



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2018

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Synthèse des revues de littérature sur les facteurs associés à la maladie
d'Alzheimer**

Présentée et soutenue publiquement le 06 juin 2018 à 18 heures
Au Pôle Formation
Par Vincent RIVAS

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Régis BORDET

Assesseurs :

**Monsieur le Professeur François PUISIEUX
Madame le Docteur Sophie GAUTIER**

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur Michaël ROCHOY

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

ABCA	ATP-Binding Cassette, sub-family A
ACT	Alpha1 Antichymotrypsine
ADO	Antidiabétique oraux
Anti HTA	Traitement anti-hypertenseur
APOE	Apolipoproteine E
ARA2	Antagoniste de l'Angiotensine 2
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
CHAT	Cholineacétyl Transférase
DV	Démence vasculaire
HHV6	Herpesvirus Humain de type 6
HR	Hazard Ratio
HSV1	Herpès Simplex Virus 1
HTA	Hypertension Artérielle
IC₉₅	Intervalle de confiance à 95%
IEC	Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
IMC	Indice de Masse Corporelle
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
MA	Maladie d'Alzheimer
MAAD	Maladie d'Alzheimer et autre démence
MMSE	Mini Mental State Examination
MTHFR	Méthylène-tétrahydrofolate réductase
NINCDS-ADRDA	National Institute of Neurological and Communicative Diseases and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders

	Association
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OR	Odds Ratio
PC	Perte de connaissance
PS1	Préséniline 1
PTGS2	Prostaglandine-endoperoxide synthase 2
RCT	Essai randomisé contrôlé
RR	Risque Relatif
SAS	Syndrome d'Apnée du Sommeil
TA	Tension Artérielle
TC	Traumatisme crânien
TOMM40	Translocase of outer mitochondrial membrane 40
TREM2	Triggering receptor expressed on myeloid cells 2
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor

Table des matières

Résumé	1
Introduction.....	2
Matériels et méthodes.....	4
Résultats	6
Discussion	26
Conclusion	38
Références bibliographiques	39
Annexes	48

RESUME

Introduction : La maladie d'Alzheimer représente 70 % des démences en France et dans le monde. Au niveau mondial, le nombre de patients atteints de démence devrait atteindre 115 millions en 2050 ; la prise en charge des facteurs de risque est une piste importante pour diminuer ce nombre. L'objectif de travail est de faire une synthèse des revues de littérature et méta-analyses traitant des facteurs de risque associés à la maladie d'Alzheimer.

Matériel et méthode : Cette revue de littérature a été effectuée sur PubMed avec l'équation « "Alzheimer disease"[MeSH] AND "risk factor"[All Fields] AND (Meta-Analysis[ptyp] OR Review[ptyp]) ». Par la suite, une recherche supplémentaire a été effectuée sur le site UpToDate[®], puis sur le moteur de recherche français de Littérature Scientifique en Santé (LiSSa).

Résultats : Quatre-vingt-onze revues et méta-analyses ont été incluses. Le tabagisme, le diabète, l'hypertension artérielle, l'hyperhomocystéinémie, l'obésité, l'hypercholestérolémie, l'inactivité physique, la dépression, le déficit auditif, les traumatismes crâniens, l'insuffisance cardiaque, le tremblement essentiel, les accidents hémorragiques et ischémiques, le syndrome d'apnée du sommeil, l'exposition professionnelle aux champs magnétiques ou encore l'allèle $\epsilon 4$ de l'apolipoprotéine E semblaient associés à un risque augmenté de maladie d'Alzheimer. A l'inverse, certains antidiabétiques oraux, l'éducation et l'activité intellectuelle, un régime alimentaire de type méditerranéen ou « HDI », la consommation d'acides gras insaturés $\omega 3$ semblaient avoir un effet.

Conclusion : Il existe une grande variété de facteurs qui semblent plus ou moins associés au risque de maladie d'Alzheimer. Pour la médecine générale, l'étude de ces facteurs de risque ou protecteurs pourrait permettre un dépistage de la maladie d'Alzheimer à un stade encore précoce. Il serait intéressant également d'étudier la modification de ces facteurs et l'impact sur l'incidence de la maladie d'Alzheimer et de la démence.

INTRODUCTION

La maladie d'Alzheimer (MA) est une pathologie neurodégénérative du système nerveux central. Elle se traduit par une altération progressive et irréversible des facultés cognitives (mémoire, praxies, langage, fonctions exécutives, orientation temporo-spatiale). Cette dégénérescence provoque des troubles du comportements, et une perte d'autonomie de plus en plus importante pour les personnes qui en souffrent (1).

Le diagnostic positif est anatomopathologique. Cliniquement, il existe des outils de dépistage tels que le CODEX, des échelles d'évaluation standardisées telles que le Mini Mental State Examination (MMSE) ou le Montreal Cognitive Assessment (MoCA) permettant d'effectuer un suivi comparatif et de remarquer un déclin progressif des fonctions cognitives (2). Des critères diagnostiques plus précis sont définis par le Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) ainsi que le National Institute of Neurological and Communicative Diseases and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) (Annexes 1 à 4). Secondairement, le diagnostic peut être renforcé par des examens paracliniques, non indispensables (IRM, ponction lombaire, évaluation par TEP de la densité des plaques séniles par NEURACEQ®) (3)(4).

La MA représente 70 % des causes de démences en France et dans le monde (1). Par ailleurs, devant l'augmentation de l'espérance de vie et de la population mondiale, le nombre de personnes démentes pourrait doubler tous les 20 ans (5) pour atteindre 115 millions de patients atteints en 2050 (6).

En France, le nombre de personnes atteintes de démence en 2030 pourrait atteindre 1 750 000 (7) contre une évaluation à environ 770 000 personnes de plus de 40 ans prises en charge pour une « Maladie d'Alzheimer ou autre démence » (MAAD) actuellement (1). Les Hauts-de-France représentent la région la plus concernée par la survenue de MAAD en France métropolitaine avec un taux de MAAD à 25,6 cas pour 1 000 habitants (1).

Malheureusement, aucun traitement curatif de la maladie d'Alzheimer n'est disponible à ce jour. La prise en charge consiste essentiellement en 2018 en des méthodes non médicamenteuses, la prise en charge symptomatique et éventuellement un traitement visant à pallier autant que possible à la perte neuronale induite par la pathologie. Une partie importante de la prise en charge revient actuellement à prévenir l'apparition de la maladie d'Alzheimer.

De nombreux articles et revues de littératures sont publiés sur ce sujet. En janvier 2018, 80 552 articles sont recensés sur le sujet sur le moteur de recherche PubMed dont 16 529 revues de littérature (mot-clé MeSH « alzheimer disease »). Devant le grand nombre d'articles, ces revues de littérature sont centrées sur des classes de facteurs de risque (génétique, environnementaux, infectieux, etc.).

Le but de ce travail de thèse est de faire un état des connaissances concernant les facteurs associés à la maladie d'Alzheimer, afin de fournir une synthèse récente des revues de littérature existantes sur le sujet.

MATERIELS ET METHODES

Cette revue de littérature a été effectuée à l'aide du moteur de recherche PubMed (base MEDLINE), avec l'équation : « « Alzheimer disease »[MeSH] AND « risk factor »[All Fields] AND (Meta-Analysis[ptyp] OR Review[ptyp]) ». La recherche a été effectuée en février 2017 et contrôlée en novembre 2017.

Les critères d'inclusion étaient :

- Revue de littérature ou méta-analyse d'articles épidémiologiques

Il n'y avait pas de limite dans le temps des revues et méta-analyses incluses.

Les critères d'exclusion étaient :

- Revues de littérature descriptives
- Revues de littérature ne détaillant pas les populations étudiées
- Revues de littérature physiopathologiques
- Etudes de modèles animaux
- Articles non accessibles en intégralité
- Articles en une autre langue que le français ou l'anglais

Une recherche supplémentaire a été effectuée sur le site UpToDate[®]. Les revues de littérature citées, non retrouvées via la requête sur PubMed, ont été ajoutées.

Une seconde recherche supplémentaire a été effectuée sur le moteur de recherche français de Littérature Scientifique en Santé (LiSSa) afin de rechercher d'autres facteurs de risque passés inaperçus lors des recherches initiales, via des revues de littérature publiées dans des revues non indexées sur MEDLINE.

Le but de ce travail étant de fournir une synthèse actualisée des revues de littérature, il a été extrait en grande partie les résultats principaux et/ou pertinents des études. Ces données ont été collectées dans un tableau selon les colonnes :

- Facteur associé
- Titre de l'étude
- Auteurs
- Revue
- Année
- Type et nombre d'études incluses
- Année d'inclusion
- Nombre de patients
- Principaux résultats

RESULTATS

L'équation de recherche « « Alzheimer disease »[MeSH] AND « risk factor »[All Fields] AND (Meta-Analysis[ptyp] OR Review[ptyp]) » a obtenu 668 résultats sur le moteur de recherche PubMed ; 91 ont été inclus dans la revue (figure 1).

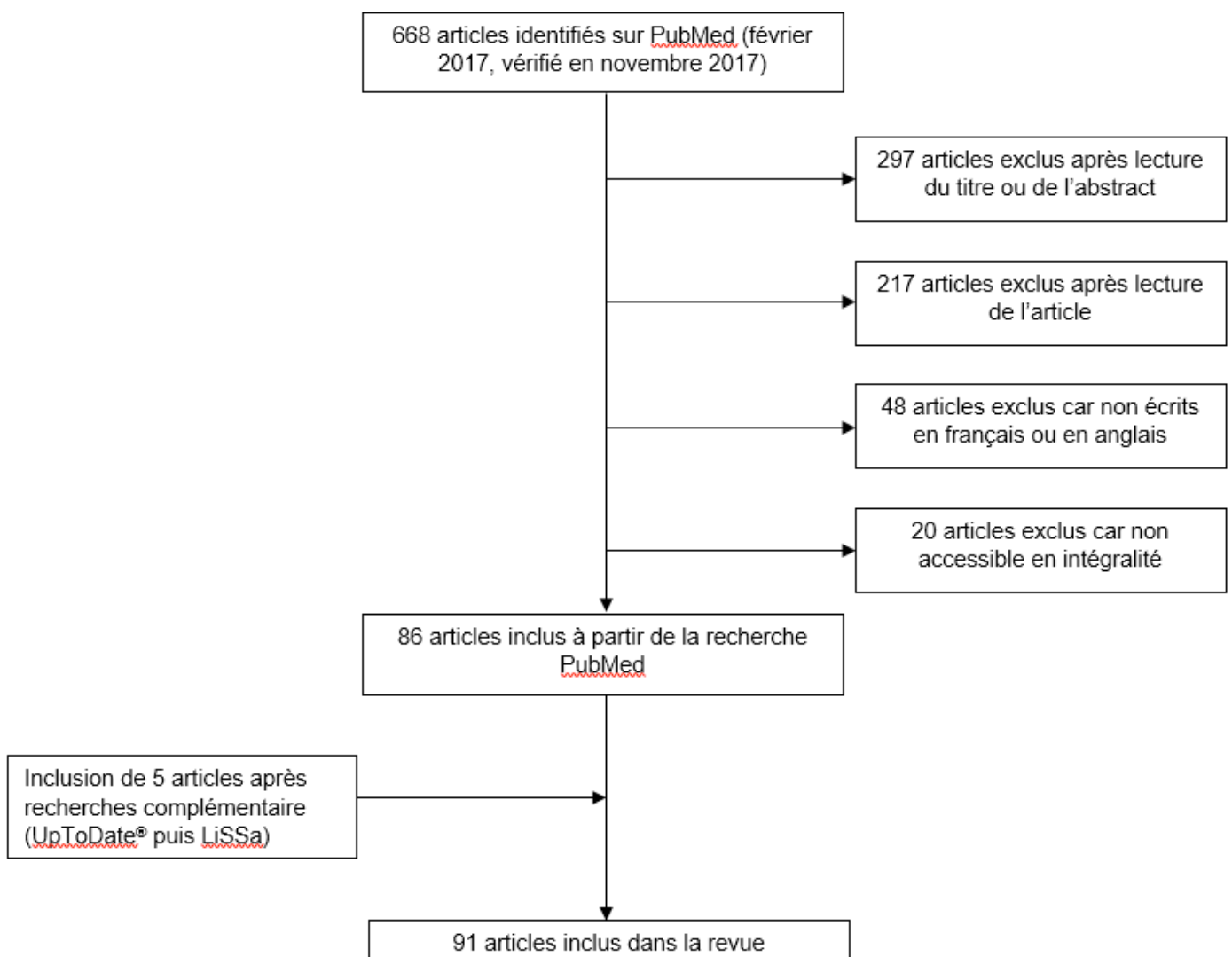


Figure 1 : Diagramme de flux de la synthèse des revues de littérature

Nous détaillerons ici les facteurs identifiés dans cette revue, classés en différentes catégories :

- Facteurs de risque cardio-vasculaire
- Environnementaux
- Génétiques
- Antécédents médicaux
- Médicamenteux
- Régimes alimentaires et suppléments

Les résultats ont également été synthétisés dans les **tableaux 1 et 2**. L'ensemble des articles inclus a été détaillé dans un tableau récapitulatif (Annexe 5).

Tableau 1 : Synthèse des facteurs non génétiques modifiant ou ne modifiant pas le risque de démence d'Alzheimer dans les revues de littérature incluses

Majore le risque	Facteurs non associé	Minore le risque
Cardiovasculaires		
HTA		
Diabète		
Tabagisme		
Sédentarité		Activité physique
IMC > 30 ou < 18,5		
Hypercholestérolémie « à mi-vie »		
Hyperhomocystéinémie		
	Consommation d'alcool	
Antécédents médicaux		
Dépression		
Déficit auditif lié à l'âge		
Traumatisme crânien		
Insuffisance cardiaque		
Tremblement essentiel		
Accident hémorragique ou ischémique		
Syndrome d'Apnées du Sommeil		
	↓ Testostéronémie	
↓ Manganèse plasmatique		
	↓ Vitamine D plasmatique	
Médicamenteux		
	Diurétiques	Inhibiteurs calciques
	ARA-2	
	IEC	
	Statines	
		Metformine + Sulfamides hypoglycémiantes
	Anesthésie générale	
Environnementaux		
Faible niveau éducatif (< 8 ans)		Haut niveau éducatif (> 8 ans)
	Infection <i>H.pylori</i>	
	Infection <i>HSV1</i>	
	Infection <i>HHV6</i>	
Infection <i>C.pneumoniae</i>		
	Exposition à l'aluminium (eau, médicaments)	
Exposition professionnelle aux champs magnétiques		
Régimes et suppléments		
		Régime méditerranéen
		HDI
		↑ Acide gras insaturés ω3
	Supplémentation en Vitamine E	Régime riche en vitamine E
		↑ Folates (B9)
	Supplémentation en Zinc	
	Caféine	

Tableau 2 : Synthèse des facteurs génétiques modifiant ou ne modifiant pas le risque de démence d'Alzheimer dans les revues de littérature incluses

Majoré le risque	Facteurs non associés	Minore le risque
Génétiques		
ApoE 4		ApoE 3
	Préséniline 1 (génotype 2/2)	
ABCA 1 : rs2422493	rs1800977 rs2066718 rs2066718 rs2230806 rs4149313 rs2230808	
ABCA 7 : rs3764605		
PTGS2 :		rs20417
CHAT : Allèle A rs3810950 (G/A) Allèle G rs868750 (G/A)	rs1880676 rs2177369 (G/A)	Allèle G rs3810950 (G/A)
TOMM40 : Allèle A rs2075650		Allèle A rs157580
TREM2 : rs75932628 rs143332484 rs104894002		
ECA :		Allèle D homozygote insertion/délétion intron 16 ECA
Gène de dégradation de l'insuline : rs4646953, modèle homozygote	rs2251101 rs1544210	
MTHFR : Allèle T, C677T		
CD33 :		Allèle A rs3865444
ESR1 : rs223493 (pop. caucasienne)	rs223493	
VEGF :	2578 C/A 1154 G/A	
ACT :	17 A/T	
HFE : C282Y H63D		
CYP46A1 :	polymorphisme intron 2-T/C	
IL6 :	174 G/C	
IL1 : Allèle T 889C/T		
IL10 : Allèle A 108G/A		
NOS3 :	G894T	
CSTD :	224C/T exon 2	
PNRP : Allèle M M129V		
BACE1 :	rs638405	

1/ Facteurs de risque cardio-vasculaires

Hypertension artérielle (HTA) :

Cinq revues de littérature étudient la relation entre HTA et MA ou démence.

Trois établissent un lien plus ou moins fort entre une HTA à différents stades de la vie et un risque augmenté de MA (8)(9)(10).

Barnes et Yaffe lient HTA « à mi-vie » et risque augmenté de MA, dans leur étude de 2011 (9). Leur méta-analyse estime un Odd Ratio (OR) entre HTA « à mi-vie » et MA à 1,61 (intervalle de confiance à 95 % : IC₉₅ [1,16 – 2,24]). L'HTA « late-life » n'est pas associée à un risque augmenté de MA dans 8 des 13 études incluses.

Nagai et al. en 2010 établissent un lien entre HTA et démence (pas seulement MA) après analyse de 7 études épidémiologiques de cohorte prospective. Ce lien est retrouvé dans 6 des 7 études incluses (8).

Dans cette même étude, les auteurs étudient également le lien entre HTA et troubles cognitifs de façon générale (démence ou non), et rapportent que 9 des 11 études incluses (prospectives ou rétrospectives) associent HTA et majoration de troubles cognitifs.

Dans la revue de Cowppli-Bony en 2006, une seule des 4 études épidémiologiques longitudinales associe TA systolique supérieure à 180 mmHg et risque accru de MA (10).

Deux autres revues de littérature n'établissent pas d'association entre HTA et MA : celle de Tolppanen et al. (11) et celle de Nagai et al. en 2015 (12). La dernière conclue néanmoins que les patients avec le plus haut coefficient de variation de TA sont significativement associés à un risque majoré de trouble cognitif ou de démence.

Enfin, à l'inverse, la revue menée par Cowppli-Bony en 2006 conclut à un lien entre TA diastolique basse (entre 65 et 80 mmHg) et augmentation du risque de MA (10). Notre recherche n'a pas trouvé d'autre revue de littérature associant hypotension artérielle et MA.

Diabète :

Cinq revues de littérature associent diabète de type 2 et risque accru de

MA.

En 2006, Cowppli-Bony et al. rapportent que 7 des 11 études épidémiologiques longitudinales incluses dans leur revue de littérature associent diabète de type 2 et risque augmenté de MA. Ils évoquent une probable interaction avec le risque cérébrovasculaire (10).

En 2011, Barnes et Yaffe notent une association entre diabète et MA. Dans leur revue, 5 des 17 études incluses trouvent une augmentation non significative de MA chez les patients diabétiques (9).

En 2012, Tolppanen et al. concluent lors d'une revue de littérature à une association entre diabète « à mi-vie » et « late life » et risque augmenté de MA (11).

En 2013, Vagelatos et al. publient une nouvelle revue de littérature avec méta-analyse, et concluent que le diabète de type 2 est un facteur de risque probable pour la MA, avec un Risque Relatif (RR) estimé à 1,57 (IC₉₅ [1,41 – 1,75]) (13).

Cette hypothèse est également soutenue par l'étude de Zhang et al. publiée en 2017, qui estime un RR à 1,53 (IC₉₅ [1,42 – 1,63]), voire légèrement plus élevé au sein des populations dites « orientales », avec un RR à 1,62 (IC₉₅ [1,49 – 1,75]) (14).

Tabagisme :**Trois revues de littérature associent tabagisme et risque accru de MA.**

Almeida et al. évoquent une possible association entre tabagisme et risque de MA, mais leur conclusion est nuancée car les résultats des différentes études incluses divergent (15).

Barnes et Yaffe en 2011 publient une méta-analyse qui associe le tabagisme actif (versus le fait de n'avoir jamais fumé) et une augmentation du risque de démence : RR = 1,79 (IC₉₅ [1,43 – 2,23]) (9).

En 2014, Beydoun et al. publient une nouvelle revue de littérature avec des résultats plus nuancés sur cette relation entre tabagisme et troubles cognitifs. Ainsi, 16 des 29 études épidémiologiques de cohorte incluses (soit 55,2 %) trouvent une association entre tabagisme et augmentation du risque de troubles cognitifs, tout comme 2 des 7 études transversales incluses. Dans une méta-analyse sur 9 des 29 études, les auteurs calculent un RR de MA pour les patients fumeurs ou anciens fumeurs par rapport aux patients n'ayant jamais fumé à 1,37 (IC₉₅ [1,23 – 1,52]) (16).

Homocystéinémie :

Quatre des cinq revues de littératures étudiant le lien possible avec l'hyperhomocystéinémie trouvent un sur-risque de MA et/ou démence.

Dès 2003, Morris rapporte que 5 des 6 études incluses trouvent un lien entre hyperhomocystéinémie et MA (17). Ce résultat est confirmé par Beydoun et al. (16). Hu et al., après une revue de 34 études cas-témoins, estiment un OR à 3,37 (IC₉₅ [1,90 – 5,95]) (18).

Dans une revue publiée en 2011, Zhuo et al. concluent que l'hyperhomocystéinémie précède le déclin cognitif dans la population âgée (19).

En revanche, Ho et al. ne concluent pas à un lien mis en évidence entre hyperhomocystéinémie et démence. Leur revue de littérature tend néanmoins à montrer que les patients souffrant de MA ou de démence vasculaire (DV) ont un taux d'homocystéine plus élevé (20).

Par ailleurs, le lien entre carence vitaminique (B9 ou B12) et hyperhomocystéinémie est connu et cela pourrait constituer un biais de confusion.

Indice de masse corporelle :

Les 3 études incluses avec notre équation de recherche associent obésité à « mi-vie » et risque augmenté de MA.

En 2011, Barnes et Yaffe publient une revue de littérature et une méta-analyse qui trouvent une association entre obésité « à mi-vie » et augmentation du risque de démence : RR = 1,59 (IC₉₅ [1,02 – 2,48]) (9).

Anstey et al. en 2011 concluent à une augmentation du risque de démence (notamment de MA) en cas d'insuffisance pondérale, de surpoids ou d'obésité « à mi-vie » (21).

Enfin, en 2012, Tolppanen et al. estiment qu'à « mi-vie » (entre 45 et 64 ans selon les auteurs), un Indice de Masse Corporel (IMC) inférieur à 18,5 ou supérieur à 30 est associé à une augmentation du risque de MA. Cependant, l'association n'est pas retrouvée dans une situation « late-life » (11).

Hypercholestérolémie :

Deux études ont mis en évidence une association entre hypercholestérolémie et augmentation du risque de MA.

Kivipelto et al. trouvent une association entre hypercholestérolémie « à mi-vie » et augmentation du risque de MA (22). En revanche, ils ne retrouvent pas d'association entre risque augmenté de MA et hypercholestérolémie « late-life ».

