

Personnalité et risque de démence

Personality and risk of dementia

JEAN-PIERRE CLÉMENT¹
MARIE-PIERRE TEISSIER²

¹ CMRR du Limousin,
Centre hospitalier Esquirol,
Limoges
<jean-pierre.clement@
numericable.com>

² Service d'endocrinologie,
CHU Dupuytren,
Limoges

Tirés à part :
J.-P. Clément

Résumé. Après un rappel sur la personnalité et ses troubles envisagés selon les approches catégorielle et dimensionnelle, ainsi que sur les conceptions actuelles des démences et leurs facteurs de risque, ce travail développe les relations entre personnalité pré-morbide et risque de survenue d'une démence. Sont rapportées les données à caractère spéculatif et les études apportant des preuves indirectes par le biais du style de vie, des habitudes et des conduites pathologiques. Les variables catégorielles et dimensionnelles de la personnalité sont étudiées respectivement par les classifications en clusters du DSM et deux instruments contributifs : l'inventaire de tempérament et de caractère (TCI) de Cloninger à 7 dimensions qui propose une approche psychobiologique et le *NEO Personality Inventory* (PI) de Costa et McCrae à 5 facteurs. Le risque de démence est plus élevé chez les sujets appartenant au cluster C du DSM (par ordre de sévérité : personnalités dépendante, évitante puis obsessionnelle). Selon le TCI, les trois personnalités ont toutes un score élevé à la dimension du tempérament « évitement du danger » qui augmente le risque de démence. Concernant les cinq facteurs approchés par le NEO PI, le risque est accru avec des bas niveaux d'extraversion, des caractères ouvert, agréable et consciencieux et un niveau élevé de nervosisme. Des postulats biologiques sont intriqués avec ces deux modèles qui présentent des corrélations cohérentes entre leurs dimensions respectives. Des niveaux élevés de nervosisme et d'évitement du danger sont à relier avec une activité sérotoninergique basse, une neuroplasticité déficiente, des anomalies du cortisol et un impact plus délétère selon le type de situations stressantes. La régulation du cortisol diffère en fonction de la personnalité et la dérégulation de l'axe corticotrope jouerait un rôle dans la survenue des processus démentiels. Repérer les personnalités vulnérables pourrait déboucher sur des recommandations de prévention.

Mots clés : personnalité, démence, facteurs de risque, sérotonine, cortisol

Abstract. We review the personality construct and its disorders according to the categorical and dimensional approaches, and the present understanding of dementia and its risk factors. This study shows a relationship between pre-morbid personality and risk of developing dementia. Data with speculative character, and indirect proofs from studies on life style, habits and pathological behaviors are reported. Categorical and dimensional parameters of personality are studied respectively by cluster analysis of the DSM classification, and by two contributive instruments: the Cloninger's temperament and character inventory (TCI) with seven dimensions, and the Costa and McCrae's NEO personality inventory (NEO PI) with five factors. Risk of dementia is higher in patients with the DSM C personality cluster, and, by order of severity, the dependent, avoidant and obsessive types of personality. According to the TCI, these three personality types have a high score on the dimension "harm avoidance", which increases the risk of dementia. With the five factor model investigated by the NEO PI, the risk of dementia is increased by low levels of extraversion, openness, agreeableness and conscientiousness, and high level of neuroticism. Biological correlations are mixed up with these two personality models, which have coherent correlations between their respective dimensions. High levels of neuroticism and harm avoidance are associated with low serotonin activity, deficient neuroplasticity, cortisol abnormalities and greater deleterious impact according to the type of stressing situations. Cortisol levels regulation differs according to the type of personality and cortisol axis dysregulation could play a key part in dementia occurrence. Detecting vulnerable personalities should lead to recommendations for dementia prevention.

Key words: personality, dementia, risk factors, serotonin, cortisol

Chaque individu se caractérise par une constellation de traits de personnalité. Chez 10 à 25 % des individus, ils peuvent être pathologiques et à l'origine d'une souffrance psychologique,

de difficultés d'insertion professionnelle, de problèmes d'ordre affectif au sein desquels dominent l'instabilité, les conflits et les échecs. À l'extrême, on parle de troubles de la personnalité. Ces troubles sont très

proches dans les deux principales classifications actuelles des troubles mentaux (CIM 10 et DSM-IV-TR) dans lesquelles on distingue trois groupes de personnalité désignés sous les appellations de *clusters* (tableau 1).

Une définition traditionnelle de la personnalité renvoie à l'organisation (ou à l'intégration) dynamique des aspects intellectuels (cognitifs), affectifs, volitionnels, physiologiques (pulsionnels) et morphologiques

Tableau 1. Clusters de personnalité selon le DSM-IV.

Table 1. Personality clusters according to the DSM-IV.

Cluster	Adjectifs les plus descriptifs
Cluster A (personnalités bizarres, étranges et excentriques)	
Personnalité schizoïde	Solitaire, bizarre, froid, sans émotion
Personnalité schizotypique	Originale, marginale, étrange
Personnalité paranoïaque	Méfiant, vigilante, revendicatrice
Cluster B (personnalités théâtrales, émotives, capricieuses et imprévisibles)	
Personnalité narcissique	Sûre de soi, égocentrique, exploitrice
Personnalité histrionique	Exubérante, théâtrale, dramatisante
Personnalité borderline	Fluctuante, imprévisible, ennui
Personnalité antisociale	Impulsive, instable, irritable
Cluster C (personnalités anxieuses et craintives, vulnérables, souvent inhibées)	
Personnalité obsessionnelle	Scrupuleuse, indécise, douteuse
Personnalité évitante	Discrète, phobique, anxieuse
Personnalité dépendante	Dévouée, soumise, faible

Tableau 2. Typologie tempéramentale basée sur trois dimensions du TCI selon [19].

