



et d'autres facteurs que l'amélioration de la survie après AVC sont à rechercher. La survie après d'autres pathologies vasculaires, ou après des cancers pourrait jouer un rôle également, mais cela reste à démontrer.

Dans le même temps, même si les tendances ne permettent pas de trancher, certains auteurs penchent au contraire en faveur d'une diminution future de l'incidence. Cette hypothèse est basée sur une évolution du mode de vie, avec meilleure prise en charge de l'état de santé et meilleur contrôle des facteurs de risque visés par la prévention, retardant ainsi l'âge de début de la maladie, et donc diminuant à terme la prévalence. En 1998, Brookmeyer *et al.* avaient réalisé des estimations sur la population américaine, montrant que si on reculait l'âge de début de maladie de un an, la prévalence diminuerait de 7,3 % au bout de dix ans et de 8,9 % au bout de cinquante ans. Récemment, les mêmes auteurs ont actualisé leurs projections au niveau mondial, en considérant non seulement l'incidence de la maladie mais également l'évolution de la maladie [6].

Données internationales

Ces dernières années ont vu se multiplier les méta-analyses sur la prévalence et l'incidence des démences et de la maladie d'Alzheimer. La dernière analyse internationale repose sur une méthodologie de consensus entre experts (*Delphi consensus*) [23] et donne une estimation au niveau mondial du nombre de cas de démence, avec 24,3 millions de cas et près de 4,6 millions de nouveaux cas chaque année, correspondant à un nouveau cas toutes les 7 secondes. Le nombre de cas attendus va doubler tous les vingt ans, avec plus de 80 millions de

cas en 2040. Environ 60 % des cas vivent dans des pays développés, mais le nombre de cas va aussi augmenter très fortement en Chine, en Inde et dans d'autres pays d'Asie et du Pacifique Ouest. Ces chiffres sont en accord avec ceux proposés à partir de la méta-analyse de Wimo [68] qui, de 25 millions de cas en 2000 prévoit 63 millions en 2030 et 114 millions en 2050, dont 84 millions dans les régions les moins développées ; ils sont également concordants avec ceux proposés par les projections de Brookmeyer, avec 26,6 millions de cas en 2006, qui quadrupleront d'ici 2050 [6].

Conclusion

En conclusion, il est particulièrement intéressant de pouvoir faire des projections telles que celles proposées par Brookmeyer *et al.* [6] selon différentes hypothèses de réduction des risques, que cette réduction soit « naturelle » ou soit le résultat d'une intervention. Pour réaliser ces calculs, il faut disposer de données sur l'incidence selon l'âge et sur la survie avec ou sans la maladie pour pouvoir construire des taux de prévalence par âge. Ces équations sont ensuite appliquées aux données démographiques actuelles ou aux projections. Elles peuvent intégrer les effets des interventions qui pourraient changer l'incidence de la maladie ou le taux de mortalité. Ainsi, avec cette méthode, peut-on moduler les projections brutes qui sont, en l'état actuel de nos connaissances, très alarmantes. Pour obtenir des données chiffrées correctes, il est aussi indispensable de pouvoir actualiser relativement régulièrement les chiffres de prévalence, d'incidence et de survie en population, ce qui n'est actuellement pas possible en France.

Facteurs de risque et pistes de prévention

La liste des facteurs dont l'association avec la maladie d'Alzheimer a fait l'objet d'études est désormais très longue depuis les premiers travaux des années 1980-1990. Même si l'on peut aujourd'hui s'appuyer sur des résultats d'études de cohorte et des premières études randomisées, il est encore difficile d'identifier précisément le ou les facteurs pour lesquels il faut proposer une étude d'intervention. Des déceptions dans ce domaine ont déjà été rencontrées avec, par exemple, le cas des traitements hormonaux de la ménopause (THM). Les résultats de très nombreuses études d'observation, en faveur d'un rôle protecteur des THM sont en discordance avec ceux d'un grand essai randomisé, la WHIMS (*Women's Health Initiative Memory Study*) [63], qui montre une augmentation du risque de démence avec un type de traitement initié chez des femmes âgées de plus de 65 ans.