La revue de Cowppli-Bony et al., publiée en 2006, est plus modérée dans ses conclusions. Cinq études prospectives ont été examinées : 2 montrent une association significative entre MA et hypercholestérolémie, 1 présente un RR à la limite de la significativité (RR = 1,6 ; IC₉₅ [1,0 – 2,7]) ; en revanche, 1 étude ne montre pas d'association significative, tandis que la dernière montre, à l'inverse, un effet protecteur avec un RR estimé à 0,4 (IC₉₅ [0,2 – 0,8]) (10).

Woods et al. (23) en 2005 concluent dans leur revue que l'hypercholestérolémie ne contribue vraisemblablement pas à la pathogénèse de la MA.

Activité physique :

Deux revues de littérature ont défini l'activité physique comme un facteur protecteur de MA.

Barnes et Yaffe (9) en 2011 concluent qu'il y a une association entre inactivité physique et augmentation du risque de démence dans les différentes revues et méta-analyses incluses dans leur étude.

Beydoun et al. concluent que l'activité physique est associée à une diminution du risque de troubles cognitifs, dans 21 des 24 cohortes incluses (soit 87,5 %) et 100 % des études transversales. Leur méta-analyse de 8 études rapporte un RR (high vs low physical activity) à 0,58 (IC₉₅ [0,49 – 0,70]) (16).

Consommation d'alcool :

Nous trouvons deux revues de littérature aux résultats contraires.

En 2014, Beydoun et al. notent une association entre alcool et augmentation des troubles cognitifs dans 44 % des cohortes incluses et 75 % des études transversales (16).

En 2009, Anstey et al. publient une étude dont les résultats suggèrent que la consommation d'alcool est associée à une diminution du risque de MA. Leur méta-analyse retrouve un RR (consommateurs d'alcool vs non consommateur) estimé à 0,66 (IC₉₅ [0,47 – 0,94]) (24). Des facteurs de confusion sont possibles, notamment en raison des comorbidités liées à l'alcool.

2/ Antécédents médicaux

Dépression :

Quatre revues de la littérature associent dépression et MA.

En 2006, Ownby et al. publient une méta-analyse concluant à l'association entre antécédents de dépression et risque majoré de MA, avec un OR significativement augmenté pour les études cas-témoins (2,03 (IC₉₅ [1,73 – 2,38])) et les études de cohorte (1,90 (IC₉₅ [1,55 – 2,33])) (25).

Par la suite, Windt (26) puis Barnes et Yaffe (9) rapportent également une association entre dépression et MA (dépression et démence pour Barnes et Yaffe).

Enfin, en 2015, Harrington et al. étudient la relation entre dépression et plaques A β dans une population d'adultes âgés, en bonne santé. La majorité des études incluses dans leur revue trouvent une augmentation significative des niveaux A β chez les patients déprimés. Les auteurs évoquent cependant de nombreux biais et nuancent leur conclusion (27).

Déficit auditif :

Deux revues de littérature récentes ont étudié lien entre déficit auditif, notamment lié à l'âge, et risque de démence.

En 2015, la revue de littérature de Panza et al. conclut que le déficit auditif périphérique est lié à l'accélération du déclin cognitif (sauf dans une étude). Dans cette même revue, le déficit auditif d'origine centrale est également associé à un déclin cognitif accéléré (sauf pour une des études incluses) (28).

En 2017, Zheng et al. publient une revue de littérature ainsi qu'une méta-analyse, établissant un RR à 2,82 (IC₉₅ [1,47 – 5,42]) entre déficit auditif et risque de troubles cognitifs (29).

Traumatisme crânien (TC) :

Quatre études trouvent un lien possible entre TC avec perte de connaissance et survenue d'une MA.

Dès 1991, Mortimer et al. publient une méta-analyse associant MA et TC avec perte de connaissance (PC) avec un RR à 1,82 (IC₉₅ [1,26 – 2,67]) (30). Cependant, les auteurs soulignent la faible significativité statistique des résultats.

En 2000, Rapoport et Feinstein publient également une revue suggérant que la notion de TC dans les antécédents médicaux semble affecter les performances

cognitives des sujets âgés. Encore une fois, les auteurs restent prudents, compte tenu du nombre de biais possibles dans les études incluses (31).

Fleminger et al. publient une revue et méta-analyse de 15 études cas-témoins en 2003 (32). Les auteurs évaluent un OR entre TC avec PC et risque de MA à 1,58 (IC₉₅ [1,21 – 2,06]). Dans leur analyse en sous-groupe, l'OR est significatif uniquement pour les hommes avec un OR estimé à 2,29 (IC₉₅ [1,47 – 2,06]), mais pas pour les femmes. Les auteurs concluent donc à une association significative entre antécédent médical de TC avec PC et risque de MA seulement chez les hommes.

En 2017, le lien entre TC et MA est soutenu par Li et al., qui estiment un RR à 1,51 (IC₉₅ [1,26 – 1,80]) entre TC et MA (33).

Insuffisance cardiaque :

Une revue associe insuffisance cardiaque et MA. Alosco et Hayes rapportent un lien entre insuffisance cardiaque et majoration radiologique de l'altération cérébrale, notamment au niveau du système limbique (qui comprend l'hippocampe), similaire à l'altération objectivée chez les patients atteints de MA (34).

Tremblement essentiel :

En 2011, LaRoia et Louis publient une revue de 6 études épidémiologiques, qui rapportent toutes que la présence d'un tremblement essentiel est associé à un risque augmenté de MA (35).

Accident cérébral ischémique ou hémorragique :

Une revue de littérature trouvée via la base encyclopédique UpToDate identifie les accidents hémorragiques et ischémiques comme facteurs de risque de démence. Cette revue de Pendlebury et Rothwell publiée en 2009 note une majoration du risque de démence de 10 % après un premier épisode, et jusqu'à plus de 20 % après plusieurs épisodes (36).

Akoudad et al. en 2016 trouvent une association significative entre micro-saignements cérébraux infracliniques et majoration de troubles cognitifs (si 4 micro-saignements ou plus). Pour la MA, cette même étude rapporte une association significative entre micro-saignements cérébraux et MA, avec un HR de 2,10 (IC₉₅ [1,21 – 3,64]) (37).

Syndrome d'Apnée du Sommeil (SAS) :

Zhu et Zhao publient en 2017 une méta-analyse de 6 études de cohorte étudiant le lien entre SAS et démence (19 940 patients). **Le SAS y est associé à la démence avec un RR estimé à 1,69 (IC₉₅ [1,34 – 2,13]).** L'association est retrouvée également dans les analyses en sous-groupe, que ce soit au niveau de la méthode diagnostique (polysomnographie ou non) ou ajusté sur la présence d'ApoE 4 (38).

Testostéronémie :

Dans une revue parue en 2016, Wenchan et al. concluent **qu'une faible concentration plasmatique de testostérone chez les hommes âgés serait associée à une majoration de MA, avec un RR à 1,48 (IC₉₅ [1,12 – 1,96]).** Toutefois, les auteurs ne détaillent pas leur définition d' « homme âgé » et rapportent que les études incluses dans leur méta-analyse ont des définitions différentes en ce qui concerne le taux faible pour la testostéronémie plasmatique (39).

Manganèse :

Dans une revue de 2017, Du et al. retrouvent une **association entre taux plasmatique de manganèse abaissé et augmentation du risque de MA** (40).

Vitamine D plasmatique :

Balion et al. publient une revue en 2012 qui s'intéresse à la concentration plasmatique en vitamine D. **Dans leur revue, 4 études sur 8 montrent un MMSE meilleur chez des patients dont la concentration plasmatique en vitamine D est supérieure à 560 ng/mL.** Dans leur méta-analyse, ils montrent une association significative avec un gain minime au niveau du MMSE estimé à 1,16 point (IC₉₅ [0,46 – 1,85]) (41). Plusieurs biais de confusion sont possibles, notamment la meilleure exposition solaire des patients non déments.

3/ Médicamenteux

Traitements anti-hypertenseurs (anti-HTA) :

Deux revues ne trouvent pas de différence dans la survenue d'une MA en lien avec la prise d'un traitement anti-hypertenseur, avec toutefois un effet protecteur possible des inhibiteurs calciques.

Sur le plan général, McGuinness et al. (42) ont publié une revue en 2009 sur

l'impact de la maîtrise tensionnelle sur la prévention des troubles cognitifs et de la démence. Leur revue analyse 4 études épidémiologiques prospectives, et conclut qu'il n'y a pas de différence significative de l'incidence de survenue de démence entre groupe traité par anti-HTA et groupe non traité.

En 2010, Nagai et al. (8) ont publié une revue analysant et différenciant différents types d'anti-HTA et leur éventuelle association avec la MA. Leur revue ne montre pas de différence significative du risque entre groupe traité par diurétiques et groupe contrôle. La même revue ne montre pas non plus de différence significative entre les patients traités par Antagoniste de l'Angiotensine 2 (ARA2) et les patients du groupe contrôle, en matière de déclin cognitif ou de démence. En revanche, les auteurs rapportent une diminution du RR de démence chez les patients utilisant un inhibiteur calcique comme traitement anti-HTA, avec un RR estimé à 0,55 (IC₉₅ [0,24 – 0,73]). Pour les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), les auteurs rapportent, en conclusion de leur revue, une différence significative entre groupe traité et groupe témoin sur l'incidence de troubles cognitifs, mais pas de différence significative en ce qui concerne la survenue de démence.

Statines :

Trois revues de littérature, étudiant le lien entre démence et traitement par statine, sont ressorties de nos recherches. Les conclusions ne sont pas univoques.

En 2005, Miida et al. (43) publient une revue dont les conclusions diffèrent selon le type d'étude : les études transversales incluses montrent une diminution significative du risque de MA chez les patients utilisant des statines ; mais 3 études prospectives sur 4 ne montrent pas de diminution significative du risque de MA, tout comme les 8 essais contrôlés randomisés (RCT).

La même année, Eckert et al. (44) trouvent une situation similaire dans leur revue de littérature : les études rétrospectives trouvent une diminution significative du risque de MA avec l'utilisation des statines, mais cette relation n'est pas retrouvée par les études prospectives.

Plus récemment, McGuinness et al. (45) ont étudié l'utilisation à visée préventive de la pravastatine et de la simvastatine et l'impact sur l'incidence de la démence. Leur revue de littérature conclut qu'il n'y a pas de différence significative entre le groupe placebo et le groupe statine sur le risque de survenue d'une MA.

Antidiabétiques oraux (ADO) :

Une revue de littérature semble montrer un effet protecteur d'une bithérapie par metformine et sulfamide hypoglycémiant.

Alagiakrishnan et al. publient en 2013 une revue s'intéressant à l'utilisation de la metformine chez les patients souffrant d'un diabète de type 2 et son impact sur la survenue de troubles cognitifs et de MA (46). Les résultats de cette revue diffèrent selon le type d'étude : les résultats de cohorte montrent que l'utilisation de metformine est associée à un risque diminué de MA, mais les résultats d'étude cas-témoins montrent à l'inverse une augmentation de l'incidence de MA chez les patients sous metformine. Dans cette même revue, les auteurs étudient également l'utilisation de la metformine associée à un sulfamide hypoglycémiant : cette bithérapie est associée à une diminution de MA, avec un Hazard Ratio (HR) à 0,65 (IC₉₅ [0,56 – 0,74]) par rapport aux patients diabétiques sans traitement.

Anesthésie générale :

Seitz et al. publient en 2011 une méta-analyse de 15 études cas-témoins afin d'étudier le lien entre un antécédent d'anesthésie générale et MA. Les auteurs retrouvent un OR de 1,05 (IC₉₅ [0,93 - 1,19]) (p = 0,43). **Ils concluent qu'il n'y a pas de lien entre anesthésie générale et MA** (47).

4/ EnvironnementalEducation et activité intellectuelle :

Trois revues notent un lien entre faible niveau éducatif et risque majoré de MA.

En 2006, Caamaño-Isorna et al. publient une revue et méta-analyse qui conclut qu'un plus faible niveau éducatif est associé à un risque augmenté de MA, avec un RR estimé à 1,80 (IC₉₅ [1,43 - 2,27]) (48).

Barnes et Yaffe, en 2011, concluent dans leur revue que le risque de démence et de MA est augmenté si le niveau éducatif est « faible ». (9)

Enfin, en 2014, Beydoun et al. publient une revue et méta-analyse dans laquelle 18 des 27 cohortes incluses associent faible niveau éducatif et moins bon pronostic cognitif, et dans laquelle 21 des 25 des études transversales émettent l'hypothèse qu'un meilleur niveau éducatif est un facteur protecteur de troubles cognitifs. La méta-analyse effectuée par les auteurs trouve un RR de MA (faible vs

haut niveau éducatif) à 1,99 (IC₉₅ [1,30 - 3,04]), sachant que faible signifie ici inférieur à 8 ans d'éducation (16).

Infection à *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) :

Deux revues de littérature ont montré une association possible entre infection à *Helicobacter pylori* et survenue de MA.

Dans une étude parue en 2009, Honjo et al. rapportent une forte fréquence des immunoglobulines Gamma (IgG) et Alpha (IgA) anti-*H. pylori* chez les patients atteints de MA (49).

En 2016, Baudron et al. trouvent une prévalence augmentée de *H. pylori* chez les patients atteints de MA dans les études cas-témoins incluses. Dans les cohortes étudiées par la revue, l'association avec la MA n'est pas toujours retrouvée ; par ailleurs, il est souvent mis en avant que les patients atteints par *H. pylori* ont de moins bonnes performances cognitives (biais de confusion) (50).

La relation entre MA et *H. pylori* a récemment été ré-étudiée sur le plan épidémiologique et physiopathologique, notamment par une revue narrative de Douberis et al. en 2018. Les auteurs semblent confirmer la relation entre infection à *H. pylori* et MA via une influence dans la physiopathologie de MA. Cependant, ils concluent leur revue narrative par un manque d'études longitudinales qui permettraient d'étayer l'association entre infection et MA, d'expliquer plus précisément le mécanisme par lequel *H. pylori* interviendrait effectivement dans la pathogénèse, et de déterminer l'utilité d'une éradication de la bactérie chez des patients souffrant de MA ou de troubles cognitifs (51).

Infection à Herpès Simplex Virus 1 (HSV1) :

Honjo et al. (49) publient une revue de littérature en 2009. Ils y analysent 12 études cas-témoins, et concluent qu'**aucune étude ne prouve que HSV1 est un facteur de risque indépendant de MA.**

Infection à Herpesvirus Humain de type 6 (HHV6) :

Dans la même étude par Honjo et al. (49), **il est suggéré que HHV6 ne constitue pas un facteur de risque indépendant de MA.** Néanmoins, la présence de HHV6 semblerait majorer les dégâts neuronaux causés par HSV1, chez les patients porteurs du gène e4 de l'apolipoprotéine E (APOE).

Infection à *Chlamydia pneumoniae* (*C. pneumoniae*) :

Les mêmes auteurs établissent en 2009 une revue de 3 études cas-témoins et 2 études épidémiologiques montrant un lien possible entre infection à *C. pneumoniae* et MA (49). **Les auteurs concluent que l'infection à *C. pneumoniae* pourrait augmenter le risque de MA**, par le biais d'une inflammation neuronale chronique.

Exposition à l'aluminium :

Deux revues de littérature n'ont pas trouvé de lien probant entre présence d'aluminium dans l'eau potable ou via les anti-acides et MA.

Flaten en 2001 s'est intéressé aux données connues quant à l'aluminium présent dans l'eau en tant que facteur de risque de MA. La revue de littérature conclut à une association possible entre présence d'aluminium dans l'eau potable et risque augmenté de MA ; la conclusion est nuancée car les études incluses présentent « beaucoup d'inconsistance » (52).

En 2015, Virk et Eslick se sont intéressés à l'exposition à l'aluminium, mais par l'intermédiaire de l'utilisation des antiacides. Ils établissent une méta-analyse à partir de sept études cas-témoins et deux études prospectives de cohorte et concluent qu'une utilisation régulière d'antiacide n'a pas de relation avec un risque augmenté de MA, avec un OR calculé pour les études cas-témoins à 1,0 (IC₉₅ [0,8 - 1,2]) et pour les études prospectives à 0,8 (IC₉₅ [0,4 - 1,8]) (53).

Exposition à des champs magnétiques :

Quatre revues de littérature ont trouvé un lien possible entre exposition à des champs magnétiques et la survenue d'une MA.

Une première revue de littérature datant de 2006 analyse 8 études épidémiologiques : 5 d'entre elles trouvent une association entre exposition, notamment professionnelle (électricien, électronicien, soudeur...), à des champs magnétiques et risque majoré de démence et MA (54).

En 2008, Garcia et al. étudient la relation entre MA et exposition professionnelle aux champs électromagnétiques de fréquence extrêmement basse. A partir de 9 études cas-témoins et 5 études de cohorte, ils estiment un OR pour les CT de 2,03 (IC₉₅ [1,38 - 3,0]) entre MA et exposition professionnelle, et un RR pour les cohortes de 1,62 (IC₉₅ [1,16 - 2,27]). Malgré l'association dans leur méta-analyse, les auteurs ne retrouvent pas de relation dose-effet (55).

En 2012, Maes et Vershaeve publient également une revue de littérature détaillant l'exposition professionnelle aux champs électromagnétiques. Elle reprend notamment les résultats de Garcia et al. mais nuance les résultats, car plutôt hétérogènes. Leur revue fait mention d'une autre revue de littérature de 13 études épidémiologiques qui conclut à une association entre exposition aux champs magnétiques et MA.

Enfin, une revue de 2009 fait état d'une association, mais nuance la conclusion en soulignant que l'association n'est pas suffisamment forte pour pouvoir prédire un éventuel risque de santé (56).

L'exposition professionnelle aux champs électro-magnétiques a également fait l'objet d'une nouvelle revue et méta-analyse en décembre 2017, par Jalilian et al. Les auteurs ont analysé 20 études, pour retrouver encore une fois une association entre risque augmenté de MA et exposition professionnelle aux champs magnétiques de basse intensité. Cependant, ils tempèrent leur conclusion quant à cette association en soulignant des biais, notamment de publication, ainsi qu'une hétérogénéité des populations comparées. Ils préconisent alors une interprétation prudente, même si l'association est statistiquement significative, encore une fois.

Les auteurs font également une analyse en sous-groupe de professions, afin de déterminer un RR selon le métier. Cette analyse retrouve un risque plus grand pour les conducteurs de train (RR = 2,94 (IC₉₅ [1,15 – 7,51]) que pour les soudeurs (RR = 1,54 (IC₉₅ [1,00 – 2,38]) ou bien les électriciens (RR = 1,18 (IC₉₅ [1,01 – 1,37]) (57).

5/ Régimes alimentaires et suppléments

Régimes alimentaires :

Deux revues de littérature et méta-analyses récentes sont en faveur d'un rôle protecteur du régime méditerranéen pour la survenue d'une MA ; une revue est en faveur du rôle protecteur du régime HDI de l'OMS.

Dans une revue et méta-analyse parue en 2015, Van de Rest et al. étudient notamment le lien entre démence et régime méditerranéen (consommation importante de fruits, légumes, légumineuses, céréales, faible consommation d'acide gras saturés, consommation modérée de poissons et faible consommation de viande rouge, consommation modérée d'alcool). Quatre des 6 études transversales incluses rapportent une association « protectrice » du régime méditerranéen pour la MA ; 8 des 15 études longitudinales incluses ont trouvé qu'une meilleure adhésion au

régime méditerranéen était associé à un moindre déclin cognitif et à un risque diminué de MA. La méta-analyse combinée de 3 méta-analyses étudiées estime un HR de 0,92 (IC₉₅ [0,88 - 0,97]), et serait donc en faveur d'une relation inverse (protectrice) entre régime méditerranéen et risque de MA (58).

En 2017, Yusufov et al. publient une revue systématique de littérature. Dix des 12 études incluses sont en faveur d'une association entre régime méditerranéen et diminution du risque de MA (59).

Van de Rest et al. reviennent également sur le régime appelé « HDI » (Healthy Diet Indicator), qui est en fait basé sur les recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) quant à la prévention de pathologies chroniques. Dans cette revue de littérature, les 6 études transversales et 6 des 8 études longitudinales incluses trouvent une association entre régime adéquat aux recommandations HDI et risque diminué de troubles cognitifs (58).

Acides gras insaturés ω 3 :

Deux revues de littérature associent la consommation d'acides gras insaturés ω 3 et risque diminué de MA.

Cederholm et al. se sont intéressés dans leur revue à la prise d'acides gras insaturés ω 3 via l'acide docosahexanoïque et la prise hebdomadaire de poisson. Ils rapportent des « résultats plus ou moins divergents » mais affirment qu'une « majorité » des publications associent la prise d'acides gras insaturés ω 3 (notamment via la consommation de poisson), et une diminution du risque de MA et de démence (60).

Beydoun et al. publient une revue et méta-analyse en 2014. Sept des 18 études de cohorte incluses trouvent une association entre acide gras insaturé ω 3 et risque diminué de troubles cognitifs. En revanche, 100 % des études transversales identifient cette association. Les auteurs publient également une méta-analyse de 5 études à propos de la MA et estiment un RR à 0,67 (IC₉₅ [0,47 - 0,95]), en faveur d'une association entre prise d'acides gras insaturés ω 3 et risque diminué de MA (16).

Vitamine E :

Deux revues de littérature associent la prise préventive de vitamine E et diminution des troubles cognitifs ; une revue de littérature ne trouve pas d'effet

curatif en cas de supplémentation chez des patients souffrant déjà de troubles cognitifs.

Dans la revue de Yusufov et al., 7 des 9 études incluses trouvaient que la prise alimentaire de vitamine E était associée à un risque diminué de MA (59).

Beydoun et al. rapportent une association similaire, mais dans 9 études de cohorte sur 21 et dans 2 études transversales sur 6 incluses dans leur revue (16).

Plus récemment, Farina et al. ont étudié les essais cliniques concernant la supplémentation en vitamine E chez les patients souffrant de troubles cognitifs. Ils concluent que la supplémentation en vitamine E ne prévient pas la progression vers la démence, et n'améliore pas les fonctions cognitives de patients souffrant de troubles cognitifs ou de MA, selon la seule étude incluse remplissant les critères d'inclusion, avec un OR estimé à 1,03 (IC₉₅ [0,79 – 1,35]), dans une population de 516 patients présentant des troubles cognitifs (61).

Vitamines B :

A l'instar de la vitamine E, une revue trouve une diminution du risque de MA sous vitamine B9, mais une autre ne trouve pas d'amélioration des troubles cognitifs chez les patients en souffrant déjà.

Yusufov et al. notent que 4 des 5 études incluses sont en faveur d'une association entre consommation de folates (vitamine B9) et risque diminué de MA (59).

