Constans, T., Mondon, K. (2015). Diabète de type 2 et troubles cognitifs : une revue de littérature. *NPG Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie*.
- [59] Cheng, G., Huang, C., Deng, H., et al. (2012). Diabetes as a risk factor for dementia and mild cognitive impairment: a meta-analysis of longitudinal studies. *Intern Med J*, 42, 484-91.
- [60] Jayaraman, A., Pike, CJ. (2014). Alzheimer's disease and type 2 diabetes: multiple mechanisms contribute to interactions. *Curr Diab Rep*, 14, 476.
- [61] Suzanne, M., Wands, JR. (2008). Alzheimer's disease is type 3 diabetes-evidence reviewed. *J Diabetes Sci Technol*, 2, 1101-13.
- [62] El Khoury, NB., Gratuze, M., Papon, MA., et al. (2014). Insulin dysfunction and tau pathology. *Front Cell Neurosci*, 8, 1-18.
- [63] Sambamurti, K., Granholm, AC., Kindy, MS., Bhat, NR., Greig, NH., et coll. (2004) . Cholesterol and Alzheimer's disease: clinical and experimental models suggest interactions of different genetic, dietary and environmental risk factors. *Curr Drug Targets*, 5, 517-528.
- [64] Shobab, LA., Hsiung, GY., Feldman, HH. (2005). Cholesterol in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*, 4, 841-852.
- [65] Dufouil, C., Richard, F., Fievet, N., et al. (2005). APOE genotype, cholesterol level, lipid-lowering treatment, and dementia: the Three-City Study. *Neurology*, 64, 1531-8.
- [66] Bonarek, M., Barberger-Gateau, P., Letenneur, L., et al. (2000). Relationships between cholesterol, apolipoprotein E polymorphism and dementia: a cross-sectional analysis from the Paquid study. *Neuroepidemiology*, 19, 141-8.
- [67] Mielke, MM., Zandi, PP., Shao, H., Waern, M., Östling, S., Guo, X., Björkelund, C., et al. (2010) The 32-year relationship between cholesterol and dementia from midlife to late life. *Neurology*, 75, 1888-1895.
- [68] Hall, K., Murrell, J., Ogunniyi, A., et al. (2006). Cholesterol, APOE genotype, and Alzheimer disease -An epidemiological study of Nigerian Yoruba. *Neurology*, 66, 2237.
- [69] Dufouil, C., Richard, F., Fievet, N., et al. (2005) .APOE genotype, cholesterol level, lipid-lowering treatment, and dementia: the Three-City Study. *Neurology* 64:1531-8.
- [70] Scott, HD., Laake, K. (2001). Statins for the prevention of Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 4.
- [71] De La Torre, JC. (2006) .How do heart disease and stroke become risk factors for Alzheimer's disease? *Neurol Res*, 28, 637-644.
- [72] Polidori, MC., Marvardi, M., Cherubini, A., Senin, U., Mecocci, P. (2001). Heart disease and vascular risk factors in the cognitively impaired elderly: implications for Alzheimer's dementia. *Aging (Milano)*, 13, 231-239.

- [73] Polidori, MC., Mariani, E., Mecocci, P., Nelles, G. (2006). Congestive heart failure and Alzheimer's disease. *Neurol Res*, 28,588-594.
- [74] Beeri, MS., Rapp, M., Silverman, JM., Schmeidler, J., Grossman, HT., et al. (2006). Coronary artery disease is associated with Alzheimer disease neuropathology in APOE4 carriers. *Neurology*, 66,1399-1404.
- [75] Fayosse, A., Nguyen, DP., Dugravot, A., Dumurgier, J., Tabak, AG., Kivimäki, M., Sabia, S., Singh-Manoux, A.. (2020). Risk prediction models for dementia: role of age and cardiometabolic risk factors. *BMC Med*,18, 107.
- [76] Leszek, J., Mikhaylenko, EV., Belousov, DM., Koutsouraki, E., Szczechowiak, K., Kobusiak-Prokopowicz, M., Mysiak, A., et al. (2021). The Links between Cardiovascular Diseases and Alzheimer's Disease. *Curr Neuropharmacol*, 19, 152-169.