Dans le domaine de la maladie d'Alzheimer, certains facteurs génétiques ont pu être identifiés, avec notamment des cas familiaux de maladie, survenant

très précocement. Ces cas génétiques représentent cependant moins de 5 % des cas de maladie d'Alzheimer. Outre ces cas précoces, un seul facteur de risque génétique est actuellement reconnu et admis par tous : l'allèle $\epsilon 4$ de l'apolipoprotéine E, correspondant à un facteur de prédisposition génétique. Ces facteurs génétiques, non modifiables, ne seront pas abordés ici ; de même l'âge, autre facteur majeur de survenue de la maladie d'Alzheimer avec une prévalence doublant tous les cinq ans après 65 ans, ne sera pas non plus abordé.

La recherche de facteurs de risque modifiables est un des enjeux majeurs de la recherche épidémiologique étiologique dans la maladie d'Alzheimer. Elle est actuellement dominée par des travaux sur les facteurs de risque vasculaires avec une montée en puissance des études sur la nutrition, une bonne part de ces facteurs pouvant se rattacher à des modes de vie. Toutefois, d'autres voies méritent d'être explorées, comme la place des antécédents médicaux ou les expositions à certains

Les références
entre crochets renvoient
à la bibliographie p. 46.

facteurs environnementaux. La maladie d'Alzheimer est une maladie du sujet âgé, mais on commence à s'intéresser de plus en plus, non pas aux caractéristiques des sujets dans les années précédant le diagnostic, mais plus globalement à la vie entière du sujet, en particulier la période « *midlife* », vers 40-50 ans [28]. Les facteurs pouvant conduire à des maladies chroniques à des âges avancés peuvent avoir leur origine à des périodes précoces de la vie et se cumuler tout au long de celle-ci. Ces facteurs peuvent aussi avoir des effets différents selon les périodes de la vie, comme le suggèrent certains résultats sur l'hypertension artérielle.

La figure 3 proposée par Fratiglioni *et al.*, 2004 [28] résume très bien l'ensemble des facteurs actuellement incriminés dans la survenue de la maladie d'Alzheimer, même si le rôle des traitements hypolipémiants et AINS mis en avant sur cette figure n'a pas été confirmé par les essais thérapeutiques passés.

Il serait trop long de passer en revue ici tous les facteurs potentiellement modifiables incriminés dans la maladie d'Alzheimer et de détailler les arguments pour et contre l'implication réelle de ces facteurs. Il faut cependant savoir que, pour la plupart des facteurs impliqués, les données sont issues d'études d'observation et n'ont pas toujours été confirmées par des essais d'intervention. Malheureusement, il s'agit aussi parfois de facteurs difficilement évaluables dans le cadre d'essais d'intervention, soit pour des raisons éthiques quand ces facteurs sont aussi des facteurs reconnus dans d'autres maladies, soit pour des raisons de faisabilité ; dans ces cas, il faudra se contenter d'une suspicion, parfois forte. Un autre point important est l'implication fréquente des différents facteurs incriminés

dans la survenue de plusieurs maladies, notamment les maladies cardio-vasculaires mais parfois également les cancers. C'est le cas bien évidemment pour tous les facteurs de risque vasculaires, au premier lieu l'hypertension artérielle, mais également pour les facteurs nutritionnels. Dans ces cas, la prévention peut être facilitée car commune à plusieurs maladies.