Zhang et al. publient en 2017 une revue s'intéressant à la supplémentation vitaminique chez les patients souffrant de MA ou autre démence. Ils concluent, d'après les 4 essais randomisés inclus, que la supplémentation réduit significativement l'homocystéinémie. Cependant les études ne mettent pas en évidence de différence significative de MMS entre les 2 groupes (supplémentation versus placebo) (62).

Nous n'avons pas trouvé de revue de littérature concernant les autres vitamines B (B1, B6, B12 notamment).

Zinc :

Dans leur revue de littérature sur 57 études, Loeff et al. concluent qu'il n'y a pas de preuve permettant une éventuelle recommandation quant à la prise de zinc dans un but préventif de MA (63).

Caféine :

Beydoun et al. notent une association modérée entre consommation de caféine et diminution du risque de troubles cognitifs. En effet, dans leur revue, 4 des 7 études transversales et 3 des 11 cohortes incluses trouvent cette association. Par ailleurs, 5 autres cohortes parmi les 11 identifient ce lien de manière partielle dans les analyses en sous-groupe (uniquement chez les femmes, par exemple) (16).

Magnésium :

La magnésémie ainsi que le taux de magnésium au niveau cérébrospinal a fait l'objet d'une revue de littérature par Veronese et al. Les auteurs ne trouvent pas de différence significative au niveau plasmatique, mais une différence significative au niveau cérébrospinal, avec un **risque de MA majoré associé à un taux abaissé de magnésium au niveau cérébrospinal** (64).

6/ Génétique :Apolipoprotéine E (ApoE) :

Huit revues de littérature ou méta-analyses associent ApoE ϵ 4 et risque de MA, dans différentes populations ; dans une méta-analyse en population chinoise, l'allèle ϵ 3 était associé à une diminution de risque de MA.

Small et al. en 2004 publient une méta-analyse concernant l'allèle ϵ 4 du gène de l'ApoE et concluent que cet allèle serait associé à des altérations des performances cognitives, notamment la mémoire épisodique et les fonctions exécutives (65).

Cet allèle ϵ 4 serait également associé à une augmentation du risque de progression des troubles cognitifs vers une MA, d'après une revue de Elias-Sonnenschein et al. : leur méta-analyse trouve un OR de 2,29 (IC₉₅ [1,88 - 2,80]), voire de 3,94 (IC₉₅ [2,09 - 7,33]) en cas de forme homozygote (66).

Cette conclusion est retrouvée dans la méta-analyse de Fei et al. publiée en 2013 et qui note un RR de 2,09 (IC₉₅ [1,52 - 2,88]). (67)

Cheng et al. en 2015 publient quant à eux une méta-analyse qui trouve une association entre l'allèle ϵ 4 et un risque augmenté de MA, avec un OR estimé à 2,67 (IC₉₅ [2,12 - 3,31]) (68).

Au sein de la population chinoise, ce constat se vérifie également dans la méta-analyse de Liu et al., qui associe risque augmenté de MA et allèle $\epsilon 4$ de APOE, qu'il s'agisse d'un génotype homozygote ou hétérozygote. Les auteurs rapportent, à l'inverse, une association entre diminution du risque de MA et l'allèle $\epsilon 3$ avec un OR à 0,42 (IC₉₅ [0,37 - 0,47]). (69)

Dans la population indienne, le même résultat est rapporté par Agarwal et Tripathi en 2014, qui trouvent un OR entre allèle $\epsilon 4$ et MA à 5,90 (IC₉₅ [3,44 - 10,13]). (70)

La relation entre allèle $\epsilon 4$ et MA est également identifiée par Deb et al. au sein d'une population adulte atteinte du syndrome de Down, où la fréquence de $\epsilon 4$ est significativement augmentée chez les patients souffrant de MA (71).

Préséniline 1 (PS1) :

Dans une revue de littérature, la préséniline S1 ne semblait pas associée à l'apparition d'une MA.

En 2007, Rodriguez-Manotas et al. publient une revue et méta-analyse de 38 études cas-témoins dans une population mondiale, ne trouvant pas d'association entre génotype 2/2 du gène PS1.

Dans l'analyse en sous-groupe, au niveau européen, la méta-analyse estime un OR à la limite de la significativité, à 1,19 (IC₉₅ [1,00 - 1,41]). Les auteurs nuancent cette conclusion statistique, et rapportent de nombreux facteurs de confusion (72).

Gènes ABCA (ATP-Binding Cassette, sub-family A) :

Quatre revues de littérature ont trouvé des liens entre certains polymorphismes du gène ABCA1 ou 7 et risque de MA.

Le gène ABCA1 code pour un transporteur ABC, qui intervient dans le transport du cholestérol. Chen et al. publient en 2016 une revue de littérature et méta-analyse qui étudie le lien entre MA et les polymorphismes du gène ABCA 1. Leur revue conclut à une association entre l'allèle T du polymorphisme rs2422493 et un risque augmenté de MA, tant au niveau du modèle allélique que sur le modèle homozygote ou récessif. Les auteurs rapportent un risque d'autant plus élevé si ce polymorphisme est associé à la présence de l'allèle $\epsilon 4$ du gène de l'APOE.

Dans cette même revue, les auteurs ne constatent pas d'association entre les polymorphismes rs1800977 et rs2066718 du gène ABCA1 et une éventuelle

augmentation du risque de MA (73).

Wang et al. ont publié une revue qui s'intéresse aux polymorphismes rs2230806, rs4149313 et rs2230808 du gène ABCA1, et n'ont pas mis en évidence de différence significative de MA entre ces polymorphismes et le génotypique « sauvage » (74).

Bao et al. ont étudié un polymorphisme du gène de l'ABCA 7. Dans leur revue de littérature et méta-analyse, ils concluent que le polymorphisme rs3764605 du gène serait associé à un risque augmenté de MA, avec un OR à 1,20 (IC₉₅ [1,14 - 1,26]) (75).

Gène PTGS2 (Prostaglandine-endoperoxide synthase 2) :

Chen et al. concluent leur revue sur une association statistique entre le polymorphisme rs20417 du gène PTGS2 et un risque diminué de MA, au niveau du modèle allélique, homozygote, hétérozygote, dominant et récessif (73).

Gène de la Cholineacétyl Transférase (CHAT)

La CHAT est une enzyme qui sert à la synthèse de l'acétylcholine, qui est un neurotransmetteur agissant au niveau des synapses cholinergiques. Deux revues et méta-analyses trouvent un lien entre certains polymorphismes du gène de CHAT et risque augmenté ou diminué de MA.

Ainsi, Liu et al. trouvent une association entre le polymorphisme rs3810950 mutant (G/A) et un risque augmenté de MA, dans 3 modèles sur 5 (allélique, homozygote et récessif) (76).

Yuan et al. trouvent une association entre l'allèle G du polymorphisme rs3810950 G/A et un risque diminué de MA dans 3 modèles (hétérozygote, homozygote, dominant) dans la population générale. Autrement dit, encore une fois la mutation, soit l'allèle A, semble être plus à risque de MA que le polymorphisme « sauvage ».

Par ailleurs, Yuan et al. analysent dans cette même étude 3 autres polymorphismes, et ne trouvent pas d'association entre rs1880676 G/A et MA. Ils rapportent également une association entre risque augmenté de MA et le polymorphisme rs868750 G/A, avec un OR significatif notamment au niveau des modèles (GG+GAvsAA), (GGvsAA) et (GAvsAA). (77)

Ils ne trouvent pas d'association entre rs2177369 G/A et MA, alors que Liu et al. identifient une association entre allèle G (polymorphisme « sauvage ») et risque

diminué de MA (76).

Gène TOMM40 (Translocase of outer mitochondrial membrane 40) :

Bao et al., en 2016, a trouvé un lien entre MA et certains polymorphismes du gène TOMM40, qui code pour une protéine de la membrane mitochondriale.

Leur méta-analyse associe l'allèle A du polymorphisme rs2075650 et risque augmenté de MA, avec un OR du modèle allélique à 2,87 (IC₉₅ [2,46 - 3,34]). À l'inverse, leur revue suggère une association entre risque diminué de MA et allèle A du polymorphisme rs157580, avec un OR à 0,62 (IC₉₅ [0,57 - 0,66]) (75).

Gène TREM2 (Triggering receptor expressed on myeloid cells 2) :

Lu et al. publient une méta-analyse en 2015, qui met en évidence une association plus ou moins forte entre MA et trois polymorphismes du gène TREM2.

Ainsi, le polymorphisme rs75932628, qui se traduit par une substitution R47H serait associé à un risque de MA augmenté, avec un OR à 2,70 (IC₉₅ [2,24 - 3,24]). Le polymorphisme rs143332484, qui est une substitution R62H, serait associé à un risque augmenté de MA avec un OR à 1,65 (IC₉₅ [1,24 - 2,21]), tout comme le polymorphisme rs104894002 (qui est une substitution Q33X), avec un OR estimé à 7,21 (IC₉₅ [1,28 - 40,78]). Cependant, les auteurs émettent des réserves quant à leur méta-analyse des polymorphismes rs143332484 et rs104894002, devant le nombre de cas limité inclus dans leur revue (78).

Gène ECA (Enzyme de Conversion de l'Angiotensine) :

Deux revues de littérature avec méta-analyse trouvent un lien entre polymorphisme de l'ECA et MA.

En 2005, Lehmann et al. publient une revue et méta-analyse qui s'intéresse au polymorphisme insertion/délétion dans l'intron 16 du gène de l'ECA, qui convertit l'angiotensine I en angiotensine II. Leur méta-analyse de 39 études cas-témoins identifie une association entre allèle D homozygote et risque diminué de MA, avec un OR estimé à 0,81 (IC₉₅ [0,72 - 0,90]). La méta-analyse ne trouve pas d'association entre allèle I et MA. (79)

Yuan et al. publient quelques années plus tard, en 2015, une nouvelle méta-analyse. Contrairement à Lehmann et al., mais seulement au sein d'une population

chinoise, ils associent l'allèle I et un risque augmenté de MA (80).

Gène du promoteur TNF α :

Dans une méta-analyse de 2015, Lee et al. rapportent une association entre risque augmenté de MA et le polymorphisme -308 A/G du promoteur TNF α . En effet, dans leur revue, les auteurs trouvent une association avec l'allèle A dans la population d'Asie de l'Est, avec un OR à 1,74 (IC₉₅ [1,26 - 2,42]). Cette association n'est pas retrouvée dans la population du Moyen-Orient ou Européenne (81).

Gène de l'enzyme de dégradation de l'insuline :

Il pourrait y avoir un lien entre un polymorphisme de ce gène et MA.

Cheng et al. rapportent une association entre le modèle homozygote de l'allèle T du polymorphisme rs4646953 et un risque augmenté de MA, avec un OR (TTvsCC) à 1,54 (IC₉₅ [1,06 - 2,24]). Aucun des autres modèles ne trouve d'association entre ce polymorphisme et la MA.

Leur revue de littérature n'identifie pas non plus de lien entre MA et les polymorphismes rs2251101 et rs1544210, quelque soit le modèle génétique envisagé (68).

Gène de la méthylène-tétrahydrofolate réductase (MTHFR) :

La méthylène-tétrahydrofolate réductase intervient dans le métabolisme de l'homocystéine. Le polymorphisme C677T produit un variant de l'enzyme dont l'activité serait réduite, et pourrait être associé à une MA plus fréquente.

En effet, dans la méta-analyse de Peng et al., l'allèle T du gène MTHFR est associé à un risque plus élevé de MA que l'allèle C, avec un OR à 1,16 (IC₉₅ [1,10 - 1,24]) (82).

Gène du CD33 :

Bao et al. rapportent en 2016 une association entre allèle A du polymorphisme rs3865444 de CD33 et un risque diminué de MA, qui semble donc être un facteur protecteur de MA selon les auteurs, avec un OR à 0,94 (IC₉₅ [0,90 - 0,98]) (75).

Gène Human Estrogen Receptor α (ESR1) :

Cheng et al. ont publié une revue et méta-analyse en 2014, dans laquelle

ils étudient le lien éventuel entre MA et les polymorphismes les plus connus de ESR1.

Les auteurs rapportent une possible association entre risque augmenté de MA et le polymorphisme Pvull (qui est une substitution T/C, autrement appelée rs223493), uniquement dans la population caucasienne, et pas dans la population asiatique, avec un OR significatif dans le modèle dominant et hétérozygote, mais pas dans les autres modèles.

Les auteurs ne trouvent pas d'association entre MA et le polymorphisme Xbal (T/C, rs223493), quelque soit le modèle envisagé (83).

Gène VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) :

Deux méta-analyses trouvent des résultats discordants concernant ce gène et la MA.

Del Bo et al. se sont intéressés à la mutation 2578 C/A du gène VEGF, et rapportent un risque augmenté de MA associé à l'allèle A, avec un OR à 1,19 (IC₉₅ [1,00 - 1,41]) (84), contrairement à la méta-analyse de He et al., qui n'identifie aucune association significative entre cette mutation et un risque augmenté ou diminué de MA.

He et al. ne trouvent pas non plus d'association significative avec la mutation 1154 G/A du gène VEGF (85).

Gène ACT (Alpha 1 Antichymotrypsine) :

Là encore, deux méta-analyses trouvent des résultats discordants.

En 2013, Dou et al. publient une méta-analyse qui objective une association significative entre l'allèle A du polymorphisme 17A/T du gène ACT et un risque augmenté de MA, surtout dans le modèle allélique, dominant et homozygote, et spécialement dans la population caucasienne (86).

Guan et al. se sont intéressés au polymorphisme 17A/T du gène ACT, mais n'identifient aucune association d'un allèle avec un risque de MA. (87)

Gène HFE :

Nandar et Connor publient une revue de littérature en 2011 qui s'intéresse entre autre à une éventuelle association entre mutation du gène HFE (C282Y ou H63D) et MA. **Leur étude montre que 8 des 14 études cas-témoins incluses signalent une association entre mutation du gène et risque augmenté de MA.** (88)

Gène CYP46A1 :

Dans leur méta-analyse, Li et al. ne trouvent pas d'association entre MA et polymorphisme intron 2-T/C (89).

Gènes de l'Interleukine (IL) :

Le lien entre MA et l'interleukine 6 (IL6) a été étudié dans deux revues et méta-analyses, qui ne semblent pas montrer d'association.

En 2011, Han et al. ne n'identifient pas d'association significative entre le polymorphisme 174G/C et MA (90).

En 2013, Hua et al. publient une nouvelle méta-analyse concernant le même polymorphisme, qui ne trouve pas non plus d'association de prime abord. Cependant, d'après les auteurs, après exclusion de 3 études pour améliorer l'homogénéité des études, ils calculeraient un OR significatif qui associerait un risque diminué de MA avec l'allèle C du polymorphisme 174G/C de IL6, uniquement dans la population asiatique (91).

Le lien entre IL1 ou IL10 et MA semble plus plausible selon deux deux méta-analyses.

Qin et al. se sont intéressés à IL1, notamment au polymorphisme 889C/T du gène. Les auteurs rapportent une association entre l'allèle T et un risque augmenté de MA, avec un OR sur le modèle allélique à 1,11 (IC₉₅ [1,03 - 1,20]). L'association est également significative dans les modèles récessifs et dominants. Dans leur analyse en sous-groupe, l'association reste significative dans la population caucasienne mais pas asiatique (92).

Zhang et al. ont publié une revue et méta-analyse concernant le polymorphisme 108G/A du gène IL 10. Ils identifient une association entre l'allèle A et un risque majoré de MA, avec un OR significatif pour le modèle dominant à 1,27 (IC₉₅ [1,02 - 1,58]) (93).

Gène NOS3 :

Hua et al. ne rapportent pas d'association significative entre le polymorphisme G894T du gène NOS3 et la MA. (94)

Gène de la Cathepsine D (CSTD) :

Ntais et al. n'objectivent pas d'association significative entre MA et le polymorphisme 224C/T dans l'exon 2 du gène CSTD (95).

Gène PRNP (Prion Protein) :

Del Bo et al. publient une méta-analyse en 2006, qui associe la MA et le polymorphisme M129M du gène PRNP par rapport au M129V. Leur méta-analyse trouve une association significative du génotype MM et de l'allèle M avec un risque augmenté de MA, par rapport au génotype MV et l'allèle V, avec des OR respectifs à 1,25 (IC₉₅ [1,02 - 1,54]) et 1,15 (IC₉₅ [1,04 - 1,27]) (96).

Gène de la Beta-Sécrétase (BACE1) :

En 2005, Jo et al. publient une revue et méta-analyse qui s'intéresse au polymorphisme rs638405 du gène BACE1 (encore appelé polymorphisme BACE1 exon 5 C/G). Leur étude trouve, dans une population asiatique, une association faiblement significative entre allèle C et un risque augmenté de MA, avec néanmoins un *p* de prévalence limite. Les auteurs trouvent un OR de (CC versus(CG+GG)) à 1,24 (IC₉₅ [1,04 - 1,48]) et un OR pour le modèle allélique (C versus G) à 1,15 (IC₉₅ [1,01 - 1,31]). (97)

Discussion

Facteurs dont les résultats semblent orienter vers une association positive avec MA :

Les facteurs de risque cardio-vasculaires constituent une partie importante des revues retenues lors de ce travail de recherche. Ainsi, la plupart des revues incluses rapportent une association entre les différents facteurs de risque cardiovasculaires et la survenue d'une MA.

Sur le plan médical, plusieurs revues tendent à montrer qu'un antécédent de syndrome dépressif serait associé à un risque augmenté de MA. Un déficit auditif, central ou périphérique semble également augmenter le risque de MA. Cependant, les études ne permettent pas de conclure si le risque est corrigé avec le port de prothèses auditives.

Sur le plan environnemental, l'inactivité intellectuelle et le faible niveau éducatif (moins de 8 ans d'étude) semblent être les facteurs les plus associés dans cette recherche à un risque majoré de MA.

Sur le plan génétique, de nombreux polymorphismes ont fait l'objet de revues de la littérature et méta-analyses. La totalité des revues et méta-analyses associent l'allèle $\epsilon 4$ de APOE et un risque augmenté de MA. Néanmoins, le fait d'être porteur de cet allèle n'est pas synonyme de MA, et bien que très probable facteur de risque, la présence de l'allèle $\epsilon 4$ ne suffit pas pour entraîner à elle seule une MA.

Facteurs dont les résultats semblent orienter vers une association inverse avec MA :

A l'inverse de l'inactivité intellectuelle et du faible niveau éducatif, les auteurs des revues émettent l'hypothèse qu'un meilleur niveau éducatif serait associé à un risque diminué de MA.

Sur le plan médicamenteux, il semblerait que l'utilisation des inhibiteurs calciques soit associée à une diminution de démence (mais pas de MA en particulier). Pour les IEC, les résultats orientent vers une diminution des troubles cognitifs, mais *a priori* pas de la survenue de démence.

Sur le plan alimentaire, le régime méditerranéen est le plus étudié, et semble associé à une diminution du risque de MA. Les résultats des différentes revues semblent orienter également vers un rôle protecteur d'un régime riche en acide gras insaturé $\omega 3$.

Facteurs dont les résultats ne montrent pas d'association avec MA :

Sur le plan alimentaire, aucun lien n'a été mis en évidence entre le taux plasmatique ou cérébrospinal de zinc et l'incidence de démence ou MA. De même, il n'y a aucun lien rapporté entre la supplémentation en zinc et la prévention de MA. Il en est de même pour la supplémentation en vitamine B ou en vitamine E. Le taux plasmatique de magnésium ne semble pas non plus être associé à un risque de MA.

L'absorption d'aluminium, par le biais de l'eau potable ou de médicaments, ne semble pas être associée à la survenue de MA ou de démence.

Sur le plan médicamenteux, la prise d'ARA2 ou de diurétique ne semble pas influencer sur la survenue de démence. De manière plus anecdotique, l'anesthésie générale n'a pas montré d'association avec la survenue de MA non plus.

Sur le plan environnemental, il semble que les infections à HSV1 et HHV6 ne soient pas associées à la survenue de MA.

La consommation d'alcool présente des résultats contradictoires. Certaines études tendent à montrer un effet protecteur de l'alcool sur la survenue de démence et MA, alors que d'autres suggèrent la relation inverse.

Dans une revue analytique de 2003, Luc Letenneur note une association protectrice entre démence et consommation d'alcool, notamment de vin, en s'appuyant entre autres sur l'étude PAQUID, qui s'est déroulé à partir de 1987 dans le Sud-Ouest (Dordogne et Gironde). Il nuance clairement sa conclusion, en mettant également en avant les dangers liés à l'alcool (dépendance de l'ordre de 13 % (98), complications chroniques au niveau gastro-entérologique et carcinologique...). Connaissant les nombreuses complications liées à la prise d'alcool, il paraît effectivement discutable, voire dangereux, de conseiller une prise régulière à partir d'un certain âge dans le but d'une limitation de la démence.

Facteurs évoqués dans la littérature, non retrouvés par l'équation de recherche :

De manière assez logique, la base de données UpToDate, dans son recensement des facteurs de risque du déclin cognitif et de démence, mentionne en premier facteur de risque **l'âge**.

Il est vrai que des articles passés en revue avec l'équation de recherche font mention de l'âge comme facteur de risque, cependant nous n'avons pas trouvé de revue de littérature à propos de ce paramètre dans notre recherche.

D'après Jorm et al. en 1987, la prévalence de la démence (et pas uniquement de MA) doublerait tous les 5 ans environ, après une analyse de données des études parues entre 1945 et 1985. Les auteurs estiment une prévalence à 0,7 % entre 60 et 64 ans, qui atteindrait 38,6 % entre 90 et 95 ans (99).

Pour les patients de plus de 90 ans, Corrada et al., à partir d'une étude longitudinale entre janvier 2003 et décembre 2007, rapportent une incidence globale de 18,2 % (IC₉₅ [15,3 – 21,5]) par an, toutes causes confondues de démence. Cette incidence augmente en fonction de l'âge, pour atteindre 40,7 % (IC₉₅ [24,9 – 62,8]) après 100 ans (100).

D'une manière globale, les études menées s'accordent à dire que **l'activité physique et mentale** est inversement associée au risque de démence et MA. Concernant le type d'activité en particulier, Wang et al. publient en 2013 une étude longitudinale de cohorte qui s'est intéressé à différents types d'activités et leur association avec le risque de troubles cognitifs. Les activités étudiées ont été regroupées en 3 catégories : mentale (tissage, couture, lecture, jouer d'un instrument de musique, jouer aux cartes, aux échecs, au mah-jong), physique (jardinage, promenades, exercice en groupe) et sociale (visiter sa famille ou ses amis, recevoir chez soi, donner des conseils). Les résultats de l'étude montrent que les personnes ayant des activités mentales, sociales ou physiques élevées (c'est-à-dire les deux tertiles les plus élevés de la population étudiée) présentaient moins de troubles cognitifs. Les auteurs rapportent également une **relation dose-effet inversée** entre le nombre d'activités différentes et le risque de troubles cognitifs. Ainsi au plus une personne effectuerait les diverses activités décrites, au moins elle présenterait de troubles cognitifs. Les auteurs émettent plusieurs hypothèses sur le plan physiopathologique (101).