- [77] Kowalski, K.; Mulak, A. (2019). Brain-gut-microbiota axis in alzheimer's disease. *J. Neurogastroenterol. Motil.*, 25, 48-60.
- [78] Lukiw, WJ. (2020). Gastrointestinal (GI) Tract microbiome-derived neurotoxins- potent neuro-inflammatory signals from the gi tract *via* the systemic circulation into the brain. *Front. Cell. Infect. Microbiol.*,10 -22.
- [79] Ide, M., Harris, M., Stevens, A., Sussams, R., Hopkins, V., Culliford, D., Fuller, J., et al. (2016). Periodontitis and cognitive decline in Alzheimer's Disease. *PLoS One*, 11, e0151081.
- [80] Singhrao, S.K., Olsen, I. (2019). Assessing the role of *Porphyromonas gingivalis* in periodontitis to determine a causative relationship with Alzheimer's disease. *J. Oral Microbiol.*, 11,1563405.
- [81] Stewart, R., Masaki, K., Xue, QL., Peila, R., Petrovitch, H., et al. (2005). A 32-year prospective study of change in body weight and incident dementia : the Honolulu-Asia Aging Study. *Arch Neurol*, 62,55-60.
- [82] Buchman, AS., Wilson, RS., Bienias, JL., Shahr, C., Evans, DA., Bennett, DA. (2005). Change in body mass index and risk of incident Alzheimer's disease. *Neurology*, 65,892-897.
- [83] Whitmer, RA., Gunderson, EP., Barrett-Connor, E., Quesenberry, CP Jr., Yaffe, K. (2005). Obesity in middle age and future risk of dementia: a 27 year longitudinal population based study. *BMJ*, 330,1360.
- [84] Gustafson, D., Lissner, L., Bengtsson, C., Bjorklund, C., Skoog, I. (2004). A 24-year followup of body mass index and cerebral atrophy. *Neurology*, 63,1876-1881.
- [85] Crystal, HA., Ortof, E., Frishman, WH., Gruber, A., Hershman, D., Aronson, M. (1994) Serum vitamin B12 levels and incidence of dementia in a healthy elderly population: a report from the Bronx Longitudinal Aging Study. *J Am Geriatr Soc*, 42:,933-6.
- [86] Wang, HX., Wahlin, A., Basun, H., Fastbom, J., Winblad, B., Fratiglioni, L. (2001). Vitamin B(12) and folate in relation to the development of Alzheimer's disease. *Neurology*, 56,1188-94.
- [87] Kruman, II., Kumaravel, TS., Lohani, A., Pedersen, WA., Cutler, RG., et al.(2002). Folic acid deficiency and homocysteine impair DNA repair in hippocampal neurons and sensitize them to amyloid toxicity in experimental models of Alzheimer's disease. *J Neurosci*, 22,1752-1762.
- [88] Seshadri, S., Beiser, A., Selhub, J., Jacques, PF., Rosenberg, IH., D'Agostino, Rb., et al. (2002). Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N Engl J Med*, 346,476-83.
- [89] Durga, J., Van Boxtel, MP., Schouten, EG., Kok, FJ., Jolles, J., et al. (2006). Effect of 3 year folic acid supplementation on cognitive function in older adults: a randomized, double blind, controlled trial. *J Nutr Health Aging*, 10, 208.
- [90] Eussen, S., DE Groot, LC., Joosten, E., Bloo, R., Clarke, R., et al. (2006). Effect of oral vitamin B12 with or without folic acid on cognitive function in older people with mild vitamin B12 deficiency: a randomized, placebo-controlled trial. *J Nutr Health Aging*, 10, 208.
- [91] Gatz, JL., Tyas, SL., ST John, P., Montgomery, P. (2005). Do depressive symptoms predict Alzheimer's disease and dementia?. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 60,744-747.