Les pistes de prévention

On peut regrouper les principaux facteurs impliqués dans la survenue d'une maladie d'Alzheimer dans 5 axes :

- Les facteurs de risque vasculaires (HTA, dyslipidémie, diabète, tabagisme)
- Les facteurs nutritionnels
- L'activité physique
- L'éducation et les activités cognitives
- Le réseau social

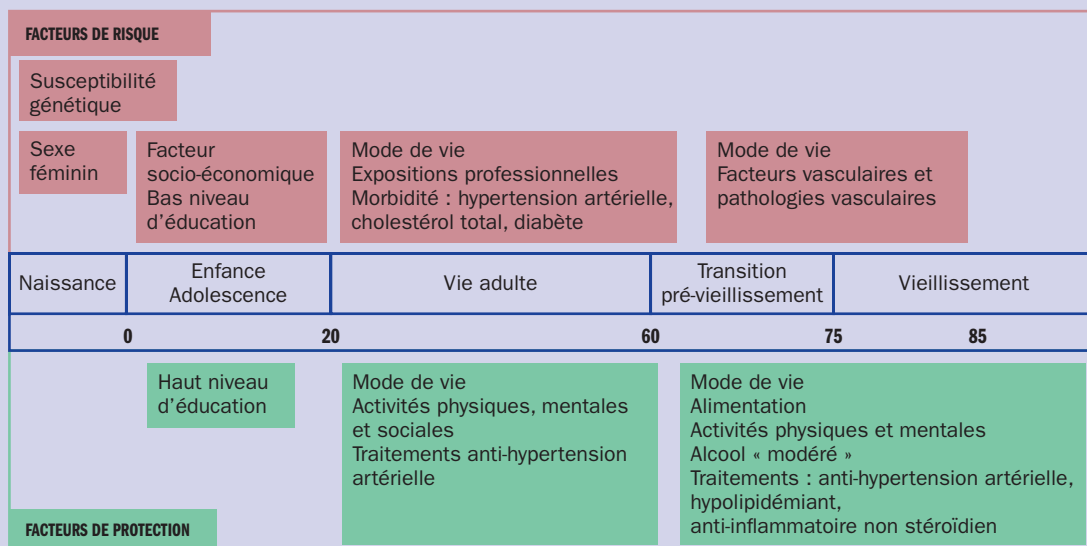
Pour chacun de ces thèmes, il existe de nombreux travaux étayant l'implication des différents facteurs, mais également certains travaux contradictoires.

Les facteurs de risque vasculaires : HTA, dyslipidémie, diabète, tabagisme, obésité

Si l'association entre facteurs vasculaires et démente de type vasculaire — dont un des facteurs de risque est l'hypertension artérielle — est prouvée, celle qui existerait entre facteurs vasculaires et maladie d'Alzheimer est en revanche moins claire. Alors que, dans les années quatre-vingt, les critères permettant de porter un diagnostic de maladie d'Alzheimer probable excluaient toute pathologie vasculaire, la place des facteurs vasculaires est aujourd'hui davantage mise en avant et prise en compte tout au long de la vie.

figure 3

Schéma étiologique proposé pour la maladie d'Alzheimer



Données : d'après Fratiglioni *et al.*, 2004, [28].



De nombreux travaux vont dans le sens d'une augmentation du risque de maladie d'Alzheimer associée à la présence des facteurs de risque vasculaires. Cependant, mis à part pour l'hypertension artérielle où un essai randomisé a démontré la diminution de 50 % de l'incidence de la maladie d'Alzheimer dans le groupe traité pour son hypertension [26], l'implication des autres facteurs vasculaires repose sur des études d'observation et n'a pas été démontrée dans le cadre d'essais randomisés. C'est le cas notamment pour la dyslipidémie où les premiers résultats d'études cas-témoins montrant une diminution du risque de maladie d'Alzheimer chez les sujets traités par statines ont fait naître des espoirs de prévention. Ces espoirs ont cependant été rapidement déçus par trois grandes études longitudinales qui n'ont pas confirmé ce résultat et par les résultats négatifs de deux études randomisées avec différentes statines contre placebo [22, 23]. Mais l'évaluation cognitive n'était pas l'objectif principal de ces deux essais, ne permettant pas de conclure définitivement.

Même pour l'hypertension artérielle, les essais suivant le premier essai de 1998 sont moins convaincants, probablement pour deux raisons. D'une part, la nécessité de contrôler simultanément l'ensemble des différents facteurs de risque vasculaires semble indispensable. D'autre part, l'influence de ces facteurs dès le milieu de la vie est probable, et les études ne s'intéressant aux facteurs vasculaires qu'aux âges avancés sont trop restrictives, notamment pour la tension artérielle qui tend à diminuer en début de maladie.