Par ailleurs, sur le plan environnemental et comportemental, Wright et al. trouvent dans leur étude publiée en 2017, une association entre meilleures réponses à des évaluations cognitives et une plus grande **activité sexuelle**. Ainsi, les personnes qui rapportaient avoir une activité sexuelle hebdomadaire obtenaient de meilleurs résultats aux tests cognitifs, notamment au niveau de la fluence verbale, des tests visuospatiaux. La fréquence de l'activité sexuelle n'a en revanche pas montré de lien avec une différence significative du niveau de l'attention, de la mémoire et des scores de langage (102).

Sur le plan médicamenteux, certaines études mettent en relation l'utilisation de

benzodiazépines et un risque majoré de MA. Billioti de Gage et al., en analysant les patients de l'étude prospective Paquid pendant 15 ans, identifient un risque de démence majoré chez les patients qui débutent une consommation de benzodiazépines avec un HR estimé à 1,60 (IC₉₅ [1,08 – 2,38]) (103).

Par ailleurs, Shash et al. rapportent en 2016 dans une étude prospective de cohorte, une association entre utilisation de benzodiazépine à demi-vie longue (>20 heures) et démence, avec un HR estimé à 1,62 (IC₉₅ [1,11 - 2,37]). En revanche, l'association n'est pas significative en ce qui concerne les benzodiazépines dont la demi-vie est inférieure à 20 heures (104).

En 2012, Dartigues et al. publient une synthèse des facteurs de risque de démence (pas uniquement de MA) étudiés dans Paquid. Nous avons retrouvé certains facteurs similaires lors de cette recherche, comme le niveau d'étude primaire, ApoE4, le tabagisme comme facteurs majorant le risque. On retrouve également un niveau d'étude élevé, une consommation riche en poisson et en flavonoïdes comme dans un régime méditerranéen comme facteur minorant le risque de démence.

En revanche, il existe certaines différences concernant d'autres facteurs de risque, et nos recherches n'apportent pas les mêmes conclusions que l'étude Paquid. En effet, sur le plan cardio-vasculaire, l'étude Paquid considère l'HTA et le diabète comme facteurs neutres, alors qu'ils apparaissent comme impliquant un risque majoré dans les revues étudiées. Il en est de même pour la notion de traumatisme crânien. À l'inverse, la consommation modérée de vin (donc d'alcool) est considérée comme protectrice alors que les résultats des différentes revues incluses dans ce travail semblent plus nuancés.

Par ailleurs, les auteurs de l'étude Paquid identifient l'aluminium dans l'eau comme facteur de risque de démence, mais modèrent la conclusion car cela reste un facteur peu étudié. Tout comme dans la revue incluse dans notre recherche, dont la conclusion reste très nuancée.

Il en est de même quant à l'infection herpétique (et notamment sa réactivation selon Paquid), qui reste un facteur peu étudié, mais qui n'est pas considéré comme facteur de risque indépendant de MA selon nos recherches.

Nous n'avons pas trouvé de revue de littérature concernant l'utilisation des anti-inflammatoires (facteur neutre selon Paquid), ou l'exposition aux pesticides (facteur

majorant selon Paquid) et leur impact sur la survenue de MA (105).

Forces de l'étude :

La maladie d'Alzheimer est une pathologie fréquente, au pronostic sombre, sans traitement curatif disponible en 2018. Savoir mieux la prévenir est un enjeu important, et de nombreuses recherches sont menées dans ce sens. La grande abondance de revues de la littérature et méta-analyses réalisées sur le sujet peut en rendre difficile une approche globale. Notre synthèse se veut être un état des lieux des différentes revues de littérature en 2018, afin de faire le point sur ce qui semble probable, ce qui semble douteux et ce qui n'est pas encore bien étudié.

Il s'agit d'un travail conséquent réalisé à partir de 90 revues de littérature et méta-analyses. Nos résultats sont cohérents avec les synthèses préalables réalisées sur le même sujet.

Limites de l'étude :

Il est probable que l'équation de recherche initiale ait pu provoquer un biais de sélection dans les résultats présentés par la base de données PubMed.

Un biais de publication est à évoquer ; afin de le limiter, nous avons complété notre recherche avec une recherche dans l'encyclopédie « UpToDate » et dans les revues francophones non indexées via LiSSa.

Un biais « d'interprétation » est possible dans l'inclusion des différentes revues. Cette étude part du principe que toutes les revues et méta-analyses incluses sont de qualité égale et de valeur égale, ce qui n'est pas le cas. Les différentes revues sont éventuellement sources de biais, qui ont pu influencer sur les résultats exposés. De nombreux biais de confusion peuvent exister dans les études et être amplifiés par les revues de littérature.

Par ailleurs, le sujet traité est vaste et compliqué, il n'est pas aisé de l'aborder dans son intégralité, par l'intermédiaire de publication très hétérogènes, qui mettent en avant des hypothèses physiopathologiques différentes afin d'expliquer de manière rationnelle et scientifique l'association possible suspectée.

Nous n'avons étudié que les revues de littérature ; des facteurs de risque ou de protection peuvent exister, avoir été étudiés dans des études rétrospectives ou

prospectives n'ayant pas encore fait l'objet d'une revue.

Perspectives :

Au fil des études et des revues, certains facteurs de risque clairement identifiés sont modifiables, notamment au niveau cardio-vasculaire et environnemental. Il pourrait être intéressant d'étudier l'impact d'une prévention sur les facteurs de risques modifiables ciblés, afin d'évaluer l'impact sur l'incidence de MA et démence.

D'autre part, certains facteurs étudiés apparaissent comme « douteux », et il semble judicieux d'effectuer des études complémentaires. Ainsi, il pourrait par exemple être pertinent d'étudier l'impact de l'éradication d'*H. pylori* sur la survenue de MA, afin de déterminer si le traitement systématique peut constituer un axe de prévention de MA.

CONCLUSION

La maladie d'Alzheimer est une pathologie plurifactorielle, dont le mécanisme exact reste à ce jour mal connu.

Les facteurs qui semblent lui être associés sont variés et concernent le plan génétique, cardiovasculaire, médical, médicamenteux ou encore professionnel.

L'étude de ces facteurs permet également d'émettre des hypothèses physiopathologiques qui permettront à terme de mieux comprendre les mécanismes mis en jeu dans le développement de la MA.

Cet état des revues de littérature montre qu'il existe de nombreux facteurs modifiables sur lesquels il serait judicieux d'influer dans le but de diminuer l'incidence de la MA.

Il serait également intéressant de mener des études afin de déterminer si la modification d'un ou plusieurs facteurs permettent effectivement de modifier l'incidence de MA dans la population générale.

En médecine générale, il paraît intéressant de connaître les facteurs associés afin d'être plus vigilant dans le repérage des patients qui présentent un risque plus important de développer une MA.

Ces études et revues permettent également d'orienter les décisions thérapeutiques dans le but de limiter les risques de MA.

Elles permettent également aux praticiens de pouvoir rassurer ses patients quant à l'utilisation de certains médicaments ou l'exposition à certains agents infectieux et la crainte d'un retentissement au niveau cognitif ou neurodégénératif.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. L'état de santé de la population en France. InVS; 2017.
2. Syndrome démentiel, Collège National des Enseignants de Neurologie [Internet]. 2016 [cited 2018 Apr 29]. Available from: <https://www.cen-neurologie.fr/premier-cycle/semiologie-analytique/syndrome-myogene-myopathique/syndrome-myogene-myopathique-9>
3. Barthel H, Gertz H-J, Dresel S, Peters O, Bartenstein P, Buerger K, et al. Cerebral amyloid- β PET with florbetaben (18F) in patients with Alzheimer's disease and healthy controls: a multicentre phase 2 diagnostic study. *Lancet Neurol*. 2011 May;10(5):424–35.
4. Commission de la Transparence, Avis ; Flutémétamol. Haute Autorité de Santé; 2017 Mar.
5. Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *The Lancet*. 2005 Dec;366(9503):2112–7.
6. Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: A systematic review and metaanalysis. *Alzheimers Dement*. 2013 Jan;9(1):63-75.e2.
7. Jacqmin-Gadda H, Alperovitch A, Montlahuc C, Commenges D, Leffondre K, Dufouil C, et al. 20-Year prevalence projections for dementia and impact of preventive policy about risk factors. *Eur J Epidemiol*. 2013 Jun;28(6):493–502.
8. Nagai M, Hoshida S, Kario K. Hypertension and Dementia. *Am J Hypertens*. 2010 Feb 1;23(2):116–24.
9. Barnes DE, Yaffe K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *Lancet Neurol*. 2011 Sep;10(9):819–28.
10. Cowppli-Bony P, Dartigues J-F, Orgogozo J-M. Facteurs de risque vasculaire et risque de maladie d'Alzheimer : revue d'études épidémiologiques. *Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 2006 Mar;4(1):47–60.
11. Tolppanen A-M, Solomon A, Soininen H, Kivipelto M. Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease: evidence from epidemiological studies. *J Alzheimers Dis*. 2012;32(3):531–540.
12. Nagai M, Hoshida S, Dote K, Kario K. Visit-to-visit blood pressure variability and dementia: Blood pressure variability and dementia. *Geriatr Gerontol Int*. 2015 Dec;15:26–33.
13. Vagelatos NT, Eslick GD. Type 2 Diabetes as a Risk Factor for Alzheimer's Disease:

The Confounders, Interactions, and Neuropathology Associated With This Relationship. *Epidemiol Rev.* 2013 Jan 1;35(1):152–60.

14. Zhang J, Chen C, Hua S, Liao H, Wang M, Xiong Y, et al. An updated meta-analysis of cohort studies: Diabetes and risk of Alzheimer's disease. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017 Feb;124:41–7.
15. Almeida OP, Hulse GK, Lawrence D, Flicker L. Smoking as a risk factor for Alzheimer's disease: contrasting evidence from a systematic review of case-control and cohort studies. *Addiction.* 2002;97(1):15–28.
16. Beydoun MA, Beydoun HA, Gamaldo AA, Teel A, Zonderman AB, Wang Y. Epidemiologic studies of modifiable factors associated with cognition and dementia: systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health.* 2014;14.
17. Morris MS. Homocysteine and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.* 2003;2(7):425–428.
18. Hu Q, Teng W, Li J, Hao F, Wang N. Homocysteine and Alzheimer's Disease: Evidence for a Causal Link from Mendelian Randomization. *J Alzheimers Dis.* 2016 May 10;52(2):747–56.
19. Zhuo J-M, Wang H, Praticò D. Is hyperhomocysteinemia an Alzheimer's disease (AD) risk factor, an AD marker, or neither? *Trends Pharmacol Sci.* 2011 Sep;32(9):562–71.
20. Ho RCM, Cheung MWL, Fu E, Win HH, Zaw MH, Ng A, et al. Is High Homocysteine Level a Risk Factor for Cognitive Decline in Elderly? A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2011 Jul;19(7):607–17.
21. Anstey KJ, Cherbuin N, Budge M, Young J. Body mass index in midlife and late-life as a risk factor for dementia: a meta-analysis of prospective studies: BMI and risk of dementia. *Obes Rev.* 2011 May;12(5):e426–37.
22. Kivipelto M, Solomon A. Cholesterol as a risk factor for Alzheimer's disease—epidemiological evidence. *v.* 2006;114(s185):50–57.
23. Wood WG, Igbavboa U, Eckert GP, Johnson-Anuna LN, Müller WE. Is hypercholesterolemia a risk factor for alzheimer's disease? *Mol Neurobiol.* 2005;31(1–3):185–192.
24. Anstey KJ, Mack HA, Cherbuin N. Alcohol consumption as a risk factor for dementia and cognitive decline: meta-analysis of prospective studies. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2009;17(7):542–555.
25. Ownby RL, Crocco E, Acevedo A, John V, Loewenstein D. Depression and Risk for Alzheimer Disease: Systematic Review, Meta-analysis, and Metaregression Analysis. *Arch Gen Psychiatry.* 2006 May 1;63(5):530.

26. Windt D. Depression: A shared risk factor for cardiovascular and Alzheimer disease [Internet]. 2011 [cited 2017 Feb 9]. Available from: <http://www.mdedge.com/ccjm/article/95590/neurology/depression-shared-risk-factor-cardiovascular-and-alzheimer-disease>
27. Harrington KD, Lim YY, Gould E, Maruff P. Amyloid-beta and depression in healthy older adults: a systematic review. *Aust N Z J Psychiatry*. 2015;49(1):36–46.
28. Panza F, Solfrizzi V, Logroscino G. Age-related hearing impairment - a risk factor and frailty marker for dementia and AD. *Nat Rev Neurol*. 2015;11(3):166–175.
29. Zheng Y, Fan S, Liao W, Fang W, Xiao S, Liu J. Hearing impairment and risk of Alzheimer's disease: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Neurol Sci*. 2017 Feb;38(2):233–9.
30. Mortimer JA, Van Duijn CM, Chandra V, Fratiglioni L, Graves AB, Heyman A, et al. Head trauma as a risk factor for Alzheimer's disease: a collaborative re-analysis of case-control studies. *Int J Epidemiol*. 1991;20(Supplement_2):S28–S35.
31. Rapoport MJ, Feinstein A. Outcome following traumatic brain injury in the elderly: a critical review. *Brain Inj*. 2000;14(8):749–761.
32. Fleminger S, Oliver DL, Lovestone S, Rabe-Hesketh S, Giora A. Head injury as a risk factor for Alzheimer's disease: the evidence 10 years on; a partial replication. *v*. 2003;74(7):857–862.
33. Li Y, Li Y, Li X, Zhang S, Zhao J, Zhu X, et al. Head Injury as a Risk Factor for Dementia and Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of 32 Observational Studies. Lifshitz J, editor. *PLOS ONE*. 2017 Jan 9;12(1):e0169650.
34. Alosco ML, Hayes SM. Structural brain alterations in heart failure: a review of the literature and implications for risk of Alzheimer's disease. *Heart Fail Rev*. 2015 Sep;20(5):561–71.
35. LaRoia H, Louis ED. Association between Essential Tremor and Other Neurodegenerative Diseases: What Is the Epidemiological Evidence? *Neuroepidemiology*. 2011;37(1):1–10.
36. Pendlebury ST, Rothwell PM. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2009;8(11):1006–1018.
37. Akoudad S, Wolters FJ, Viswanathan A, de Bruijn RF, van der Lugt A, Hofman A, et al. Association of Cerebral Microbleeds With Cognitive Decline and Dementia. *JAMA Neurol*. 2016 Aug 1;73(8):934.

38. Zhu X, Zhao Y. Sleep-disordered breathing and the risk of cognitive decline: a meta-analysis of 19,940 participants. *Sleep Breath*. 2018 Mar;22(1):165–73.
39. Wenshan L, Du N, Fan X, Wang Y, Jia X, Hou X, et al. Low Testosterone Level and Risk of Alzheimer's Disease in the Elderly Men: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Mol Neurobiol*. 2016 May;53(4):2679–84.
40. Du K, Liu M, Pan Y, Zhong X, Wei M. Association of Serum Manganese Levels with Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2017 Mar 3;9(3):231.
41. Balion C, Griffith LE, Striffler L, Henderson M, Patterson C, Heckman G, et al. Vitamin D, cognition, and dementia A systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2012;79(13):1397–1405.
42. McGuinness B, Todd S, Passmore P, Bullock R. Blood pressure lowering in patients without prior cerebrovascular disease for prevention of cognitive impairment and dementia. In: The Cochrane Collaboration, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2009 [cited 2017 Feb 19]. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD004034.pub3>
43. Miida T. Can statin therapy really reduce the risk of Alzheimer's disease and slow its progression? *Current Opinion in Lipidology*; 2005.
44. Eckert GP, Wood WG, Müller WE. Statins: drugs for Alzheimer's disease? *J Neural Transm*. 2005 Aug;112(8):1057–71.
45. McGuinness B, Craig D, Bullock R, Passmore P. Statins for the prevention of dementia. In: The Cochrane Collaboration, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2016 [cited 2017 Dec 3]. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD003160.pub3>
46. Alagiakrishnan K, Sankaralingam S, Ghosh M, Mereu L, Senior P. Antidiabetic Drugs and Their Potential Role in Treating Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. *Discov Med*. 2013 Dec 5;16(90):277–86.
47. Seitz DP, Shah PS, Herrmann N, Beyene J, Siddiqui N. Exposure to general anesthesia and risk of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr*. 2011;11(1):83.
48. Caamaño-Isorna F, Corral M, Montes-Martínez A, Takkouche B. Education and Dementia: A Meta-Analytic Study. *Neuroepidemiology*. 2006 Jun 9;26(4):226–32.
49. Honjo K, van Reekum R, Verhoeff NPLG. Alzheimer's disease and infection: Do infectious agents contribute to progression of Alzheimer's disease? *Alzheimers Dement*. 2009

Jul;5(4):348–60.

50. Roubaud Baudron C, Varon C, Mégraud F, Salles N. Sur la piste infectieuse de la maladie d'Alzheimer. . . Helicobacter pylori? Gériatrie Psychol Neuropsychiatr Vieil. 2016;86–94.
51. Doulberis M, Kotronis G, Thomann R, Polyzos SA, Boziki M, Gialamprinou D, et al. Review: Impact of *Helicobacter pylori* on Alzheimer's disease: What do we know so far? Helicobacter. 2018 Feb;23(1):e12454.
52. Flaten TP. Aluminium as a risk factor in Alzheimer's disease, with emphasis on drinking water. Brain Res Bull. 2001;55(2):187–196.
53. Virk SA, Eslick GD. Brief Report: Meta-analysis of Antacid Use and Alzheimer's Disease. Epidemiology. 2015 Sep;26(5):769–73.
54. Hug K, Rööslü M, Rapp R. Magnetic field exposure and neurodegenerative diseases – recent epidemiological studies. Soz- Präventivmedizin SPM. 2006 Jul;51(4):210–20.
55. Garcia AM, Sisternas A, Hoyos SP. Occupational exposure to extremely low frequency electric and magnetic fields and Alzheimer disease: a meta-analysis. Int J Epidemiol. 2008 Apr 1;37(2):329–40.
56. Maes A, Verschaeve L. Can cytogenetics explain the possible association between exposure to extreme low-frequency magnetic fields and Alzheimer's disease?: Electromagnetic fields and Alzheimer's disease? J Appl Toxicol. 2012 Feb;32(2):81–7.
57. Jalilian H, Teshnizi SH, Rööslü M, Neghab M. Occupational exposure to extremely low frequency magnetic fields and risk of Alzheimer disease: A systematic review and meta-analysis. NeuroToxicology [Internet]. 2017 Dec [cited 2018 Mar 20]; Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0161813X17302395>
58. van de Rest O, Berendsen AA, Haveman-Nies A, de Groot LC. Dietary Patterns, Cognitive Decline, and Dementia: A Systematic Review. Adv Nutr Int Rev J. 2015 Mar 1;6(2):154–68.
59. Yusuf M, Weyandt LL, Piryatinsky I. Alzheimer's disease and diet: a systematic review. Int J Neurosci. 2017 Feb;127(2):161–75.
60. Cederholm T, Salem N, Palmblad J. -3 Fatty Acids in the Prevention of Cognitive Decline in Humans. Adv Nutr Int Rev J. 2013 Nov 1;4(6):672–6.
61. Farina N, Llewellyn D, Isaac MGEKN, Tabet N. Vitamin E for Alzheimer's dementia and mild cognitive impairment. In: The Cochrane Collaboration, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2017 [cited 2017 Dec 7]. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD002854.pub5>

62. Zhang D-M, Ye J-X, Mu J-S, Cui X-P. Efficacy of Vitamin B Supplementation on Cognition in Elderly Patients With Cognitive-Related Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2017 Jan;30(1):50–9.
63. Loef M, von Stillfried N, Walach H. Zinc diet and Alzheimer's disease: a systematic review. *Nutr Neurosci*. 2012 Sep;15(5):2–12.
64. Veronese N, Zurlo A, Solmi M, Luchini C, Trevisan C, Bano G, et al. Magnesium Status in Alzheimer's Disease: A Systematic Review. *Am J Alzheimers Dis Dementias®*. 2016 May;31(3):208–13.
65. Small BJ, Rosnick CB, Fratiglioni L, Bäckman L. Apolipoprotein E and Cognitive Performance: A Meta-Analysis. *Psychol Aging*. 2004;19(4):592–600.
66. Elias-Sonnenschein LS, Viechtbauer W, Ramakers IHGB, Verhey FRJ, Visser PJ. Predictive value of APOE- 4 allele for progression from MCI to AD-type dementia: a meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011 Oct 1;82(10):1149–56.
67. Fei M, Jianhua W. Apolipoprotein ε4-Allele as a Significant Risk Factor for Conversion from Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's disease: a Meta-analysis of Prospective Studies. *J Mol Neurosci*. 2013 Jun;50(2):257–63.
68. Cheng H, Wang L, Shi T, Shang Y, Jiang L. Association of insulin degrading enzyme gene polymorphisms with Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Int J Neurosci*. 2015 May 4;125(5):328–35.
69. Liu M, Bian C, Zhang J, Wen F. Apolipoprotein E gene polymorphism and Alzheimer's disease in Chinese population: a meta-analysis. *Sci Rep [Internet]*. 2014 Mar 17 [cited 2017 Feb 16];4. Available from: <http://www.nature.com/articles/srep04383>
70. Agarwal R, Tripathi CB. Association of Apolipoprotein E Genetic Variation in Alzheimer's Disease in Indian Population: A Meta-Analysis. *Am J Alzheimers Dis Dementias®*. 2014 Nov;29(7):575–82.
71. Deb S, Braganza J, Norton N, Williams H, Kehoe PG, Williams J, et al. APOE ε4 influences the manifestation of Alzheimer's disease in adults with Down's syndrome. *Br J Psychiatry*. 2000;176(5):468–472.
72. Rodríguez-Manotas M, Amorín-Díaz M, Cañizares-Hernández F, Ruíz-Espejo F, Martínez-Vidal S, González-Sarmiento R, et al. Association study and meta-analysis of Alzheimer's disease risk and presenilin-1 intronic polymorphism. *Brain Res*. 2007 Sep;1170:119–28.
73. Chen Q, Liang B, Wang Z, Cheng X, Huang Y, Liu Y, et al. Influence of four polymorphisms in ABCA1 and PTGS2 genes on risk of Alzheimer's disease: a meta-analysis.

Neurol Sci. 2016 Aug;37(8):1209–20.

74. Wang X-F, Cao Y-W, Feng Z-Z, Fu D, Ma Y-S, Zhang F, et al. Quantitative assessment of the effect of ABCA1 gene polymorphism on the risk of Alzheimer's disease. *Mol Biol Rep*. 2013 Feb;40(2):779–85.