- [92] Andersen, K., Lolk, A., Kragh-Sorensen, P., Petersen, NE., Green, A. (2005). Depression and the risk of Alzheimer disease. *Epidemiology*, 16, 233-238.
- [93] Ownby, RL., Crocco, E., Acevedo, A., John, V., Loewenstein .D. (2006) Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, meta-analysis, and meta regression analysis. *Arch Gen Psychiatry*, 63,530-538.
- [94] Fann, JR., Ribe, AR., Pedersen, HS., et al. (2018). Long-term risk of dementia among people with traumatic brain injury in Denmark: a population-based observational cohort study. *The Lancet Psychiatry*, 5,424-431.
- [95] Sundstrom, A., Nilsson, LG., Cruets, M., Adolfsson, R., Van Broeckhoven, C., Nyberg, L. (2007). Increased risk of dementia following mild head injury for carriers but not for non-carriers of the APOE epsilon4 allele. *Int Psychogeriatr*, 19,159-65.
- [96] Nadhimi, Y., Llano, DA. (2021). Does hearing loss lead to dementia? A review of the literature. *Hearing Research*. 15;402:108038.
- [97] Qian, H. Xiaohua, C. Tang, W., Liyuan, L., Xiaofan, F. (2019). Risk of Dementia in Long-Term Benzodiazepine Users: Evidence from a Meta-analysis of Observational Studies. *J Clin Neurol*, 15; 9-19.
- [98] Coupland, Carol AC., Hill, T., Dening, T., Morriss, R., Moore, M., Hippisley-Cox, J. (2019). Anticholinergic Drug Exposure and the Risk of Dementia A Nested Case-Control Study. *JAMA Internal Medicine*, 179, 1084-1093.

- [99] Rondeau, V. (2002). A review of epidemiologic studies on aluminum and silica in relation to Alzheimer's disease and associated disorders. *Rev Environ Health*, 17,107-121.
- [100] Peters, R., Ee, N., Peters, J., et al. (2019). Air Pollution and Dementia: A Systematic Review. *Journal of Alzheimer's disease*: JAD, 70, S145-S163.
- [101] Mori, E., Hirono, N., Yamashita, H., et al. (1997). Premorbid brain size as a determinant of reserve capacity against intellectual decline in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*, 154,18-24.
- [102] Schofield, PW., Mosesson, RE., Stern, Y., et al. (1995). The age at onset of Alzheimer's disease and an intracranial area measurement; a relationship. *Arch Neurol*, 52,95-8.
- [103] Bellou, V., Belbasis, L., Tzoulaki, I., Middleton, LT., Ioannidis, JPA., Evangelou, E. (2017). Systematic evaluation of the associations between environmental risk factors and dementia: An umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Alzheimers Dement*. 13,406-418.
- [104] Scarmeas, N., Levy, G., Tang, MX., Manly, J., Stern, Y. (2001). Influence of leisure activity on the incidence of Alzheimer's disease. *Neurology*, 57,2236-42.
- [105] Crowe, M., Andel, R., Pedersen, NL., Johansson, B., Gatz, M. (2003). 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*, 58,249-55.
- [106] Fabrigoule, C., Letenneur, L., Dartigues, JF., et al. (1995). Social and leisure activities and risk of dementia: a prospective longitudinal study. *J Am Geriatr Soc*, 43,485-90.
- [107] Verghese, J., Lipton, RB., Katz, MJ., et al. (2003). Leisure activities and the risk of dementia in the elderly. *N Engl J Med*, 348,2508-16.
- [108] Fritsch, T., Smyth, KA., Debanne, SM., Petot, GJ., Friedland, RP. (2005). Participation in novelty-seeking leisure activities and Alzheimer's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 18,134-41.
- [109] Lindstrom, HA., Fritsch, T., Petot, G., et al. (2005). The relationships between television viewing in midlife and the development of Alzheimer's disease in a case-control study. *Brain Cogn*, 58,157-65.
- [110] Lytle, ME., Vander Bilt, J., Pandav, RS., Dodge, HH., Ganguli, M. (2004). Exercise level and cognitive decline: the MoVIES project. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 18,57-64.