Seules deux publications portent sur la construction de scores de facteurs de risque. Dans une étude finlandaise (étude CAIDE ou *Cardiovascular Risk Factors, Aging, and Dementia*) avec cholestérol et pression artérielle (PA) mesurés en milieu de vie [35], les risques de démence associés à l'ApoE4, au cholestérol total (>6,5 mmol/l), à la PAS (>160 mmHg), à la PAD (>95 mmHg) ou aux antécédents d'infarctus du myocarde apparaissent indépendants et sont du même ordre de grandeur avec des *odds ratio* entre 2 et 2,8. La même équipe finlandaise vient de proposer un score de prédiction à vingt ans à partir d'un ensemble de facteurs recueillis en milieu de vie. Le score comprend l'âge, le niveau d'éducation, l'hypertension, l'hypercholestérolémie et l'obésité, mais n'a pas retenu l'activité physique ni l'ApoE4. Les qualités prédictives de ce score sont correctes, avec une sensibilité de 77 % et une spécificité de 63 %. Ce score n'intègre cependant pas l'évolution des différents facteurs avec l'âge. Même en l'absence de certitude, ces différents résultats incitent à recommander une bonne prise en charge des différents facteurs de risque vasculaires dans l'espoir de retarder la survenue de la maladie d'Alzheimer.

Les facteurs nutritionnels

Les études longitudinales sont les plus adaptées pour rechercher les associations avec l'alimentation. Elles doivent être suffisamment longues pour s'assurer que

le comportement alimentaire a bien précédé le déclin cognitif et non l'inverse. Ces études s'intéressent soit aux apports alimentaires, soit au statut biologique pour certains composés, soit aux suppléments alimentaires. Les facteurs nutritionnels les plus évalués dans la démence sont les anti-oxydants, les acides gras poly-insaturés, et les vitamines B et folates. Ces pistes nutritionnelles reposent sur des hypothèses physiopathologiques.

Anti-oxydants et acides gras poly-insaturés

Le cerveau est particulièrement sensible au stress oxydant en raison de sa composition en acides gras poly-insaturés (AGPI) à longues chaînes très sensibles à la peroxydation lipidique (en particulier les AGPI oméga3). En outre, dans la maladie d'Alzheimer, la protéine β -amyloïde peut conduire directement à une augmentation de la production de radicaux libres et une augmentation de la lipoperoxydation a été observée.

Les acides gras poly-insaturés (AGPI) se composent de deux grandes familles, les oméga 3 et les oméga 6. Les poissons gras sont très riches en AGPI oméga 3, constituant lipidique majeur de la membrane des neurones. Outre leur rôle dans la composition et la fluidité des membranes neuronales, les oméga 3 auraient des activités anti-inflammatoires, anti-agrégant plaquettaire, de diminution de la vasoconstriction et de régulateur du rythme cardiaque qui pourraient avoir un rôle protecteur dans la survenue d'une maladie d'Alzheimer.

Plusieurs études épidémiologiques de cohorte ont montré une relation entre consommation d'anti-oxydants dans le cadre de l'alimentation ou statut biologique en anti-oxydants et moindre risque de démence ou de déclin cognitif [33], mêmes si des discordances existent sur la ou les vitamines impliquées. Les études d'observation sur les suppléments vitaminiques sont par contre beaucoup plus contradictoires et comportent des biais importants d'indication et de sélection des populations. Hormis l'étude de Sano *et al.* [61] ayant montré un effet bénéfique de la vitamine E sur l'évolution de la maladie d'Alzheimer, les résultats des autres essais randomisés chez le sujet âgé sain ou avec une maladie d'Alzheimer ou un déficit cognitif léger (Mild Cognitive impairment : MCI) se sont révélés négatifs jusque-là.