75. Bao J, Wang X, Mao Z. Associations Between Genetic Variants in 19p13 and 19q13 Regions and Susceptibility to Alzheimer Disease: A Meta-Analysis. *Med Sci Monit*. 2016 Jan 22;22:234–43.

76. Liu Y, Chen Q, Liu X, Dou M, Li S, Zhou J, et al. Genetic Association of CHAT rs3810950 and rs2177369 Polymorphisms with the Risk of Alzheimer's Disease: A Meta-Analysis. *BioMed Res Int*. 2016;2016:1–12.

77. Yuan H, Xia Q, Ling K, Wang X, Wang X, Du X. Association of Choline Acetyltransferase Gene Polymorphisms (SNPs rs868750G/A, rs1880676G/A, rs2177369G/A and rs3810950G/A) with Alzheimer's Disease Risk: A Meta-Analysis. *PloS One*. 2016;11(7):e0159022.

78. Lu Y, Liu W, Wang X. TREM2 variants and risk of Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Neurol Sci*. 2015 Oct;36(10):1881–8.

79. Lehmann DJ. Large Meta-Analysis Establishes the ACE Insertion-Deletion Polymorphism as a Marker of Alzheimer's Disease. *Am J Epidemiol*. 2005 Jul 13;162(4):305–17.

80. Yuan Y, Piao J, Ma K, Lu N. Angiotensin-converting enzyme gene insertion-deletion polymorphism is a risk marker for Alzheimer's disease in a Chinese population: a meta-analysis of case-control studies. *J Neural Transm*. 2015 Aug;122(8):1105–13.

81. Lee YH, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Association between TNF- α promoter -308 A/G polymorphism and Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Neurol Sci*. 2015 Jun;36(6):825–32.

82. Peng Q, Lao X, Huang X, Qin X, Li S, Zeng Z. The MTHFR C677T polymorphism contributes to increased risk of Alzheimer's Disease: Evidence based on 40 case-control studies. *Neurosci Lett*. 2015 Jan;586:36–42.

83. Cheng, Liang B, Hao Y, Zhou W. Estrogen receptor alpha gene polymorphisms and risk of Alzheimer's disease: evidence from a meta-analysis. *Clin Interv Aging*. 2014 Jun;1031.

84. Del Bo R, Ghezzi S, Scarpini E, Bresolin N, Comi GP. VEGF genetic variability is associated with increased risk of developing Alzheimer's disease. *J Neurol Sci*. 2009 Aug;283(1–2):66–8.

85. He D, Lu W, Chang K, Liu Y, Zhang J, Zeng Z. Vascular endothelial growth factor polymorphisms and risk of Alzheimer's disease: A meta-analysis. *Gene*. 2013

Apr;518(2):296–302.

86. Dou C, Zhang J, Sun Y, Zhao X, Wu Q, Ji C, et al. The association of ACT-17 A/T polymorphism with Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Curr Alzheimer Res.* 2013;10(1):63–71.
87. Guan F, Gu J, Hu F, Zhu Y, Wang W. Association between α 1-antichymotrypsin signal peptide –15A/T polymorphism and the risk of Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Mol Biol Rep.* 2012 Jun;39(6):6661–9.
88. Nandar W, Connor JR. HFE Gene Variants Affect Iron in the Brain. *J Nutr.* 2011 Apr 1;141(4):729S-739S.
89. Li M, Wang W, Li Y, Wang L, Shen X, Tang Z. CYP46A1 intron-2T/C polymorphism and Alzheimer's disease: An updated meta-analysis of 16 studies including 3960 cases and 3828 controls. *Neurosci Lett.* 2013 Aug;549:18–23.
90. Han X-M, Wang C-H, Sima X, Liu S-Y. Interleukin-6 –174G/C polymorphism and the risk of Alzheimer's disease in Caucasians: A meta-analysis. *Neurosci Lett.* 2011 Oct;504(1):4–8.
91. Hua Y, Guo X, Huang Q, Kong Y, Lu X. Association between interleukin-6 –174G/C polymorphism and the risk of Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Int J Neurosci.* 2013 Sep;123(9):626–35.
92. Qin X, Peng Q, Zeng Z, Chen Z, Lin L, Deng Y, et al. Interleukin-1A –889C/T polymorphism and risk of Alzheimer's disease: a meta-analysis based on 32 case-control studies. *J Neurol.* 2012 Aug;259(8):1519–29.
93. Zhang Y, Zhang J, Tian C, Xiao Y, Li X, He C, et al. The –1082G/A polymorphism in IL-10 gene is associated with risk of Alzheimer's disease: A meta-analysis. *J Neurol Sci.* 2011 Apr;303(1–2):133–8.
94. Hua Y, Zhao H, Kong Y, Lu X. Association between Alzheimer's disease and the NOS3 gene Glu298Asp polymorphism. *Int J Neurosci.* 2014 Apr;124(4):243–51.
95. Ntais C, Polycarpou A, Ioannidis J. Meta-Analysis of the Association of the Cathepsin D Ala224Val Gene Polymorphism with the Risk of Alzheimer's Disease: A HuGE Gene-Disease Association Review. *Am J Epidemiol.* 2004 Mar 15;159(6):527–36.
96. Del Bo R, Scarlato M, Ghezzi S, Martinelli-Boneschi F, Fenoglio C, Galimberti G, et al. Is M129V of PRNP gene associated with Alzheimer's disease? A case-control study and a meta-analysis. *Neurobiol Aging.* 2006;27(5):770–e1.
97. Jo SA, Ahn K, Kim E, Kim H-S, Jo I, Kim DK, et al. Association of BACE1 Gene Polymorphism with Alzheimer's Disease in Asian Populations: Meta-Analysis Including

- Korean Samples. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2008 Jan 8;25(2):165–9.
98. Letenneur L. Consommation d'alcool et risque de démence. *Gérontologie Société*. 2003;26 / n° 105(2):109.
99. Jorm AF, Korten AE, Henderson AS. The prevalence of dementia: a quantitative integration of the literature. *Acta Psychiatr Scand*. 1987;76(5):465–479.
100. Corrada MM, Brookmeyer R, Paganini-Hill A, Berlau D, Kawas CH. Dementia incidence continues to increase with age in the oldest old: The 90+ study. *Ann Neurol*. 2010 Jan;67(1):114–21.
101. Wang H-X, Jin Y, Hendrie HC, Liang C, Yang L, Cheng Y, et al. Late Life Leisure Activities and Risk of Cognitive Decline. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2013 Feb 1;68(2):205–13.
102. Wright H, Jenks RA, Demeyere N. Frequent Sexual Activity Predicts Specific Cognitive Abilities in Older Adults. *J Gerontol Ser B [Internet]*. 2017 Jun 21 [cited 2018 Mar 23]; Available from: <http://academic.oup.com/psychsocgerontology/article/doi/10.1093/geronb/gbx065/3869292/Frequent-Sexual-Activity-Predicts-Specific>
103. Billioti de Gage S, Begaud B, Bazin F, Verdoux H, Dartigues J-F, Peres K, et al. Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study. *BMJ*. 2012 Sep 27;345(sep27 4):e6231–e6231.
104. Shash D, Kurth T, Bertrand M, Dufouil C, Barberger-Gateau P, Berr C, et al. Benzodiazepine, psychotropic medication, and dementia: A population-based cohort study. *Alzheimers Dement*. 2016 May;12(5):604–13.
105. Dartigues J-F, Helmer C, Letenneur L, Péres K, Amieva H, Auriacombe S, et al. Paquid 2012: illustration and overview. *Gériatrie Psychol Neuropsychiatr Viellissement*. 2012 Sep;(3):325–331.
106. Wang C, Yu J-T, Wang H-F, Jiang T, Tan C-C, Meng X-F, et al. Meta-Analysis of Peripheral Blood Apolipoprotein E Levels in Alzheimer's Disease. Borchelt DR, editor. *PLoS ONE*. 2014 Feb 18;9(2):e89041.
107. Forero DA, González-Giraldo Y, López-Quintero C, Castro-Vega LJ, Barreto GE, Perry G. Meta-analysis of Telomere Length in Alzheimer's Disease. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2016 Aug;71(8):1069–73.

ANNEXES

Annexe 1 : Mini Mental Test Examination (MMSE)

MINI MENTAL STATE EXAMINATION (M.M.S.E)	Etiquette du patient
Date :	
Évalué(e) par :	
Niveau socio-culturel	

ORIENTATION

Je vais vous poser quelques questions pour apprécier comment fonctionne votre mémoire. Les unes sont très simples, les autres un peu moins. Vous devez répondre du mieux que vous pouvez.

Quelle est la date complète d'aujourd'hui ?

☞ Si la réponse est incorrecte ou incomplète, posez les questions restées sans réponse, dans l'ordre suivant :

- | | |
|--|------------------------------------|
| !0ou1! | !0ou1! |
| 1. en quelle année sommes-nous ? !___! | 4. Quel jour du mois ? !___! |
| 2. en quelle saison ? !___! | 5. Quel jour de la semaine ? !___! |
| 3. en quel mois ? !___! | |
- ☞ Je vais vous poser maintenant quelques questions sur l'endroit où nous nous trouvons.
- | |
|--|
| 6. Quel est le nom de l'Hôpital où nous sommes ? !___! |
| 7. Dans quelle ville se trouve-t-il ? !___! |
| 8. Quel est le nom du département dans lequel est située cette ville ? !___! |
| 9. Dans quelle province ou région est situé ce département ? !___! |
| 10. A quel étage sommes-nous ici ? !___! |

APPRENTISSAGE

☞ Je vais vous dire 3 mots ; je voudrais que vous me les répétiez et que vous essayiez de les retenir car je vous les demanderai tout à l'heure.

- | | | | | |
|------------|---------|----|-----------|-------|
| 11. Cigare | [citron | ou | [fauteuil | !___! |
| 12. fleur | [clé | ou | [tulipe | !___! |
| 13. porte | [ballon | | [canard | !___! |
- Répéter les 3 mots.

ATTENTION ET CALCUL

☞ Voulez-vous compter à partir de 100 en retirant 7 à chaque fois ?

- | | |
|--------|-------|
| 14. 93 | !___! |
| 15. 86 | !___! |
| 16. 79 | !___! |
| 17. 72 | !___! |
| 18. 65 | !___! |

☞ Pour tous les sujets, même pour ceux qui ont obtenu le maximum de points, demander : « voulez-vous épeler le mot MONDE à l'envers » : E D N O M.

RAPPEL

☞ Pouvez-vous me dire quels étaient les 3 mots que je vous ai demandé de répéter et de retenir tout à l'heure ?

- | | | | | |
|------------|---------|----|-----------|-------|
| 19. Cigare | [citron | ou | [fauteuil | !___! |
| 20. fleur | [clé | ou | [tulipe | !___! |
| 21. porte | [ballon | | [canard | !___! |

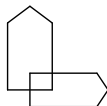
LANGAGE

- | | | |
|--|--------------------|-------|
| 22. quel est le nom de cet objet? | Montrer un crayon. | !___! |
| 23. Quel est le nom de cet objet | Montrer une montre | !___! |
| 24. Ecoutez bien et répétez après moi : « PAS DE MAIS, DE SI, NI DE ET » | | !___! |
- ☞ Poser une feuille de papier sur le bureau, la montrer au sujet en lui disant : « écoutez bien et faites ce que je vais vous dire » (consignes à formuler en une seule fois) :
- | | |
|---|-------|
| 25. prenez cette feuille de papier avec la main droite. | !___! |
| 26. Pliez-la en deux. | !___! |
| 27. et jetez-la par terre ». | !___! |
- ☞ Tendre au sujet une feuille de papier sur laquelle est écrit en gros caractères : « FERMEZ LES YEUX » et dire au sujet :
- | | |
|---------------------------------|-------|
| 28. «faites ce qui est écrit ». | !___! |
|---------------------------------|-------|
- ☞ Tendre au sujet une feuille de papier et un stylo en disant :
- | | |
|---|-------|
| 29. voulez-vous m'écrire une phrase, ce que vous voulez, mais une phrase entière. » | !___! |
|---|-------|

PRAXIES CONSTRUCTIVES.

☞ Tendre au sujet une feuille de papier et lui demander :

- | | |
|---|-------|
| 30. « Voulez-vous recopier ce dessin ». | !___! |
|---|-------|



SCORE TOTAL (0 à 30) !___!

Annexe 2 : Montréal Cognitive Assessment (MoCA)

Nom :

Date de naissance :

Scolarité :

DATE :

Sexe :

VISUOSPATIAL/ÉXÉCUTIF						Points						
				Dessiner l'horloge (onze heures dix) 3 points								
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> /5						
DÉNOMINATION												
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> /3						
MÉMOIRE												
Lire la liste de mots, le patient doit répéter. Faire un rappel 5 minutes après.												
	Visage	Velour	Église	Marguerite	Rouge	Pas de point						
1 ^{er} essai												
2 ^e essai												
ATTENTION												
Lire la série de chiffres (1 chiffre/seconde)												
Le patient doit la répéter		<input type="checkbox"/>	2	1	8	5	4					
Le patient doit la répéter à l'envers		<input type="checkbox"/>	7	4	2							
Lire la série de lettres. Le patient doit taper de la main à chaque lettre A. (Pas de point si 2 erreurs)												
<input type="checkbox"/>	F B A C M N A A J K L B A F A K D E A A A J A M O F A A B					<input type="checkbox"/> /1						
Soustraire série de 7 à partir de 100 (4 ou 5 soustractions correctes : 3 pts; 2 ou 3 correctes : 2 pts; 1 correcte : 1 pt; 0 correcte : 0 pt)												
<input type="checkbox"/>	93	<input type="checkbox"/>	86	<input type="checkbox"/>	79	<input type="checkbox"/>	72	<input type="checkbox"/>	65	<input type="checkbox"/> /3		
LANGAGE												
Répéter :												
"Le colibri a déposé ses œufs sur la table." <input type="checkbox"/>			"L'argument de l'avocat les a convaincus." <input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/> /2						
Fluidité du langage :												
Nommer un maximum de mots commençant par la lettre "F" en 1 minute				<input type="checkbox"/> (Nb. 11 mots)		<input type="checkbox"/> /1						
ABSTRACTION												
Similitude en ex. : banane, orange = fruit												
train - bicyclette <input type="checkbox"/>			montre - règle <input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/> /2						
RAPPEL (points pour rappel SANS INDICES seulement)												
Doit se souvenir des mots		Visage	Velours	Église	Marguerite	Rouge	<input type="checkbox"/> /5					
Sans indices		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>						
Indice de catégorie												
Indice choix multiples												
ORIENTATION												
<input type="checkbox"/>	Date	<input type="checkbox"/>	Mois	<input type="checkbox"/>	Année	<input type="checkbox"/>	Jour	<input type="checkbox"/>	Endroit	<input type="checkbox"/>	Ville	<input type="checkbox"/> /6
TOTAL (ajouter 1 point si scolarité ≥ 12 ans)						<input type="checkbox"/> /30						
Normal : 26/30												



Annexe 3 : Critères diagnostiques de la démence de type Alzheimer, DSM-IV-TR

- A. Apparition de déficits cognitifs multiples, comme en témoignent à la fois :
1. une altération de la mémoire (altération de la capacité à apprendre des informations nouvelles ou à se rappeler les informations apprises antérieurement) ;
 2. une (ou plusieurs) des perturbations cognitives suivantes :
 - a. aphasie (perturbation du langage)
 - b. apraxie (altération de la capacité à réaliser une activité motrice malgré des fonctions motrices intactes)
 - c. agnosie (impossibilité de reconnaître ou d'identifier des objets malgré des fonctions sensorielles intactes)
 - d. perturbation des fonctions exécutives (faire des projets, organiser, ordonner dans le temps, avoir une pensée abstraite).

B. Les déficits cognitifs des critères A1 et A2 sont tous les deux à l'origine d'une altération significative du fonctionnement social ou professionnel et représentent un déclin significatif par rapport au niveau de fonctionnement antérieur.

C. L'évolution est caractérisée par un début progressif et un déclin cognitif continu.

- D. Les déficits cognitifs des critères A1 et A2 ne sont pas dus :
1. à d'autres affections du système nerveux central qui peuvent entraîner des déficits progressifs de la mémoire et du fonctionnement cognitif (par exemple : maladie cérébrovasculaire, maladie de Parkinson, maladie de Huntington, hématome sous-dural, hydrocéphalie à pression normale, tumeur cérébrale) ;
 2. à des affections générales pouvant entraîner une démence (par exemple : hypothyroïdie, carence en vitamine B12 ou en folates, pellagre, hypercalcémie, neurosyphilis, infection par le VIH) ;
 3. à des affections induites par une substance.

E. Les déficits ne surviennent pas de façon exclusive au cours de l'évolution d'un syndrome confusionnel.

F. La perturbation n'est pas mieux expliquée par un trouble de l'Axe I (par exemple : trouble dépressif majeur, schizophrénie).

Codification fondée sur la présence ou l'absence d'une perturbation cliniquement significative du comportement :

Sans perturbation du comportement : si les troubles cognitifs ne s'accompagnent d'aucune perturbation cliniquement significative du comportement.

Avec perturbation du comportement : si les troubles cognitifs s'accompagnent d'une perturbation cliniquement significative (par exemple : errance, agitation) du comportement.

Préciser le sous-type :

À début précoce : si le début se situe à 65 ans ou avant.

À début tardif : si le début se situe après 65 ans.

Annexe 4 : Critères diagnostiques de la maladie d'Alzheimer, NINCDS-ADRDA

1. Critères de maladie d'Alzheimer probable :
 - syndrome démentiel établi sur des bases cliniques et documenté par le *Mini-Mental State Examination*, le *Blessed Dementia Scale* ou tout autre test équivalent et confirmé par des preuves neuropsychologiques
 - déficit d'au moins deux fonctions cognitives
 - altérations progressives de la mémoire et des autres fonctions cognitives
 - absence de trouble de conscience
 - survenue entre 40 et 90 ans, le plus souvent au-delà de 65 ans
 - en l'absence de désordres systémiques ou d'une autre maladie cérébrale pouvant rendre compte par eux-mêmes, des déficits mnésiques et cognitifs progressifs
2. Ce diagnostic de maladie d'Alzheimer probable est renforcé par :
 - la détérioration progressive des fonctions telles que le langage (aphasie), les habilités motrices (apraxie) et perceptives (agnosie)
 - la perturbation des activités de la vie quotidienne et la présence de troubles du comportement
 - une histoire familiale de troubles similaires surtout si confirmés histologiquement
 - le résultat aux examens standards suivants :
 - normalité du liquide céphalo-rachidien
 - EEG normal ou siège de perturbations non spécifiques comme la présence d'ondes lentes
 - présence d'atrophie cérébrale d'aggravation progressive
3. Autres caractéristiques cliniques compatibles avec le diagnostic de maladie d'Alzheimer probable après exclusion d'autres causes :
 - période de plateaux au cours de l'évolution
 - présence de symptômes tels que dépression, insomnie, incontinence, idées délirantes, illusions, hallucinations, réactions de catastrophe, désordres sexuels et perte de poids. Des anomalies neurologiques sont possibles surtout aux stades évolués de la maladie, notamment des signes moteurs tels qu'une hypertonie, des myoclonies ou des troubles de la marche.
 - crises comitiales aux stades tardifs
 - scanner cérébral normal pour l'âge
4. Signes rendant le diagnostic de maladie d'Alzheimer probable incertain ou improbable :
 - début brutal
 - déficit neurologique focal tel que hémiparésie, hypoesthésie, déficit du champ visuel, incoordination motrice à un stade précoce
 - crises convulsives ou troubles de la marche en tout début de maladie
5. Le diagnostic clinique de la maladie d'Alzheimer possible :
 - peut être porté sur la base du syndrome démentiel, en l'absence d'autre désordre neurologique, psychiatrique ou systémique susceptible de causer une démence, en présence de variante dans la survenue, la présentation ou le cours de la maladie ;
 - peut être porté en présence d'une seconde maladie systémique ou cérébrale susceptible de produire un syndrome démentiel mais qui n'est pas considérée comme la cause de cette démence ;
 - et pourrait être utilisé en recherche clinique quand un déficit cognitif sévère progressif est identifié en l'absence d'autre cause identifiable.
6. Les critères pour le diagnostic de maladie d'Alzheimer certaine sont :
 - les critères cliniques de la maladie d'Alzheimer probable ;
 - et la preuve histologique apportée par la biopsie ou l'autopsie.