- [111] Larson, EB., Wang, LI., Bowen J, Mc Cormick, WC., Teri, L., Crane, P., Kukull, W. (2006). Exercise is associated with reduced risk for incident dementia among persons 65 years of age and older. *Ann Intern Med*, 144,73-81
- [112] Podewils, LJ., Guallar, E., Kuller, LH., et al. (2005). Physical activity, APOE genotype, and dementia risk: findings from the Cardiovascular Health Cognition Study. *Am J Epidemiol*, 161,639-51.
- [113] Rovio, S., Kareholt, L., Helkala, EL., et al. (2005). Leisure-time physical activity at midlife and the risk of dementia and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*, 4,705-11.
- [114] Floyd, RA., Hensley, K. (2002). Oxidative stress in brain aging. Implications for therapeutics of neurodegenerative diseases. *Neurobiology of Aging*, 23,795-807.
- [115] Berr, C., Richard, MJ., Gourlet, V., Garrel, C., Favier, A. (2004). Enzymatic antioxidant balance and cognitive decline in aging--the EVA study. *Eur J Epidemiol*, 19,133-138.
- [116] Yehuda, S., Rabinovitz, S., Mostofsky, DI. (1999). Essential fatty acids are mediators of brain biochemistry and cognitive functions. *Journal of Neuroscience Research*, 56,565-570.
- [117] He, K., Song, Y., Davi, ML., Liu, K., Van Horn, L., Dyer, AR., et al. (2004). Fish consumption and incidence of stroke: a meta-analysis of cohort studies. *Stroke*, 35,1538-42.
- [118] Sodeberg, M., Edlund, C., Kristensson, K., Dallner, G. (1991). Fatty acid composition of brain phospholipids in aging and in Alzheimer's disease. *Lipids*, 26,421-5.
- [119] Akiyama, H., Barger, S., Barnum, S., Bradt, B., Bauer, J., Cole, GM., et al. (2000). Inflammation and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 21: 383-421.
- [120] Engelhart, MJ., Geerlings, MI., Ruitenberg, A., Van Swieten, JC., Hofman, A., et al. (2002a). Diet and risk of dementia: Does fat matter? The Rotterdam Study. *Neurology*, 59, 1915-1921.
- [121] Heude, B., Ducimetiere, P., Berr, C. (2003). Cognitive decline and fatty acid composition of erythrocyte membranes--The EVA Study. *Am J Clin Nutr*, 77, 803-808.
- [122] Scarmeas, N., Stern, Y., Tang, MX., Mayeux, R., Luchsinger, JA. (2006). Mediterranean diet and risk for Alzheimer's disease. *Ann Neurol*, 59, 912-921.
- [123] Kawas, C., Resnick, S., Morrison, A., et al. (1997). A prospective study of estrogen replacement therapy and the risk of developing Alzheimer's disease: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Neurology*, 48,1517-21.
- [124] Shumaker, SA., Legault, C., Rapp, SR., et al. (2003). Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomised controlled trial. *JAMA*, 289,2651-62.
- [125] Colucci, M., Cammarata, S., Assini, A., et al. (2006). The number of pregnancies is a risk factor for Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*, 13,1374-7.
- [126] Yaffe, K., Barnes, D., Lindquist, K., et al. (2007). Endogenous sex hormone levels and risk of cognitive decline in an older biracial cohort. *Neurobiol Aging*, 28:171-8.
- [127] Eikelenboom, P., Van Gool, WA. (2004). Neuroinflammatory perspectives on the two faces of Alzheimer's disease. *J Neural Transm*, 111,281-294.

[128] Lindsay, J., Laurin, D., Verreault, R., Hebert, R., Helliwell, B., et al.(2002). Risk factors for Alzheimer's disease: a prospective analysis from the Canadian Study of Health and Aging. *Am J Epidemiol*, 156,445-453.

[129] Hussenoeder, FS., Riedel-Heller, SG. (2018). Primary prevention of dementia: from modifiable risk factors to a public brain health agenda?. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 53, 1289-1301.