Pour les AGPI, un effet protecteur de la consommation de poisson sur le risque de démence et/ou le déclin des fonctions cognitives a été décrit dans plusieurs cohortes [33]. Dans l'étude EVA avec des dosages d'acides gras dans les membranes des globules rouges, le risque de déclin des fonctions cognitives est plus élevé chez les sujets ayant des taux élevés d'AGPI oméga 6 et, à l'inverse, il diminue pour les sujets avec les taux les plus hauts d'AGPI oméga 3.

Que ce soit dans le domaine des anti-oxydants ou des AGPI, il faut cependant rester prudent et se rappeler que jusque-là les résultats ont été obtenus dans le cadre de l'alimentation et ne permettent pas de préconiser une supplémentation. La seule recommandation actuelle, en dehors de carences, est celle d'une

alimentation variée et équilibrée. Les nombreux essais de supplémentation actuellement en cours apporteront une réponse dans le futur.

Vitamines B et les folates

Des études chez l'animal suggèrent que le déficit en folates peut être à l'origine d'une amyloïdogénèse. Par ailleurs, la consommation de folates et d'autres vitamines du groupe B sont des déterminants du taux d'homocystéine, acide aminé soufré impliqué dans le métabolisme de la méthionine et de la cystéine. Il existe une relation inverse entre les taux d'homocystéine et les apports alimentaires ainsi que les taux plasmatiques des vitamines B6, B12 et des folates. L'hyperhomocystéinémie est un facteur de risque vasculaire aussi bien au niveau des artères coronaires et des artères cérébrales que des vaisseaux périphériques.

À ce jour, deux études randomisées contrôlées menées aux Pays-Bas et une étude américaine ont été publiées. McMahon *et al.* [41] évaluant l'efficacité de la prise d'acide folique et de vitamine B12 et B6 chez 276 sujets suivis pendant deux ans et ayant initialement des taux sériques d'homocystéine élevés n'ont pas mis en évidence d'effet sur les fonctions cognitives ; cet essai était cependant conduit aux États-Unis où les farines sont enrichies en folates. Au contraire, l'essai de Durga *et al.* [19] comparant l'effet de la prise de folates (*versus* placebo) sur les fonctions cognitives de 818 sujets ayant un taux d'homocystéine sérique et suivis pendant trois ans a montré une efficacité significative de l'apport en folates sur la mémoire. Un autre essai de la même équipe a évalué l'apport en B12 ou l'association de B12 et de folates chez 195 sujets ayant un déficit et suivis pendant 24 semaines [22] ; l'apport de B12 (1 000 µg par jour) n'a montré aucune efficacité sur les fonctions cognitives par comparaison au placebo.

La discordance entre les précédents essais incite donc à la prudence avant de se précipiter dans une supplémentation en acide folique, en gardant notamment en mémoire que le seul essai s'étant révélé positif a été réalisé dans une population avec une homocystéinémie élevée, vraisemblablement en rapport avec un déficit en folates d'origine alimentaire.

Alcool

À la frontière avec l'alimentation, c'est à partir des travaux de l'étude Paquid sur le caractère protecteur d'une consommation modérée de vin que se sont développés de multiples travaux qui, globalement, montrent un effet plutôt protecteur d'une consommation modérée d'alcool, et pas spécifiquement de vin, dans le risque de maladie d'Alzheimer [38]. Parmi les explications avancées, cette consommation modérée serait associée à un mode de vie protecteur des consommateurs modérés, à une diminution du risque cardio-vasculaire, à une action directe de l'alcool sur le métabolisme de l'acétylcholine ou, plus spécifiquement pour le vin, à un rôle protecteur des composés flavonoïdes.

Vision nutritionnelle globale

L'analyse épidémiologique des relations entre consommation de nutriments et déclin cognitif est complexe et il est très peu probable qu'un seul composé joue un rôle majeur. L'alimentation forme un tout, avec probablement de nombreuses interactions entre les différents composés. En outre, de nombreux autres facteurs sociaux et d'habitudes de vie interviennent également. Beaucoup de questions sont encore à élucider dans ce domaine.