Annexe 5 : Résumé des revues de littérature

Facteur étudié	Titre	Auteurs	Revue	Année	Type et nombres d'études incluses	Années d'inclusion	Nb sujets	Principaux résultats
Déficit auditif lié à l'âge	Age-related hearing impairment a risk factor and frailty marker for dementia and AD (28)	Panza et al.	Nature Reviews Neurology	2015	1/ DA périphérique : 8 études longitudinales (EL) + 1 CT + 6 études transversales (ET) 2/ DA central : 5 EL dont 1 CT	1991-2013	1/Total NC Entre 418 et 6112 sujets par études 2/Total NC Entre 70 et 1662 sujets par étude	1/ Déficit auditif périphérique : associé à déclin cognitif accéléré pour toutes les études sauf une à 2 ans, puis + à 8 ans 2/ Déficit auditif central : associé à un déclin cognitive accéléré sauf dans 1 étude avec suivi à 5 ans
Diabète type 2	The Projected Impact of Risk Factor Reduction on Alzheimer's Disease Prevalence (9)	Barnes & Yaffe	The lancet Neurology	2011	2 méta analyses (MA) de 8 et 9 études prospectives, donc 17 au total, dont 6 doublons + 5 essais contrôlés randomisés (RCT) sur impact cognitif du ttt	2005-2011	Nombre de participants non précisé	- Méta n°1/ association entre diabète et augmentation risque MA dans 2 études, 5 autres trouvent une hausse non significative - Méta n°2/4 sur 9 trouvent une association significative entre démence et DT2

					antiDT2			
HTA	The Projected Impact of Risk Factor Reduction on Alzheimer's Disease Prevalence (6)	Barnes & Yaffe	The lancet Neurology	2011	Revue de littérature : 13 études sélectionnées + 1 méta analyse	2005-2011	13 études : population NC Méta analyse : 15936 sujets	- HTA à « mi-vie » est associé à risque augmenté MA - 8 études sur 13 : lien non significatif entre HTA « late-life » et MA -OR estimé pour HTA « mid-life » : 1,61 IC95(1,16-2,24)
Tabagisme	The Projected Impact of Risk Factor Reduction on Alzheimer's Disease Prevalence (6)	Barnes & Yaffe	The lancet Neurology	2011	3EL 1/ 1 MA avec 19 EP 2/ 1 MA avec 23 EL 3/ 1 MA avec 17 EL	2005-2011	Nombre de participants non précisé	- augmentation du RR de démence si tabagisme actif, pas si ancien tabagique RR estimés selon MA : 1/ Current vs never : RR = 1,79 (1,43 - 2,23) Current vs former : RR = 1,70 (1,25 - 2,31) 2/ 1.59 IC95(1.15-2.20) 3/ 1.45 IC95(1.16-1.80)
Obésité	The Projected Impact of Risk Factor Reduction on Alzheimer's Disease Prevalence (6)	Barnes & Yaffe	The lancet Neurology	2011	Inclusion de 10 EP, dont 7 compatibles pour MA 1 MA de 6 études	2005-2011	Nombre de participants non précisé	- association entre « mid-life » obésité et risque augmenté de démence - RR estimé 1,59 IC95 (1,02-2,48) par MA la plus récente
Dépression	The Projected Impact of Risk Factor Reduction on Alzheimer's Disease Prevalence (6)	Barnes & Yaffe	The lancet Neurology	2011	-1 MA avec 7 CT et 6 EP -1 revue de 9CT + 11EP	2005-2011	Revue la plus récente : 102172 sujets	- antécédents de dépression associé à risque augmenté de démence - RR le plus récent : 1,9 IC95(1,55-2,33) basé sur 11 EP de cohorte
Inactivité intellectuelle	The Projected Impact of Risk Factor Reduction on Alzheimer's Disease Prevalence (6)	Barnes & Yaffe	The lancet Neurology	2011	2 revues : 1/ 22 EL 2/ 13 cohortes + 6CT	2005-2011	1/ 21456 participants 2/non précisé	- risque de démence et MA augmenté si faible niveau éducatif

					+ plusieurs RCT			
Sédentarité	The Projected Impact of Risk Factor Reduction on Alzheimer's Disease Prevalence (6)	Barnes & Yaffe	The lancet Neurology	2011	2 revues et plusieurs RCT 1/ 16 EP 2/ 24 EL	2005-2011	1/167016 participants 2/non précisé	- association entre inactivité physique et démence dans revues et méta analyses
Hyperhomocystéinémie	Is hyperhomocysteinemia an Alzheimer's disease (AD) risk factor, an AD marker, or neither? (19)	Zhuo Jia Min et al.	Trends in Pharmacological Sciences	2011	Revue de littérature sur les études observationnelles (rétro et prospectives) et interventionnelles	Revue depuis 1990		- l'augmentation de l'homocystéinémie précède le déclin cognitif dans la population âgée
Dépression	Depression: A shared risk factor for cardiovascular and Alzheimer disease (26)	Dylan Windt et al.	Cleveland Clinic Journal of Medicine	2011	Revue des articles de l'année précédant la publication	2010		- toutes les études incluses trouvent une association entre dépression et risque augmenté de MA
Diabète type 2	Type 2 Diabetes as a Risk Factor for Alzheimer's Disease: The Confounders, Interactions, and Neuropathology Associated With This Relationship (13)	Vagelatos et al.	Epidemiologic Reviews	2013	Revue de littérature des études épidémiologiques longitudinales en cohorte (15 études incluses)	1946-2013	Entre 588 et 1230403 participants par étude Age moyen entre 52 et 88 ans	- DT2 est un FR pour MA probable avec RR 1,57 IC95(1,41-1,75)
Hyperhomocystéinémie	Is High Homocysteine Level a Risk Factor for Cognitive Decline in Elderly? A Systematic	Ho Roger et al.	The American Journal of Geriatric Psychiatry	2011	Revue de 17 études (13 transversales et 4		6122 participants	- Les patients souffrant de MA et DV ont un taux Hcy plus élevé - pas de lien entre démence et Hcy prouvé par cette revue

	Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression (20)				prospectives ;)			
Obésité	Body mass index in midlife and late-life as a risk factor for dementia: a meta-analysis of prospective studies: BMI and risk of dementia (21)	Anstey et al.	Obesity Reviews	2011	Revue de 15 EP	Entre 1950 et 2009	25624 participants au total	- l'insuffisance pondérale, le surpoids et l'obésité à « mi-vie » augmente le risque de démence, notamment MA
Hypercholestérolémie	Cholesterol as a risk factor for Alzheimer's disease—epidemiological evidence (22)	Kivipelto et al.	Acta Neurologica Scandinavica	2006	Revue incluant 12 études épidémiologiques ; 5 études « midlife » 7 études « late-life »	Entre 1985 et 2005	Entre 382 et 8845 participants par étude	- mid-life : association positive pour 4 études sur 5 - late-life : pas d'association claire
Tabagisme	Smoking as a risk factor for Alzheimer's disease: contrasting evidence from a systematic review of case-control and cohort studies (15)	Almeida et al.	Addiction	2002	21 étude CT 8 EP de cohorte	Entre 1966 et 2000	Total CT : 5323 participants Total EP : 43885 participants	- possible association entre tabagisme et MA mais non certain car résultats d'études divergent
Aluminium	Aluminium as a risk factor in Alzheimer's disease, with emphasis on drinking water (52)	Flaten	Brain research bulletin	2001	13 études épidémiologiques	Non détaillé, ni les années, ni les populations de chaque étude		-Association possible entre MA et Aluminium présent dans l'eau potable MAIS beaucoup d'« inconsistances »
Allèle ε4 du	Apolipoprotein ε4-Allele as	Fei et al.	Journal of	2013	MA de 8 EP	Entre 1995	Total de 776 sujets	- association significative retrouvé dans les

gène APOE (e4APOE)	a Significant Risk Factor for Conversion from Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's disease: a Meta-analysis of Prospective Studies (67)		Molecular Neuroscience			et 2009	âgés de 60 à 83 ans	études entre présence du gène e4 APOE et risque de conversion d'une déficience cognitive légère en maladie d'Alzheimer - RR = 2.09 IC95(1.52-2.88)
TC avec PC	Head injury as a risk factor for Alzheimer's disease: the evidence 10 years on; a partial replication (32)	Fleminger et al.	Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry	2003	MA de 15 CT	Entre 1966 et 2006	Total 4639 sujets : 182 cas avec TC+PC 1804 cas sans TC+PC 2489 témoins sans TC+PC 164 témoins avec TC+PC	OR (all studies) 1,58 (1,21-2,06) OR (hommes) 2,29 (1,47-3,568) OR (femmes) 0,91 (0,56-1,47) Donc association entre ATCD TC+PC et MA, significative seulement chez les hommes
Polymorphisme rs2422493 du gène ABCA1	Influence of four polymorphisms in ABCA1 and PTGS2 genes on risk of Alzheimer's disease: a meta-analysis (73)	Chen et al.	Neurological Sciences	2016	MA de 3 CT	Jusqu'au 1 ^{er} octobre 2015	Total 2980 sujets 1426 cas 1554 témoins Population caucasienne	Allèle T associée à risque de MA Allèle C non associée à risque de MA OR (TvsC) : 1,12 (1,01-1,24) OR (TTvsCC) : 1,26 (1,03-1,55) OR (TTvs(TC+CC)) : 1,33 (1,12-1,58) Non significatif TCvsCC ou (TT+TC)vsCC OR TT+ e4APOE : 8,19 (5,17-12,98) OR TT sans e4APOE : 1,40 (1,03-1,91) Donc, OR augmenté avec ou sans e4APOE, encore plus grand si e4APOE +
Testostéronémie chez l'homme	Low Testosterone Level and Risk of Alzheimer's Disease in the Elderly Men: a Systematic Review and Meta-Analysis (39)	Wenshan et al.	Molecular Neurobiology	2016	MA de 7 EP de cohorte	Jusqu'au 10 mars 2015	Total 5251 hommes « agés » 240 cas de MA « Baseline age » : 1/ 32 à 87 ans 2/ 65 ans et plus 3/ âge moyen 75,4 ans 4/ 73 à 91 ans 5/ 64 à 94 ans	Faible concentration plasmatique testostérone associé à risque augmenté de MA chez les hommes « agés » RR 1,48 (1,12-1,96), p<0,006 Donnée manquante : définition « homme âgé » Attention limite ! différentes considérations par étude sur « taux faible testostérone »

							6/ âge moyen 76,7 ans 7/ 65 ans et plus	
Polymorphisme rs3810950 du gène CHAT	Genetic Association of CHAT rs3810950 and rs2177369 Polymorphisms with the Risk of Alzheimer's Disease: A Meta-Analysis (76)	Liu et al.	BioMed Research International	2016	MA de 11 CT	Non précisé	Total 9914 sujets 3951 cas 5963 témoins	Polymorphisme rs3810950 associé à risque augmenté MA dans 3 modèles génétiques sur 5 OR (AvsG) : 1,18 (1,01-1,37), p<0,03 OR (AAvsGG) : 1,63 (1,09-2,42), p<0,02 OR (AAvs(AG+GG)) : 1,65 (1,20-2,26), p<0,01
Génotypes APOE	Association of Apolipoprotein E Genetic Variation in Alzheimer's Disease in Indian Population: A Meta-Analysis (70)	Agarwal et Tripathi	American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias	2014	MA de 7CT	Jusque juin 2013	Total 1068 sujets 417 cas 651 témoins Population indienne, âge moyen entre 61 et 73,3 ans, sauf 1 étude âge de 50 à 85 ans	Association significative entre allèle e4 et génotypes e2/4, e3/4 et e4/4 avec risque augmenté de MA OR allèle e4 : 5.90 (3.44-10.13) OR e2/4 : 3,93 (1,60-9,68) OR e3/4 : 4,18 (2,54-6,87) OR e4/4 : 4,81 (1,95-11,86)
Polymorphisme rs3764605 du gène ABCA7	Associations Between Genetic Variants in 19p13 and 19q13 Regions and Susceptibility to Alzheimer Disease: A Meta-Analysis (75)	Bao et al.	Medical Science Monitor	2016	MA de 17CT	Jusqu'au 1 ^{er} décembre 2014	Total 59485 sujets 19739 cas 39746 témoins	Pooled OR : 1,20 (1,14-1,26), p<0,001 Donc allèle G ABCA7rs3764605 associé à risque augmenté MA
Polymorphisme rs2075650 du gène TOMM40	Associations Between Genetic Variants in 19p13 and 19q13 Regions and Susceptibility to Alzheimer Disease: A Meta-Analysis (75)	Bao et al.	Medical Science Monitor	2016	MA de 14CT	Jusqu'au 1 ^{er} décembre 2014	Total 27584 sujets 11490 cas 16094 témoins	OR Allèle A : 2,87 (2,46-3,34), p<0,001 Donc allèle A TOMM40rs2075650 associé à risque augmenté MA
Polymorphisme rs75932628 du gène TREM2	TREM2 variants and risk of Alzheimer's disease: a meta-analysis	Lu et al.	Neurological Sciences	2015	MA de 13CT	Jusque mars 2015	Total 143107 sujets 17013 cas	OR : 2,70 (2,24-3,24), p<0,001 Donc, variante rs75932628 associée à risque

	(78)						126094 témoins	augmenté de MA
Polymorphisme rs104894002 du gène TREM2	TREM2 variants and risk of Alzheimer's disease: a meta-analysis (78)	Lu et al.	Neurological Sciences	2015	MA de 3CT	Jusque mars 2015	Total 4374 sujets 2004 cas 2370 témoins	OR : 7,21 (1,28-40,78), p<0,025 Donc, variante rs104894002 associée à risque augmenté de MA MAIS réserve de la part des auteurs car nb de cas limité
Polymorphisme rs143332484 du gène TREM2	TREM2 variants and risk of Alzheimer's disease: a meta-analysis (78)	Lu et al.	Neurological Sciences	2015	MA de 5CT	Jusque mars 2015	Total 8894 sujets 4365 cas 4529 témoins	OR : 1.65 (1.24-2.21), p<0,001 Donc, variante rs143332484 associée à risque augmenté de MA MAIS réserve de la part des auteurs car nb de cas limité
Faible niveau éducatif	Epidemiologic studies of modifiable factors associated with cognition and dementia: systematic review and meta-analysis (16)	Beydoun et al.	BMC Public Health	2014	Revue de 52 études 27 cohortes et 25 transversales MA de 4 études de cohorte pour maladie d'Alzheimer	Entre janvier 1990 et octobre 2012	Total 225989 sujets	18 cohortes sur 27 associent faible niveau éducatif et moins bon pronostic cognitif 21 des 25 études transversales émettent l'hypothèse qu'un meilleur niveau éducatif est un facteur protecteur de trouble cognitifs Soit 61,5% admettent l'hypothèse qu'un faible niveau éducatif est associé à risque augmenté de démence MA : RR (low vs high education) pour maladie alzheimer : 1,99 (1,30-3,04) Low : < 8 ans High : >= 8 ans

Tabagisme	Epidemiologic studies of modifiable factors associated with cognition and dementia: systematic review and meta-analysis (16)	Beydoun et al.	BMC Public Health	2014	Revue de 36 études 29 cohortes et 7 transversales MA de 9 études pour maladie d'Alzheimer	Entre janvier 1990 et octobre 2012	Total 170816 sujets	16 des 29 cohortes (55,2%) trouvent une association entre tabagisme et augmentation du risque de trouble cognitif 2 des 7 études transversales (28,6%) trouvent une association entre tabagisme et augmentation du risque de trouble cognitif MA : RR (current or ever vs never) pour maladie alzheimer : 1,37 (1,23-1,52)
Alcool	Epidemiologic studies of modifiable factors associated with cognition and dementia: systematic review and meta-analysis (16)	Beydoun et al.	BMC Public Health	2014	Revue de 30 études 18 cohortes et 12 transversales	Entre janvier 1990 et octobre 2012	Total 132881 sujets	8 cohortes sur 18 (44%) associent consommation d'alcool et majoration des troubles cognitifs 9 des 12 études transversales (75%) associent consommation d'alcool et majoration des troubles cognitifs
Activité physique	Epidemiologic studies of modifiable factors associated with cognition and dementia: systematic review and meta-analysis (16)	Beydoun et al.	BMC Public Health	2014	Revue de 28 études 24 cohortes et 4 transversales MA de 8 études pour maladie d'Alzheimer	Entre janvier 1990 et octobre 2012	Total 93371 sujets	21 des 24 (87,5%) cohortes associent activité physique et diminution du risque de trouble cognitif 100% des études transversales associent activité physique et diminution du risque de trouble cognitif MA : RR (high vs low) pour maladie alzheimer : 0,58 (0,49-0,70)
Caféine	Epidemiologic studies of modifiable factors associated with cognition and dementia: systematic review and meta-analysis	Beydoun et al.	BMC Public Health	2014	Revue de 18 études 11 cohortes et 7	Entre janvier 1990 et octobre 2012	Total 43335 sujets	4 des 7 études transversales (57,1%) associent consommation de caféine et diminution du risque de trouble cognitif 3 des 11 cohortes (27%) trouvent la même

	(16)				transversales			association 5 autres trouvent une association partielle (pour les femmes seulement, par exemple)
Antioxydants et vitamine E	Epidemiologic studies of modifiable factors associated with cognition and dementia: systematic review and meta-analysis (16)	Beydoun et al.	BMC Public Health	2014	Revue de 27 études 21 cohortes et 6 transversales	Entre janvier 1990 et octobre 2012	Total 98350 sujets	9 cohortes sur 21 (42,9%) trouvent une association entre antioxydants et vitamine 3 et diminution du risque de trouble cognitif 2 études transversales sur 6 (33%) trouvent la même association
Homocystéine	Epidemiologic studies of modifiable factors associated with cognition and dementia: systematic review and meta-analysis (16)	Beydoun et al.	BMC Public Health	2014	Revue de 33 études 19 cohortes et 14 transversales MA de 5 études pour maladie d'Alzheimer	Entre janvier 1990 et octobre 2012	Total 35460 sujets	12 cohortes sur 19 (63,2%) associent hyperhomocysteinémie et risque augmenté de trouble cognitif 11 ET sur 14 (78%) trouvent la même association MA : RR (high vs low) pour maladie alzheimer : 1,93 (1,50-2,49) High : > 14,3 ou 15 µmol/L pour la majorité des études prises en compte
AG insaturé n3	Epidemiologic studies of modifiable factors associated with cognition and dementia: systematic review and meta-analysis (16)	Beydoun et al.	BMC Public Health	2014	Revue de 23 études 18 cohortes et 5 transversales MA de 5 études pour maladie d'Alzheimer	Entre janvier 1990 et octobre 2012	Total 76046 sujets	7 cohortes sur 18 (39%) trouvent une association entre AG insaturé n3 et diminution du risque de trouble cognitif Les 5 ET (100%) trouvent la même association MA : RR (high vs low) pour maladie alzheimer : 0,67 (0,47-0,95)

Polymorphisme insertion-délétion du gène ECA	Angiotensin-converting enzyme gene insertion-deletion polymorphism is a risk marker for Alzheimer's disease in a Chinese population: a meta-analysis of case-control studies (80)	Yuan et al.	Journal of Neural Transmission	2015	MA de 11 CT	Jusqu'au 1 ^{er} mai 2014	Total 2763 sujets 1383 cas 1380 témoins Population chinoise	OR (I vs D) : 1,32 (1,07-1,62), p<0,001 OR ((II+ID)vsD) : 1,61 (1,08-2,41), p<0,002 OR (IIvs(ID+DD)) : 1,39 (1,07-1,81), p<0,003 Donc, allèle I dans le polymorphisme I/D du gène de l'ECA est associé à un risque augmenté de MA, dans la population chinoise
Polymorphisme promoteur TNF α- 308 A/G	Association between TNF-α promoter -308 A/G polymorphism and Alzheimer's disease: a meta-analysis (81)	Lee et al.	Neurological Sciences	2015	MA de 16 CT	Jusque juin 2014	Total 8153 sujets 3826 cas MA 4327 témoins	Allèle A significativement associé à risque augmenté de MA uniquement en population « East Asian », pas en population européenne ou du Moyen-Orient, et pas en analyse de la totalité des populations OR : 1,743 (1,256-2,418), p<0,001
Polymorphisme rs4646953 du gène de l'enzyme de dégradation de l'insuline	Association of insulin degrading enzyme gene polymorphisms with Alzheimer's disease: a meta-analysis (68)	Cheng et al.	International Journal of Neuroscience	2015	MA de 6 CT	Jusque juin 2013	Total 3298 sujets 1679 cas 1619 témoins	OR (TT vs CC) 1,54 (1,06-2,24), p<0,025 OR des autres modèles génétiques non significatifs Modèle homozygote allèle T faiblement mais significativement associé à risque majoré de MA
Allèle e4 APOE	Association of insulin degrading enzyme gene polymorphisms with Alzheimer's disease: a meta-analysis (68)	Cheng et al.	International Journal of Neuroscience	2015	MA de 6 CT	Jusque juin 2013	Total 2149 1568 cas 581 témoins	OR : 2.674 (2.162-3.307), P=0.024 Association significative entre allèle e4 APOE et risque majoré MA
Polymorphisme C677T du gène méthylentetrahydrofolate réductase (MTHFR)	The MTHFR C677T polymorphism contributes to increased risk of Alzheimer's Disease: Evidence based on 40 case-control studies	Peng et al.	Neuroscience Letters	2015	MA de 40 CT	Jusque juin 2014	Total 10270 sujets 4503 cas 5767 témoins	OR (T vs C) : 1,163 (1,096-1,235), p<0,001 OR (TT vs CC) : 1,308 (1,150-1,486), p<0,001 Donc variante C677T du gène MTHFR significativement associée à risque majoré MA Article très détaillé, notamment analyse en

	(82)							sous-groupe qui met l'accent sur OR + significatif dans population asiatique
Magnésium	Magnesium Status in Alzheimer's Disease: A Systematic Review (64)	Veronese et al.	American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias®	2016	Revue de 13 CT	Jusqu'au 4 mai 2015	Total 1066 sujets 559 cas 507 témoins 61,5% des études effectuée en Europe Age moyen des sujets Alzheimer 70,3 ans Age moyen des sujets témoins 67,4 ans	SMD (MA vs contrôle sain) CSF Mg -0,35 (-0,65 ; -0,04), p<0,02 D'après cette étude, la maladie d'Alzheimer semble être associée à un statut magnésium moins élevé
Polymorphisme 889C/T du gène de l'interleukine-1A	Interleukin-1A -889C/T polymorphism and risk of Alzheimer's disease: a meta-analysis based on 32 case-control studies (92)	Qin et al.	Journal of Neurology	2012	MA de 32 CT	Jusque juillet 2011	Total 14580 sujets 7046 cas 7534 témoins	OR (T vs C) : 1,109 (1,027-1,198), p=0,008 OR (TT vs (CT+CC)) : 1,278 (1,073-1,522), p=0,006 OR ((TT+CT) vs CC) : 1,102 (1,013-1,200) Allèle T du gène associé à risque augmenté de MA Association significative dans le sous-groupe caucasien, mais pas asiatique Statut e4 APOE non pris en compte
Polymorphisme rs223493 (PvuII) du gène ESR1	Estrogen receptor alpha gene polymorphisms and risk of Alzheimer's disease: evidence from a meta-analysis (83)	Cheng et al.	Clinical Interventions in Aging	2014	MA de 18 CT	Jusque novembre 2013	Total 13192 sujets 3902 cas 9290 témoins	Population caucasienne : OR ((CC+CT) vs TT) : 1,14 (1,02-1,28), p=0,03 OR (CT vs TT) : 1,16 (1,02-1,31), p=0,02 Donc association significative entre MA et PvuII du gène ESR1 en population caucasienne, pas dans la population asiatique
e4 APOE	Apolipoprotein E gene polymorphism and	Liu et al.	Scientific Reports	2014	MA de 20 CT	Entre janvier	Total 3311 sujets	OR e4 : 3,93 (3,37-4,58), p< 0,00001 OR (génotype e4/e4) : 11,71 (6,38-21,47),

	Alzheimer's disease in Chinese population: a meta-analysis (69)					2000 et novembre 2013	1570 cas 1741 témoins Population chinoise	$p < 0,00001$ OR (génotype e3/e4) : 3,08 (2,57-3,69), $p < 0,00001$ Donc, association positive significative entre l'allèle e4 et MA dans la population chinoise
Concentration APOE dans le sang périphérique	Meta-Analysis of Peripheral Blood Apolipoprotein E Levels in Alzheimer's Disease (106)	Wang et al.	PLoS ONE	2014	MA de 8 CT	Entre janvier 1995 et juillet 2013	Total 3748 sujets 1498 cas 2250 témoins	Pooled weighed mean difference (WMD) : -5,59mg/l (-8,12 ; -3,06), $p < 0,0001$ [APOE] abaissé chez les patients souffrant de MA, donc possiblement facteur de risque MA
Polymorphisme 108G/A du gène IL-10	The -1082G/A polymorphism in IL-10 gene is associated with risk of Alzheimer's disease: A meta-analysis (93)	Zhang et al.	Journal of the Neurological Sciences	2011	MA de 12 CT	Avant 2010	Total 4246 sujets 2158 cas 2088 témoins	OR ((AA+AG) vs GG) : 1,27 (1,02-1,58), $p = 0,03$ Allèle A pourrait être corrélé à un risque augmenté de MA mais autres modèles alléliques ou génotypique non significatifs
Polymorphisme 17 A/T du gène ACT (alpha1 antichymotrypsin)	The association of ACT-17 A/T polymorphism with Alzheimer's disease: a meta-analysis (86)	Dou et al.	Current Alzheimer Research	2013	MA de 33 CT	Entre septembre 1994 et novembre 2009	Total 11316 sujets 5676 cas 5640 témoins	OR (A vs T) : 1,12 (1,04-1,21), $p = 0,003$ OR (AA vs TT) : 1,29 (1,12-1,49), $p = 0,0005$ OR (AA vs (AT+TT)) : 1,18 (1,06-1,33), $p = 0,004$ Donc, allèle A du polymorphisme 17A/T du gène ACT est significativement associé à risque majoré de MA
Variation de TA au fil du temps (visit-to-visit BP)	Visit-to-visit blood pressure variability and dementia: Blood pressure variability and dementia (12)	Nagai et al.	Geriatrics & Gerontology International	2015	1 étude transversale de 201 patients « âgés à haut risque » 4 études de cohorte	Jusque juin 2015	ET 201 patients âgés Cohorte entre 2326 et 24593 sujets	Dans toutes les études, les patients avec le plus haut coefficient de variation de TA sont significativement associés à un risque de trouble cognitif ou de démence majoré
Insuffisance cardiaque (IC)	Structural brain alterations in heart failure: a review of	Alosco et Hayes	Heart Failure Reviews	2015	9 études étudiant la	NC	Total 592 patients	IC : Majoration de l'altération cérébrale,

	the literature and implications for risk of Alzheimer's disease (34)				structure cérébrale chez des patients « âgés » avec ou sans IC		201 patients avec IC 391 patients sans IC	notamment lobe temporal moyen (zone liée à MA) Plus grande atrophie du système limbique Altérations similaires au patients avec MA
Dépression	Amyloid-beta and depression in healthy older adults: a systematic review (27)	Harrington et al.	Australian and New Zealand Journal of Psychiatry	2015	Revue de 19 ET	De 2006 à 2014	Total NC Entre 16 et 1060 sujets par étude Âge moyen : entre 55,9 et 76 ans	15 des 19 études retrouvent une différence significative entre les niveaux A β des patients déprimés ou non déprimés, avec diminution de A β ₄₂ et augmentation du ratio A β _{40:42} Mais biais et limites : pas de MMS, pas de Dg MA, études transversales donc : physiologiquement, les études tendent à démontrer une association entre dépression et MA, mais études « limitées » !
e4 APOE	Predictive value of APOE-4 allele for progression from MCI to AD-type dementia: a meta-analysis (66)	Elias-Sonnenschein et al.	Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry	2011	MA de 35 EP de cohorte	De 1995 à 2008	Total 7322 sujets Dont 1236 cas de maladie d'Alzheimer	OR (MCI vers MA, si e4APOE) : 2,29 (1,88-2,80) Si homozygotes : OR 3,94 (2,09-7,33) Donc e4 APOE associé à une augmentation du risque de progression de MCI vers MA
Traitement anti hypertenseur	Blood pressure lowering in patients without prior cerebrovascular disease for prevention of cognitive impairment and dementia (42)	Mc Guinness et al.	Cochrane Database of Systematic Reviews	2009	Revue de 4 EP, grade A, randomisées , en double aveugle vs placebo	De janvier 2005 à février 2008	Total 15936 patients hypertendus Âge moyen 74,4 ans	Résultat combiné des 4 études : pas de différence significative de l'incidence de démence entre groupe traitement vs groupe placebo, malgré effet significatif du traitement anti hypertenseur Donc, pas d'association entre traitement antiHTA « late-life » et MA
Metformine	Antidiabetic Drugs and Their Potential Role in Treating Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease	Alagiakrishnan et al.	Discovery Medicine	2013	Revue de 2 études	Jusque octobre 2013	Total NC Âge EP cohorte > 50 ans	Résultats contradictoires : - Cohorte : risque diminué de démence (HR : 0,76 (0,58-0,98)) - CT : risque augmenté OR 1,71 (1,12-2,60)

	(46)						Âge CT > 65 ans	
AG insaturés n-3	n-3 Fatty Acids in the Prevention of Cognitive Decline in Humans (60)	Cederholm et al.	Advances in Nutrition: An International Review Journal	2013	Revue de plusieurs études épidémiologiques prospectives sur DHA, prise hebdomadaire de poisson	Non précisé	Total NC	Résultats « plus ou moins divergents », mais « la majorité des publications retrouvent une association entre la prise d'AG insaturé n-3, notamment par la prise de poisson, et diminution du risque de MA et démence
Zinc	Zinc diet and Alzheimer's disease: a systematic review (63)	Loef et al.	Nutritional Neuroscience	2012	Revue de 57 articles: 2 revues, 13 RCT, 4 EP, 2 ET, 15 CT, 17 études d'autopsies, et 4 « études non contrôlées »	Jusque avril 2011	Total NC	Pas de preuve concluante pour permettre une recommandation quant à la prise de zinc pour prévenir MA Taux plasmatique ou cérébral de zinc fluctue selon les études
Exposition professionnelle : Champs électromagnétiques de fréquence extrêmement basse (ELF CEM)	Can cytogenetics explain the possible association between exposure to extreme low-frequency magnetic fields and Alzheimer's disease ? : Electromagnetic fields and Alzheimer's disease ? (56)	Maes et Vershaeve	Journal of Applied Toxicology	2012	1 MA de 14 études (type non précisé) Revue de 13 études épidémiologiques 2 ^{nde} revue 2009, études NC	NC	NC	MA : ELF CEM associé à risque augmenté de MA Revue 2009 de 13 EE : association entre CEM et risque augmenté MA MAIS 2 ^{nde} revue : association mais peut être pas significative...
Obésité	Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease: evidence from	Tolppanen et al.	Journal of Alzheimer's Disease	2012	2 MA	NC	NC	« mid-life » BMI inférieur à 18,5 ou supérieur à 30 est associé à risque accru de MA « late-life » BMI non associé

	epidemiological studies (11)							NB : « mid-life » = 45-64 ans
HTA	Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease: evidence from epidemiological studies (11)	Tolppanen et al.	Journal of Alzheimer's Disease	2012	NC, mais mise en avant de 2 MA récentes	NC	NC	Pas d'association entre HTA et MA
Diabète	Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease: evidence from epidemiological studies (11)	Tolppanen et al.	Journal of Alzheimer's Disease	2012	NC	NC	NC	Diabète « mid-life » et « late-life » associé à risque augmenté de MA
Mutation du gène HFE	HFE Gene Variants Affect Iron in the Brain (88)	Nandar et Connor	Journal of Nutrition	2011	Revue de 14 CT	NC	Total 5812 sujets 2290 cas 3522 témoins	8 études sur 14 montrent une association entre mutation du gène HFE et MA 6 études sur 14 ne montrent pas d'association entre mutation du gène HFE et MA
Mutation 2578C/A du gène VEGF	VEGF genetic variability is associated with increased risk of developing Alzheimer's disease (84)	Del Bo et al.	Journal of the Neurological Sciences	2009	Revue et MA de 4 CT	NC	Total 3317 sujets 1558 cas 1759 témoins Âge moyen entre 72,2 et 80,5 ans	OR combiné des 4 études : 1,19 (1,00-1,41) Donc mutation du gène VEGF associée à risque augmenté MA
Tremblement essentiel	Association between Essential Tremor and Other Neurodegenerative Diseases: What Is the Epidemiological Evidence? (35)	LaRoia et Louis	Neuroepidemiology	2011	Revue de littérature, notamment 6 études épidémiologiques	De 1966 à mars 2011	Total NC Âge < ou = 65 ans	Dans les 6 études, la présence d'un tremblement essentiel est associée à un risque augmenté de MA
Polymorphisme du gène ECA	Large Meta-Analysis Establishes the ACE Insertion-Deletion Polymorphism as a Marker	Lehmann	American Journal of Epidemiology	2005	MA de 39 CT	Jusque novembre 2004	Total 10136 sujets 6037 cas 12099 témoins	OR (allèle D homozygote) : 0,81 (0,72-0,90) p=0,004

	of Alzheimer's Disease (79)							Donc génotype D homozygote associée à risque diminué de MA Pas d'association allèle I et MA
Dépression	Depression and Risk for Alzheimer Disease: Systematic Review, Meta-analysis, and Metaregression Analysis (25)	Ownby et al.	Archives of General Psychiatry	2006	MA de 9 CT, 6 EP de cohorte, 5 études de cohorte rétrospectives	NC (?)	Total 102172 sujets	OR 2,03 (1,73-2,38) pour CT OR 1,90 (1,55-2,33) pour les cohortes Donc antécédents de dépression associés à risque augmenté de MA
Polymorphisme M129V du gène PRNP	Is M129V of PRNP gene associated with Alzheimer's disease? A case-control study and a meta-analysis (96)	Del Bo et al.	Neurobiology of aging	2006	1 étude cas témoins et MA sur 7 CT	Entre janvier 1991 et décembre 2004	Total 1989 cas 2553 témoin	OR (génotype MM) : 1,25 (1,02-1,54) OR (allèle M) : 1,15 (1,04-1,27) Donc génotype homozygote MM et allèle M associé à risque augmenté de MA
Helicobacter Pylori	Sur la piste infectieuse de la maladie d'Alzheimer. . . Helicobacter pylori ? (50)	Baudron et al.	Gériatrie et Psychologie Neuropsychiatrie du Vieillessement	2016	2 CT et 4 cohortes	NC	Total NC 2 CT : - 30 MA, 30 témoins pour 1 étude - 50 MA et 30 témoins 4 cohortes : 1/ 603 2/ 4213 3/NC 4/83965	2 CT ont retrouvé une prévalence augmentée de HP chez les patients atteints de MA pop : - 30 MA, 30 témoins pour 1 étude - 50 MA et 30 témoins Etude PAQUID : analyse d'un sous-groupe d'une cohorte de 3777 sujets > 603 patients : 391 infectés HP ; infection associée à moins bonnes performances cognitives > après suivi de 20 ans, après ajustement âges, sexe, APOE e4, FRCV, poids, score initial MMS : HR 1,46 p=0,04 Beydoun et al. (2013) : 4213 sujets : sujets HP moins bonnes perf cognitives Katan et al. 2013 : sérologie + (C.pneumoniae, HP, CMV, HSV 1 & 2) associées à moins bonnes perf cognitives après ajustements , mais pas d'association sérologie + et déclin

								cognitif dans le temps Huang et al., cohorte chinoise : n= 83965 ; HP = 16793 ; HR = 1,6 entre démence nonMA et HP (IC95??) mais pas d'association avec MA
Diabète	An updated meta-analysis of cohort studies: Diabetes and risk of Alzheimer's disease (14)	Zhang et al.	Diabetes Research and Clinical Practice	2017	17 études de cohorte	Jusque mai 2016	Total 1 746 777 sujets	RR : 1,53 (1,42-1,63) En sous-groupe : Population occidentale : RR : 1,36 (1,18-1,53) Population orientale : 1,62 (1,49-1,75) Donc diabète associé à risque majoré MA, d'autant plus dans les population orientales (« eastern »)
HTA	Hypertension and Dementia (8)	Nagai et al.	American Journal of Hypertension	2012	1/ 7 études de cohorte étudiant le lien entre HTA et démence 2/ 3CT, 5ET, 3 études de cohorte étudiant le lien entre HTA et troubles cognitifs	NC	1/ 12 803 sujets 2/ 19 264 sujets	1/ 6 études sur 7 établissent un lien entre HTA (diastolique et/ou systolique) et démence 2/ 9 études sur 11 associent HTA (diastolique et/ou systolique) et majoration du risque de trouble cognitif
Diurétiques	Hypertension and Dementia (8)	Nagai et al.	American Journal of Hypertension	2012	3 RCT	NC	10656 sujets Suivis entre 2,2 et 4,5 ans	Pas de différence significative du risque de démence entre le groupe traité et le groupe contrôle

Calcium bloqueurs	Hypertension and Dementia (8)	Nagai et al.	American Journal of Hypertension	2012	1 RCT (Syst Eur)	NC	2418 sujets Suivi de 3,9 ans	RR 0,55 (0,24-0,73) Donc traitement de l'HTA par calcium bloqueur associé à risque diminué de démence, notamment MA
IEC	Hypertension and Dementia (8)	Nagai et al.	American Journal of Hypertension	2012	2 RCT	NC	15402 sujets Suivis entre 3,9 et 4,5 années	Les 2 études montrent une différence significative entre groupe traité et groupe témoins en ce qui concerne l'incidence du déclin cognitif (pas de différence si on considère la démence)
ARA2	Hypertension and Dementia (8)	Nagai et al.	American Journal of Hypertension	2012	2 RCT	NC	25296 sujets Suivis entre 2,4 et 3,7 années	Pas de différence significative en termes de déclin cognitif ou démence entre groupe traité et groupe témoins dans les 2 études (SCOPE et PROfESS)
Polymorphisme de l'exon 5 du gène BACE1 (rs638405)	Association of BACE1 Gene Polymorphism with Alzheimer's Disease in Asian Populations: Meta-Analysis Including Korean Samples (97)	Jo et al.	Dementia and Geriatric Cognitive Disorders	2008	5 CT	NC	2045 sujets 937 MA 1108 témoins Population asiatique	RR (CC vs (CG+GG)) : 1,241 (1,041-1,481) mais p = 0,0555 RR (C vs G) : 1,152 (1,012-1,311), p=0,0352 Donc association faiblement significative entre allèle C du gène BACE1, exon 5 rs638405 et risque augmenté de MA, dans une population asiatique
Hyperhomocysteinémie	Homocysteine and Alzheimer's disease (17)	Morris	The Lancet Neurology	2003	4CT et 2EP	NC	4CT : 320 cas, 246 témoins 2 EP : 1049 sujets, dont 104 malades	3 des 4 CT trouve un OR augmenté, donc association entre hyperhomocysteinémie et MA Les 2 EP trouvent un RR>1, donc association entre Hyperhomocysteinémie et MA
Statines	Can statin therapy really reduce the risk of Alzheimer's disease and slow its progression? (43)	Miida et al.	Current Opinion in Lipidology	2005	3 ET, 4 EP (1CT et 3cohortes) et 8RCT	NC	3 ET : 66993 sujets 4 EP : 9835 sujets, suivi entre 3,1 et 6 ans 8 RCT : 27917 sujets, suivi entre 6 mois et	Les 3 ET montrent une association entre utilisation de statine et risqué diminué de MA 4 EP : 3 études sur 4 ne montrent pas de diminution significative du risque de MA 8 RCT : pas d'association retrouvée entre statine et risque diminué de MA

							5,3 ans	
HTA	Facteurs de risque vasculaire et risque de maladie d'Alzheimer : revue d'études épidémiologiques (10)	Cowppli-Bony et al.	Psychologie et Neuropsychiatrie du Vieillissement	2006	4 EL	NC	7357 sujets, dont 877 MA Suivi entre 4 et 25 ans Selon étude, âge minimum d'inclusion entre 45 et 75 ans	- TA systolique : 1 EL trouve une association entre TAS > 180mmHg et risque accru de MA avec RR =1,5 (1,0-2,3) Les autres études ne montrent pas d'association entre TAS élevée et risque accru de MA - TA diastolique : E3L sur 4 associent TAD basse (seuil entre 65 et 80mmHg selon études) et risque augmenté de MA
Diabete	Facteurs de risque vasculaire et risque de maladie d'Alzheimer : revue d'études épidémiologiques (10)	Cowppli-Bony et al.	Psychologie et Neuropsychiatrie du Vieillissement	2006	11EL	NC	34664 sujets, dont 2194 MA Suivi entre 2 et 25 ans Age d'inclusion entre 40 et 75 ans	7 des 11EL trouvent une association entre risque accru de MA et diabète. Les auteurs nuancent les résultats avec une vraisemblable interaction avec risque cérébrovasculaire.
Hypercholestérolémie	Facteurs de risque vasculaire et risque de maladie d'Alzheimer : revue d'études épidémiologiques (10)	Cowppli-Bony et al.	Psychologie et Neuropsychiatrie du Vieillissement	2006	5 EP	NC	4419 sujets dont 400 MA Suivi entre 2,5 et 30 ans Age d'inclusion entre 40 et 54 ans selon les études	2 des 5 études montrent une association significative entre MA et hypercholestérolémie 1 étude est à la limite de la significativité (RR 1,6 (1,0-2,7)) 1 étude ne montre pas d'association significative 1 étude montre un effet protecteur avec RR : 0,4 (0,2-0,8)
Education	Education and Dementia: A Meta-Analytic Study (48)	Caamaño-Isorna et al.	Neuroepidemiology	2006	9 études de cohorte 5 CT	NC	Cohorte : 22726 sujets CT : 971 cas ; 5239 témoins Age d'inclusion entre	MA Cohorte : RR 1,59 (1,35-1,86), p=0,1570 MA CT : 2,40 (1,32-4,38), p=0,002 Total : RR=1,80 (1,43-2,27) Donc une plus faible éducation est associé à

							54 et 75 ans selon les études	un risque augmenté de MA
Longueur du télomère	Meta-analysis of Telomere Length in Alzheimer's Disease (107)	Forero et al.	The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences	2016	13 CT	Jusqu'en septembre 2015	860 MA 2022 témoins	Différence significative entre les longueurs de télomères : - 0,984 (-1,433 - 0,535) p<0,001 Donc MA associée à télomères moins longs
Trauma crânien	Head Injury as a Risk Factor for Dementia and Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of 32 Observational Studies (33)	Li et al.	PLOS ONE	2017	11 cohorte et 21 CT	Du 1er janvier 1990 au 31 mars 2015	2 013 197 sujets, dont 8166 MA	RR : 1,51 (1,26-1,80), p<0,001 Donc TC associé à risque majoré de MA
Régime diététique	Alzheimer's disease and diet: a systematic review (59)	Yusufov et al.	International Journal of Neuroscience	2017	31 EP 12 cohorte 9 ET 3 longitudinales 6 CT 2 rétrospectives 1 RCT	Entre 1995 et 2015	132491 sujets Age moyen entre 52 et 85 ans Suivi entre 1,5 et 32 ans	50 études sur 64 trouvent une association entre régime et MA 10 sur 12 retrouvent une association entre régime méditerranéen et diminution du risque de MA 1 étude sur 4 retrouve une association entre B carotène et risque diminué de MA 7 études sur 9 retrouvent une association entre consommation de vitamine E et risque diminué de MA 4 études sur 5 trouvent un lien entre consommation de folates et risque diminué de MA
Trauma crânien avec PC	Head trauma as a risk factor for Alzheimer's disease: a collaborative re-analysis of case-control	Mortimer et al.	International journal of epidemiology	1991	11 CT	NC	1059 cas 1059 témoins	RR : 1,82 (1,26-2,67) mais p non indiqué et auteur soulignent la non significativité statistique dans la partie résultat.

	studies (30)							
Polymorphisme rs1880676 G/A du gène de l'Acétyl Choline transférase	Association of Choline Acetyltransferase Gene Polymorphisms (SNPs rs868750G/A, rs1880676G/A, rs2177369G/A and rs3810950G/A) with Alzheimer's Disease Risk: A Meta-Analysis (77)	Yuan et al.	PloS one	2016	8 CT	NC	NC	Pas d'association significative entre ce polymorphisme et MA
Polymorphisme rs2177369G/A du gène de l'Acétyl Choline transférase	Association of Choline Acetyltransferase Gene Polymorphisms (SNPs rs868750G/A, rs1880676G/A, rs2177369G/A and rs3810950G/A) with Alzheimer's Disease Risk: A Meta-Analysis (77)	Yuan et al.	PloS one	2016	4 CT	NC	NC	Pas d'association significative entre ce polymorphisme et MA
Polymorphisme rs868750 G/A du gène de l'Acétyl Choline transférase	Association of Choline Acetyltransferase Gene Polymorphisms (SNPs rs868750G/A, rs1880676G/A, rs2177369G/A and rs3810950G/A) with Alzheimer's Disease Risk: A Meta-Analysis (77)	Yuan et al.	PloS one	2016	4 CT	NC	NC	Association trouvée OR (GG+GAvsAA) = 0,01 (0,01-0,02) OR (GGvsAA) = 0,53 (0,33-0,85) OR (GAvsAA) = 0,6 (0,37-0,98)
Polymorphisme rs3810950G/A du gène de l'Acétyl Choline transférase	Association of Choline Acetyltransferase Gene Polymorphisms (SNPs rs868750G/A, rs1880676G/A,	Yuan et al.	PloS one	2016	10 CT	NC	NC	Association entre risque diminué de MA et modèle hétérozygote : OR (GAvsAA) = 0,64 (0,44-0,93), et modèle homozygote GG avec OR (GGvsAA) = 0,62 (0,38-1,0), et le modèle dominant avec OR (GG+GAvsAA) = 0,62

	rs2177369G/A and rs3810950G/A) with Alzheimer's Disease Risk: A Meta-Analysis (77)							(0,39-0,97)
Manganèse	Association of Serum Manganese Levels with Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis (40)	Du et al.	Nutrients	2017	17 CT	NC	836 cas 1254 témoins	Un taux plasmatique inférieur de manganèse serait associé à un risque augmenté de MA
Exposition à des champs magnétiques de basse fréquence	Magnetic field exposure and neurodegenerative diseases – recent epidemiological studies (54)	Hug et al.	Sozial- und Präventivmedizin SPM	2006	8 études épidémiologiques : 3 cohortes, 1 étude de registre et 4 CT	Entre Janvier 2000 et Juillet 2005	Cohortes : 5 562 429 sujets CT : 1903 cas 2263 témoins	5 des 8 études montrent un RR > 1, donc une association entre MA et exposition aux champs magnétiques de basses fréquences.
Supplémentation en Vitamine B	Efficacy of Vitamin B Supplementation on Cognition in Elderly Patients With Cognitive-Related Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis (62)	Zhang et al.	Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology	2017	4 RCT	Jusqu'au 7 mai 2015	378 cas 301 témoins	La supplémentation réduit significativement l'homocystéinémie, mais il n'y a pas de différence significative de MMS entre les 2 groupes, donc pas d'amélioration cognitive significative.
Traumatisme crânien	Outcome following traumatic brain injury in the elderly: a critical review (31)	Rapoport et Feinstein	Brain injury	2000	22 études dont 15 CT	De 1965 à 2000	CT : 1385 cas 6191 témoins Autres études : 1519 patients	Les études suggèrent que TC affecte les performances cognitives des personnes âgées, MAIS de nombreuses études sont biaisées et la conclusions semble prématurée.
Metformine	Antidiabetic Drugs and Their Potential Role in Treating Mild Cognitive	Alagiakrishnan et al.	Discovery Medicine	2013	1 cohorte prospective et 1 CT	NC	NC, patients diabétiques type 2	Cohorte : risque diminué de MA HR = 0,76 (0,58-0,98)