L'activité physique

L'activité physique pourrait avoir une action propre sur les fonctions cognitives, ou agir par le biais des facteurs vasculaires ou des facteurs sociaux, ces différents effets se cumulant probablement. Des études longitudinales récentes réalisées auprès de sujets âgés de 65 ans et plus, en population générale, ont rapporté une association inverse entre la pratique régulière et soutenue d'une activité physique et la survenue d'un déclin cognitif ou d'une démence, en particulier de type Alzheimer [33]. Ces études sont nombreuses et présentent des qualités méthodologiques certaines (puissance de l'étude, durée de suivi souvent longue, caractère longitudinal de l'analyse). En revanche, les études d'intervention sont peu nombreuses et peu d'entre elles ont choisi un critère de jugement cognitif pour étudier l'efficacité d'une activité physique standardisée. L'efficacité de l'activité physique reste donc à démontrer par des essais d'intervention.

Éducation et activités cognitives

Un bas niveau d'éducation, évalué par le nombre d'années d'éducation formelle, le plus haut niveau d'études atteint, ou l'atteinte d'un certain niveau d'études est souvent associé à un risque majoré de maladie d'Alzheimer dans les études de cohorte, même si certaines études n'ont pas observé ce lien, notamment une étude portant sur 143 paires de jumeaux [33]. Ces résultats sont en accord avec l'hypothèse selon laquelle les sujets ayant un haut niveau d'études ont une plus grande capacité de réserve cérébrale qui leur permettrait d'exprimer leur maladie différemment, plus tardivement. Mais le niveau d'éducation est aussi un témoin du statut socio-économique ; cependant, des études tendent à démontrer un effet de l'éducation indépendant de celui de la catégorie socioprofessionnelle ou du niveau de revenus [33].

Des activités de loisirs comme la lecture, le jeu, la danse, le jardinage, le bricolage, les voyages ont également été associées à un risque moindre de maladie d'Alzheimer ou d'autres démences. Cependant, on peut difficilement écarter l'hypothèse d'un arrêt de ces activités dans les stades pré-symptomatiques de la maladie conduisant à surestimer l'effet de ces facteurs. En effet, la plupart des travaux concernent des personnes âgées de plus de 65 ans, mais une étude récente a évalué l'effet du niveau d'activité sociale chez 2 513 hommes au cours de la période « *midlife* » et plus tard dans la vie, au cours de la période « *late life* ». Les auteurs rap-



La maladie d'Alzheimer

portent que le niveau d'activité en « *midlife* » seul n'est pas associé au risque de démence, ce qui pourrait être en faveur d'un changement dans le comportement des sujets en phase pré-déméntielle.

Réseau social

De nombreux travaux ont évoqué le rôle protecteur de la richesse du réseau social et des activités sociales sur le déclin des fonctions cognitives et une revue de 15 études longitudinales en Europe et aux États-Unis trouve un effet globalement favorable de la richesse des contacts sociaux et des activités, qu'elles soient intellectuelles ou non, sur le déclin des fonctions cognitives ou la survenue d'une démence, parfois d'une maladie d'Alzheimer [28]. Le statut marital pouvant être un témoin de la richesse du réseau social, des travaux ont montré qu'il pourrait jouer un rôle protecteur dans la survenue de la maladie d'Alzheimer [33].

Récemment, une étude a montré que la richesse du réseau social pouvait influencer la relation entre la sévérité des lésions anatomo-pathologiques (en particulier les neurofibrilles) et le niveau de fonctionnement cognitif [33]. Il demeure difficile de conceptualiser et de quantifier les activités sociales et le réseau social dans les études épidémiologiques car, au-delà de l'existence même de ces activités, il semble évident que la satisfaction qui leur est liée soit importante à prendre en compte.