	Impairment and Alzheimer's Disease (46)							CT : augmentation MA 1,71 (1,12-2,60)
Metformine + Sulphonylureas	Antidiabetic Drugs and Their Potential Role in Treating Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease (46)	Alagiakrishnan et al.	Discovery Medicine	2013	1 cohorte prospective	NC	NC, patients diabétiques type 2	Lié à diminution MA HR = 0.65, (0.56-0.74)
APOE 4	Apolipoprotein E and Cognitive Performance: A Meta-Analysis. (65)	Small et al.	Psychology and Aging	2004	38 CT	De Janvier 1993 à Février 2004	5230 cas 15535 témoins Age des participants entre 55,1 et plus de 85 ans, selon les études	APOE 4 affecterait les performances cognitives, notamment la mémoire épisodique et les fonction exécutives
Déficit auditif	Hearing impairment and risk of Alzheimer's disease: a meta-analysis of prospective cohort studies (29)	Zheng et al.	Neurological Sciences	2017	4 cohortes prospectives	Jusqu'au 19 Janvier 2016	Total : 7461 participants 2057 cas (déficit auditif) 5404 contrôles	RR : 2,82 (1,47 – 5,42) p=0,002 Donc déficit auditif serait lié à un risque augmenté de trouble cognitif (pas forcément MA)
Polymorphisme C/T du gène de cathepsine D (CSTD)	Meta-Analysis of the Association of the Cathepsin D Ala224Val Gene Polymorphism with the Risk of Alzheimer's Disease: A HuGE Gene-Disease Association Review (95)	Ntais et al.	American Journal of Epidemiology	2004	14 CT	De janvier 1994 à septembre 2003	3174 cas 3298 témoins	OR (TvsC) : 1,17 (0,95-1,44); p< 0,01 Pas d'effet majeur mis en évidence par la méta analyse. Un petit effet lié à APOE4 ne peut être formellement exclu.
Allele e4 APOE	APOE ε4 influences the manifestation of Alzheimer's disease in adults with Down9s syndrome	Deb et al.	The British Journal of Psychiatry	2000	9 études épidémiologiques	NC	316 adultes avec T21 + MA 814 adultes avec T21 sans MA	Fréquence de APOE 4 augmenté dans le groupe MA Pas de réduction de fréquence de l'allèle e2 OR e4 : 2,02 (1,33-3,07), p=0,001

	(71)							OR e2 : 0.69 (0.35-1.37)
Génotype 2/2 du gène PS1	Association study and meta-analysis of Alzheimer's disease risk and presenilin-1 intronic polymorphism (72)	Rodriguez et al.	Brain Research	2007	38 CT	NC	6007 cas 5877 témoins	OR 0,99 (0,84-1,17) Donc génotype 2/2 non associé à risque majoré de MA Mais sous-groupe : Europe OR 1,19 (1,00-1,41) Mais nombreux facteurs confondant selon auteurs donc non concluant
Statine	Statins: drugs for Alzheimer's disease? (44)	Eckert et al.	Journal of Neural Transmission	2005	5 études rétrospectives (dont 1 CT) 5 études prospectives (2CT, 3 études thérapeutiques)	NC	Rétrospectif : 59768 patients (dont 1080 témoin sur 1CT) Prospectif : - CT : 65 témoins et 120 cas - autres : 123 patients	Les études rétrospectives montrent une diminution significative du risque MA si prise de statine L'effet n'a pas été retrouvé avec les études prospectives
Infection HSV 1	Alzheimer's disease and infection: Do infectious agents contribute to progression of Alzheimer's disease? (49)	Honjo et al.	Alzheimer's & Dementia	2009	12 CT	NC	411 cas 278 témoins Total : 689 participants	Aucune étude ne prouve que HSV-1 est un facteur de risqué indépendant de MA
Infection HHV6	Alzheimer's disease and infection: Do infectious agents contribute to progression of Alzheimer's disease? (49)	Honjo et al.	Alzheimer's & Dementia	2009	2CT	NC	77 cas 48 témoins Total : 125 participants	HHV-6 ne semble pas être un facteur de risque indépendant de MA mais semble augmenter les dégâts neuronaux par HSV1 chez les patients porteurs de APOE4
Infection à C.Pneumoniae	Alzheimer's disease and infection: Do infectious agents contribute to progression of Alzheimer's disease?	Honjo et al.	Alzheimer's & Dementia	2009	3CT et 2 études épidémiologiques	NC	3 CT : 46 cas 59 témoins, Total : 105 participants	Les études montreraient une associations entre C.Pneumoniae et MA. Les auteurs concluent que l'infection à C.Pneumoniae et APOE4 pourraient augmenter le risque de MA, par le biais d'une inflammation neuronale

	(49)						2EE : 41 patients	chronique
Infection à H. Pylori	Alzheimer's disease and infection: Do infectious agents contribute to progression of Alzheimer's disease? (49)	Honjo et al.	Alzheimer's & Dementia	2009	1CT et 1 étude épidémiologique	NC	CT : 50 cas, 30 témoins, total 80 participants EE : 30 patients	CT : OR 8,4 (2,4-28,7), p<0,001 EE rapporte une forte fréquence des Ig G et A chez patients MA Donc H Pylori serait associé à augmentation MA
Statine (simvastatine et pravastatine)	Statins for the prevention of dementia (45)	McGuinness et al.	Cochrane Database of Systematic Reviews	2016	2 essais cliniques randomisés en double aveugle contre placebo	NC	26340 participants (1 étude de 20536 participants) de 40 à 82 ans Suivi entre 3,2 et 5 ans	Les 2 études n'ont pas montré de différence significative entre le groupe placebo et le groupe statine. Donc a priori pas de diminution significative du risque de MA
Vitamine D plasmatique	Vitamin D, cognition, and dementia A systematic review and meta-analysis (41)	Balion et al.	Neurology	2012	8 CT et études transversales	Jusque aout 2010	2749 participants	4 études sur 8 montrent un MMSE meilleur chez les patients dont la concentration en vitamine D > 50 nmol/L Mais si méta analyse : gain de 1,157 (0,462-1,851) point de MMSE donc gain significatif
Vitamine E	Vitamin E for Alzheimer's dementia and mild cognitive impairment (61)	Farina et al.	Cochrane Database of Systematic Reviews	2017	3 essais clinique vs placebo analysées, au final 1 seule retenue	Jusque avril 2016	304 participants	La vitamin E ne réduit pas le nombre de personne atteinte de MA parmi une population atteinte de trouble cognitive (MCI)
Hyperhomocysteinémie	Homocysteine and Alzheimer's Disease: Evidence for a Causal Link from Mendelian Randomization (18)	Hu et al.	Journal of Alzheimer's Disease	2016	34CT	Jusque septembre 2015	Total : 9397 sujets	OR : 3.37 (1.90–5.95); p = 2.9 × 10 ⁻⁵ Donc hyperhomocystéinémie associé à risque augmenté de MA

Hypercholestérolémie	Is hypercholesterolemia a risk factor for Alzheimer's disease? (23)	Wood et al.	Molecular neurobiology	2000				- L'hypercholestérolémie ne contribue pas à la pathogénèse de MA
Polymorphisme rs1800977 du gène ABCA1	Influence of four polymorphisms in ABCA1 and PTGS2 genes on risk of Alzheimer's disease: a meta-analysis (73)	Chen et al.	Neurological Sciences	2016	MA de 3 CT	Jusqu'au 1 ^{er} octobre 2015	Total 1660 sujets 768 cas 892 témoins Population caucasienne	Pas d'association avec MA si analyse sans prendre en compte e4APOE Résultats non significatifs
Polymorphisme rs2066718 du gène ABCA1	Influence of four polymorphisms in ABCA1 and PTGS2 genes on risk of Alzheimer's disease: a meta-analysis (73)	Chen et al.	Neurological Sciences	2016	MA de 5 CT	Jusqu'au 1 ^{er} octobre 2015	Total 2954 sujets 1476 cas 1478 témoins Population caucasienne	Pas d'association avec MA si analyse sans prendre en compte e4APOE Résultats non significatifs
Polymorphisme rs20417 du gène PTGS2	Influence of four polymorphisms in ABCA1 and PTGS2 genes on risk of Alzheimer's disease: a meta-analysis (73)	Chen et al.	Neurological Sciences	2016	MA de 6 CT	Jusqu'au 1 ^{er} octobre 2015	Total 2170 sujets 1168 cas 1002 témoins 4 études en population caucasienne 1 étude en population asiatique 1 étude en population mixte	Effet PROTECTEUR de l'allèle C du rs20417 de PTGS2, avec : OR (CvsG) : 0,59 (0,5-0,7), p<0,01 OR (CCvsGG) : 0,31 (0,18-0,52), p<0,01 OR (CGvsGG) : 0,64 (0,52-0,78), p<0,01 OR ((CC+CG)vsGG) : 0,59 (0,48-0,72), p<0,01 OR (CCvs(CG+GG)) : 0,35 (0,21-0,58), p<0,01

Alcool	Alcohol consumption as a risk factor for dementia and cognitive decline: meta-analysis of prospective studies (24)	Anstey et al.	The American journal of Geriatric psychiatry	2009	MA de 15 EP	Entre 1950 et 2007	14646 sujets	- Light to moderate drinkers vs nondrinkers : RR = 0,72 (0,61-0,86) - Heavy/excessive drinkers vs nondrinkers : RR = 0,92 (0,59-1,45) - Drinkers vs nondrinkers : RR = 0,66 (0,47-0,94) Donc : Les résultats suggèrent que les buveurs d'alcool âgés ont un risque réduit de MA
Polymorphisme rs2177369 du gène CHAT	Genetic Association of CHAT rs3810950 and rs2177369 Polymorphisms with the Risk of Alzheimer's Disease: A Meta-Analysis (76)	Liu et al.	BioMed Research International	2016	3CT	Non précisé	Total 1787 981 cas 806 témoins	Corrélation avec risque diminué de MA dans le modèle dominant OR ((GG+GA)vsAA) : 0,77 (0,62-0,96), p<0,02 Mais pas dans les 4 autres modèles
Polymorphisme rs2177369 du gène CHAT	Genetic Association of CHAT rs3810950 and rs2177369 Polymorphisms with the Risk of Alzheimer's Disease: A Meta-Analysis (76)	Liu et al.	BioMed Research International	2016	3CT	Non précisé	Total 1787 981 cas 806 témoins	Corrélation avec risque diminué de MA dans le modèle dominant OR ((GG+GA)vsAA) : 0,77 (0,62-0,96), p<0,02 Mais pas dans les 4 autres modèles
Polymorphisme rs157580 du gène TOMM40	Associations Between Genetic Variants in 19p13 and 19q13 Regions and Susceptibility to Alzheimer Disease: A Meta-Analysis (75)	Bao et al.	Medical Science Monitor	2016	MA de 14CT	Jusqu'au 1 ^{er} décembre 2014	Total 27584 sujets 11490 cas 16094 témoins	OR allèle A : 0,62 (0,57-0,66), p<0,001 Allèle A TOMM40 rs157580 semble être un facteur protecteur

Aluminium, à travers l'utilisation d'antiacide	Brief Report: Meta-analysis of Antacid Use and Alzheimer's Disease (53)	Virk et Eslick	Epidemiology	2015	MA de 7CT et 2 EP de cohorte	Jusque janvier 2015	Total 6310 sujets CT : Total 5468 sujets dont 829 cas de MA EP : Total 842 sujets dont 110 cas de MA	Une utilisation régulière d'antiacide n'a pas de relation avec risque augmenté de MA ? dans aucun des CT OR CT : 1,0 (0,8-1,2) OR EP : 0,8 (0,4-1,8) Nécessité pour les auteurs d'un suivi plus long
Polymorphisme rs2251101 du gène de dégradation de l'insuline	Association of insulin degrading enzyme gene polymorphisms with Alzheimer's disease: a meta-analysis (68)	Cheng et al.	International Journal of Neuroscience	2015	MA de 6 CT	Jusque juin 2013	Total 8692 sujets 4630 cas 4062 témoins	Pas d'association significative avec risque majoré de MA, quelque soit le modèle génétique envisagé pour OR
Polymorphisme rs1544210 du gène de dégradation de l'insuline	Association of insulin degrading enzyme gene polymorphisms with Alzheimer's disease: a meta-analysis (68)	Cheng et al.	International Journal of Neuroscience	2015	MA de 7 CT	Jusque juin 2013	Total 9435 sujets 4815 cas 4620 témoins	Pas d'association significative avec risque majoré de MA, quelque soit le modèle génétique envisagé pour OR
Polymorphisme Xba1 du gène ESR1	Estrogen receptor alpha gene polymorphisms and risk of Alzheimer's disease: evidence from a meta-analysis (83)	Cheng et al.	Clinical Interventions in Aging	2014	MA de 17 CT	Jusque novembre 2013	Total 10935 sujets 2841 cas 8094 témoins	Pas d'association significative entre Xba1 et MA
Polymorphisme Glu298Asp du gène NOS3	Association between Alzheimer's disease and the NOS3 gene Glu298Asp polymorphism (94)	Hua et al.	International Journal of Neuroscience	2014	MA de 20 CT	Jusque décembre 2011	Total 10399 sujets 5522 cas 4877 témoins	Pas d'association significative retrouvée sur une population globale, ou en analyse en sous-groupe

e3 APOE	Apolipoprotein E gene polymorphism and Alzheimer's disease in Chinese population: a meta-analysis (69)	Liu et al.	Scientific Reports	2014	MA de 20 CT	Entre janvier 2000 et novembre 2013	Total 3311 sujets 1570 cas 1741 témoins Population chinoise	OR (allèle e2) non significatif OR (allèle e3) : 0,42 (0,37-0,47), $p < 0,00001$ OR (génotype e3/e3) : 0,39 (0,33-0,45) $p < 0,00001$ OR (génotype e3/e2) : 0,67 (0,53-0,85), $p = 0,0008$ Donc, allèle e3 significativement associé à un risque diminué de MA, en population chinoise
Anesthésie générale	Exposure to general anesthesia and risk of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis (47)	Seitz et al.	BMC geriatrics	2011	MA de 15 CT	NC	Total 7013 sujets 1752 cas 5261 témoins	Pooled OR : 1.05 (0.93-1.19), $p = 0.43$ Pas d'association significative retrouvée entre AG et MA
Polymorphisme 174 G/C du gène de l'interleukine 6 (IL6)	Association between interleukin-6 -174G/C polymorphism and the risk of Alzheimer's disease: a meta-analysis (91)	Hua et al.	International Journal of Neuroscience	2013	MA de 21 CT	De 1966 à mai 2012	Total 16073 sujets 5316 cas 10757 témoins	Pas d'association significative quelque soit le modèle allélique ou génétique Après exclusion de 3 études pour amélioration de l'homogénéité des études : OR (CC vs(CG+GG)) : 0,5 (0,33-0,75), $p = 0,0007$, dans la population asiatique Donc, polymorphisme 174G/C pourrait être un facteur protecteur de MA dans la population asiatique
Polymorphisme intron-2T/C (rs754203) du gène CYP46A1	CYP46A1 intron-2T/C polymorphism and Alzheimer's disease: An updated meta-analysis of 16 studies including 3960 cases and 3828 controls (89)	Li et al.	Neuroscience Letters	2013	MA de 16 CT	Jusque septembre 2012	Total 7788 sujets 3960 cas 3828 témoins	Pas d'association retrouvée entre le polymorphisme rs754203 et MA, que ce soit de manière globale ou selon les sous-groupes ethniques

Polymorphisme 2578C/A du gène VEGF	Vascular endothelial growth factor polymorphisms and risk of Alzheimer's disease: A meta-analysis (85)	He et al.	Gene	2013	MA de 7 CT	Jusque aout 2012	Total 5173 sujets 2731 cas 2442 témoins	OR non significatif pour aucun des modèles alléliques ou génotypiques, sur population totale ou en sous-groupe ethnique Donc pas d'association retrouvée entre polymorphisme 2578C/A et MA
Polymorphisme 1154G/A du gène VEGF	Vascular endothelial growth factor polymorphisms and risk of Alzheimer's disease: A meta-analysis (85)	He et al.	Gene	2013	MA de 7 CT	Jusque aout 2012	Total 5173 sujets 2731 cas 2442 témoins	OR non significatif pour aucun des modèles alléliques ou génotypiques, sur population totale ou en sous-groupe ethnique Donc pas d'association retrouvée entre polymorphisme 1154G/A et MA
Polymorphisme R219K du gène ABCA1	Quantitative assessment of the effect of ABCA1 gene polymorphism on the risk of Alzheimer's disease (74)	Wang XF et al.	Molecular Biology Reports	2013	MA de 12 CT	Avant avril 2012	Total 10875 sujets 5523 cas 5352 témoins	Aucun OR significatif Donc pas d'association retrouvée entre polymorphisme R219K et MA
Polymorphisme I883M du gène ABCA1	Quantitative assessment of the effect of ABCA1 gene polymorphism on the risk of Alzheimer's disease (74)	Wang XF et al.	Molecular Biology Reports	2013	MA de 5 CT	Avant avril 2012	Total 4289 sujets 2253 cas 2036 témoins	Aucun OR significatif Donc pas d'association retrouvée entre polymorphisme I883M et MA
Polymorphisme R1587K du gène ABCA1	Quantitative assessment of the effect of ABCA1 gene polymorphism on the risk of Alzheimer's disease (74)	Wang XF et al.	Molecular Biology Reports	2013	MA de 6 CT	Avant avril 2012	Total 5662 sujets 2944 cas 2718 témoins	Aucun OR significatif Donc pas d'association retrouvée entre polymorphisme I883M et MA

Régime méditerranéen	Dietary Patterns, Cognitive Decline, and Dementia: A Systematic Review (58)	Van de Rest et al.	Advances in Nutrition : An International Review Journal	2015	Revue de 6 ET, 15 EL et 2 études interventionnelles + 3MA entre 2010 et 2014	Jusque mai 2014	Total : 84481 sujets : - ET : 19120 sujets - EL : 64571 sujets - EI : 790 sujets Durée de suivi : entre 2 et 13 ans Âge moyen : entre 57,3 et 79,6 ans selon études	4 ET sur 6 ont trouvé une relation inverse entre régime méditerranéen et MA 8 EL sur 15 ont trouvé qu'une meilleure adhésion au régime méditerranéen était associé à un moindre déclin cognitif et moins de M Alzheimer MA : HR des 3 MA : 0,92 (0,88-0,97) (p non détaillé) Donc MA en faveur d'une relation inverse entre régime méditerranéen et MA
Autres régimes que méditerranéen	Dietary Patterns, Cognitive Decline, and Dementia: A Systematic Review (58)	Van de Rest et al.	Advances in Nutrition : An International Review Journal	2015	Revue de 15 études : 6 ET, 8 EL, 1 interventionnelle (EI)	Jusque mai 2014	Total : 39499 sujets : - ET : 18289 sujets - EL : 21086 sujets - EI : 124 sujets Durée de suivi : entre 3 et 15 ans pour EL, 4mois pour EI Âge moyen : entre 52,3 et 77,2 ans selon études	Les 6 ET (100%) et 6 des 8 EL (75%) associent risque réduit de trouble cognitif et régime adéquat aux recommandations HDI
Polymorphisme 15 A/T du gène α 1-antichymotrypsin	Association between α 1-antichymotrypsin signal peptide -15A/T polymorphism and the risk of Alzheimer's disease: a meta-analysis (87)	Guan et al.	Molecular Biology Reports	2012	MA de 29 CT	Jusque juin 2011	Total 8251 sujets 4212 cas 4039 témoins	Pas d'OR significatif excepté un modèle avec un IC95 « limite » : OR (AA vs (AT+TT)) : 1,12 (1,01-1,25), mais pas significatif lors de l'analyse en sous-groupe selon les ethnies Donc, pas d'association significative entre polymorphisme 15 A/T du gène codant pour α 1-antichymotrypsin et MA

Polymorphisme 174G/C du gène IL6	CYP46A1 intron-2T/C polymorphism and Alzheimer's disease: An updated meta-analysis of 16 studies including 3960 cases and 3828 controls (89)	Li et al.	Neuroscience Letters	2013	MA de 14 CT	Jusque avril 2011	Total 13200 sujets 3769 cas 9431 témoins	Pas d'OR significatif Donc pas d'association significative entre polymorphisme 174G/C du gène IL6 et MA
----------------------------------	--	-----------	----------------------	------	-------------	-------------------	--	--

AUTEUR : Nom : RIVAS

Prénom : Vincent

Date de soutenance : 06 juin 2018

Titre de la thèse : Synthèse des revues de littérature sur les facteurs associés à la maladie d'Alzheimer

Thèse - Médecine - Lille 2018

Cadre de classement : DES de Médecine Générale

Mots-clés : alzheimer disease, risk factors

Résumé :

Introduction : La maladie d'Alzheimer représente 70 % des démences en France et dans le monde. Au niveau mondial, le nombre de patients atteints de démence devrait atteindre 115 millions en 2050 ; la prise en charge des facteurs de risque est une piste importante pour diminuer ce nombre. L'objectif de travail est de faire une synthèse des revues de littérature et méta-analyses traitant des facteurs de risque associés à la maladie d'Alzheimer.

Matériel et méthode : Cette revue de littérature a été effectuée sur PubMed avec l'équation « "Alzheimer disease"[MeSH] AND "risk factor"[All Fields] AND (Meta-Analysis[ptyp] OR Review[ptyp]) ». Par la suite, une recherche supplémentaire a été effectuée sur le site UpToDate[®], puis sur le moteur de recherche français de Littérature Scientifique en Santé (LiSSa).

Résultats : Quatre-vingt-onze revues et méta-analyses ont été incluses. Le tabagisme, le diabète, l'hypertension artérielle, l'hyperhomocystéinémie, l'obésité, l'hypercholestérolémie, l'inactivité physique, la dépression, le déficit auditif, les traumatismes crâniens, l'insuffisance cardiaque, le tremblement essentiel, les accidents hémorragiques et ischémiques, le syndrome d'apnée du sommeil, l'exposition professionnelle aux champs magnétiques ou encore l'allèle ε4 de l'apolipoprotéine E semblaient associés à un risque augmenté de maladie d'Alzheimer. A l'inverse, certains antidiabétiques oraux, l'éducation et l'activité intellectuelle, un régime alimentaire de type méditerranéen ou « HDI », la consommation d'acides gras insaturés ω3 semblaient avoir un effet.

Conclusion : Il existe une grande variété de facteurs qui semblent plus ou moins associés au risque de maladie d'Alzheimer. Pour la médecine générale, l'étude de ces facteurs de risque ou protecteurs pourrait permettre un dépistage de la maladie d'Alzheimer à un stade encore précoce. Il serait intéressant également d'étudier la modification de ces facteurs et l'impact sur l'incidence de la maladie d'Alzheimer et de la démence.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Régis BORDET

Asseseurs : Monsieur le Professeur François PUISIEUX

Madame le Docteur Sophie GAUTIER

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Michaël ROCHOY