À la frontière du réseau social, la dépression pourrait également être associée à une augmentation du risque de maladie d'Alzheimer même s'il est difficile de préciser si elle représente un véritable facteur de risque ou un prodrome de la maladie. Les symptômes dépressifs sont en effet extrêmement fréquents dans la maladie d'Alzheimer et en particulier dans les stades débutants. Les suivis de cohortes révèlent des résultats discordants. Une revue de la littérature et une méta-analyse récente réalisée par Ownby et ses collaborateurs [48] suggèrent cependant que la dépression pourrait être un facteur de risque indépendant de la maladie d'Alzheimer (OR = 1,90 ; IC 95 % [1,55-2,33]). Si cela se confirmait, la dépression pourrait être considérée comme un des facteurs de risque modifiables de la maladie d'Alzheimer.

Autres facteurs

De nombreux autres facteurs de risque ont été évoqués. Parmi eux, certaines pathologies : pathologies cardiaques avec notamment la fibrillation auriculaire, anémie, broncho-pneumopathies chroniques obstructives et apnée du sommeil, certains agents infectieux. Mais aussi les antécédents de traumatismes crâniens ou les expositions à certains métaux ou agents physiques et chimiques, soit dans le cadre d'expositions environnementales, soit dans le cadre d'expositions professionnelles. Trop peu de travaux, ou des travaux trop divergents existent cependant sur ces différents facteurs pour avoir une vision claire de leur implication réelle dans la survenue de la maladie d'Alzheimer.

Des facteurs médicamenteux ont également été impliqués. Outre les traitements hormonaux substitutifs de la ménopause et les statines, déjà abordés plus haut et pour lesquels les essais randomisés n'ont pour l'instant pas confirmé l'efficacité, les anti-inflammatoires non stéroïdiens ont également été impliqués. Là encore, malgré des résultats d'études épidémiologiques encourageants, les essais randomisés n'ont pas confirmé les premiers résultats, ni en prévention primaire et secondaire, ni pour le traitement de la maladie d'Alzheimer et le ralentissement de l'évolution [33]. D'autres travaux sont en cours et devraient apporter de nouvelles informations.

Selon l'évolution des recherches actuelles, certains de ces facteurs seront peut-être des pistes de prévention pertinentes dans le futur.

Essais d'interventions

Outre les nombreux essais nutritionnels actuellement en cours, un essai plus global évaluant une intervention sur plusieurs des pistes de prévention actuelles est en cours dans quatre villes françaises (Toulouse, Bordeaux, Montpellier et Limoges). Il s'agit de l'essai MAPT (investigateur : Pr Bruno Vellas, CHU Toulouse), évaluant l'efficacité d'une supplémentation en acides gras oméga-3, d'une intervention « multidomaine » (incluant de la stimulation cognitive, de l'activité physique, des conseils nutritionnels et une incitation aux activités sociales) ou de leur association sur l'évolution des fonctions cognitives chez des personnes âgées fragiles.

Conclusion

En conclusion, dans un domaine où les pistes sont multiples avec maintenant un nombre important d'études longitudinales, il est important de souligner le manque d'études épidémiologiques tenant compte de l'ensemble des facteurs de risque suspectés. Les efforts doivent se concentrer sur les facteurs de risque modifiables dans l'objectif de développer des stratégies préventives de la maladie d'Alzheimer. L'étude des facteurs de risque liés au mode de vie doit reposer sur une approche globale de ces facteurs nécessitant la multidisciplinarité des équipes. Si la recherche des facteurs de risque doit se poursuivre, il faut parallèlement passer maintenant à l'intervention pour les facteurs pour lesquels il existe déjà un faisceau d'arguments suffisant. Car, jusqu'à maintenant, la majorité des essais répertoriés n'avaient pas pour objectif principal l'évaluation cognitive. Deux grands axes très schématiques doivent être explorés :

- les facteurs modifiés par des thérapeutiques médicales : traitements antihypertenseurs, prise en charge du diabète et, à un moindre degré, de l'hypercholestérolémie ;
- les facteurs associés au mode de vie : facteurs nutritionnels *via* des modifications des habitudes alimentaires, activité physique, activités intellectuelles ou cognitives, réseau social. 