Table 2. Typology of temperament according to the three dimensions of TCI [19].

	Dimensions de tempérament		
	RN	ED	DR
Système de neuromédiation	DA	5HT	NA
Personnalités			
Schizoïde	bas↑	bas↑	bas↑
Antisociale	haut↓	bas↑	bas↑
Histrionique	haut↓	bas↑	haut↓
Passive-agressive, narcissique	haut↓	haut↓	haut↓
Explosive, borderline	haut↓	haut↓	bas↑
Dépendante, évitante, anxieuse	bas↑	haut↓	haut↓
Obsessionnelle	bas↑	haut↓	bas↑
Cyclothymique	bas↑	bas↑	haut↓

Haut, bas : dimension élevée ou basse. ↑, ↓ : activité du neuromédiateur élevée ou basse.

RN : recherche de nouveauté ; ED : évitement du danger ; DR : dépendance à la récompense.

de l'individu [1]. En ce qui concerne la dimension pathologique, il existe, pour certains, un continuum entre le normal et le pathologique, le principal problème étant la définition d'un seuil. On peut définir le trouble de la personnalité comme une modalité durable de l'expérience vécue et des conduites, qui dévie notablement de ce qui est attendu dans la culture de l'individu et qui se manifeste dans au moins deux domaines (cognitif, affectif, fonctionnement interpersonnel ou contrôle des impulsions). Elle est considérée comme pathologique lorsqu'elle génère une souffrance de l'individu et/ou de l'environnement.

L'étude des personnalités pathologiques s'est appuyée sur deux approches : l'une dite catégorielle (ci-dessus), qui consiste à définir plusieurs types de personnalités pathologiques et à rechercher si un sujet donné présente ou non les caractéristiques (critères) d'un (ou plusieurs) de ces types ; l'autre approche, dite dimensionnelle, consiste à caractériser la personnalité d'un sujet selon un répertoire de dimensions et de facettes de personnalité plus ou moins accusées. Les deux principaux modèles dimensionnels de la personnalité sont le modèle psychobiologique de Cloninger *et al.* [2] et le modèle à 5 facteurs de Costa et McCrae [3]. Le modèle de Cloninger *et al.* [2] définit le tempérament selon 4 dimensions, héritées génétiquement, transmises indépendamment les unes des autres, s'exprimant dès l'enfance, restant stables au cours du développement, et influencées par l'activité de structures neurobiologiques spécifiques à chacune d'entre elles : recherche de nouveauté, évitement du danger, dépendance à la récompense et persévérance (tableau 2), et le caractère selon 3 dimensions considérées comme des facteurs épigénétiques correspondant au degré de maturité et d'adaptation du sujet sous l'influence principalement de l'environnement et de l'apprentissage : maturité individuelle (détermination), maturité sociale (coopération), maturité spirituelle (transcendance). Le modèle de Costa et McCrae [3] distingue 5 facteurs (*the big five*) : 1) extraversion - introversion ; 2) caractère agréable - antagonisme (*agreeableness*) ; 3) caractère consciencieux (*conscientiousness*) ; 4) stabilité affective - trait névrotique (*neuroticism*) ; 5) culture, ouverture à l'expérience (*openness*).

Les démences, maladie d'Alzheimer (MA) et syndromes apparentés, sont des maladies du cortex cérébral, des maladies de la cognition qui sont, dans leur forme sporadique, liées à des causes et à des mécanismes physiopathologiques multiples. Ces démences sont des affections neurologiques fréquentes et graves qui

dominent toute la pathologie mentale des personnes âgées. Elles sont définies par l'association d'un syndrome démentiel et l'existence de lésions cérébrales spécifiques consécutives à l'agrégation et au dépôt d'une ou de plusieurs protéine(s) qui sont devenues anormales et qui s'accumulent dans ou entre les neurones. Le syndrome démentiel est caractérisé par une détérioration progressive des fonctions cognitives, en particulier la mémoire, avec un retentissement significatif sur la personnalité, les activités de la vie quotidienne, le fonctionnement social et l'autonomie du malade [4].

Un certain nombre de facteurs de risque de développer une démence, en particulier la MA, ont été plus étudiés que d'autres, comme les facteurs de risque génétiques et cardiovasculaires, au détriment des facteurs psycho-environnementaux, comme les événements de vie traumatiques (EVT) [5-7], les habitudes de vie et la personnalité. La personnalité permet ou non de faire face aux EVT et est à l'origine de nos habitudes de vie. Cette mise au point envisage le rôle de la personnalité comme variable à risque ou protectrice dans la survenue de la maladie. Le rôle de la personnalité dans la survenue d'une affection démentielle a, en effet, fait l'objet depuis deux décennies de spéculations pas toujours bien documentées et, plus récemment, d'études apportant des éléments significatifs. Un certain nombre d'auteurs ont rapporté des réflexions émanant de leur expérience clinique, de leurs observations et de leurs analyses. Bergeret [8] parlait de « d'organisation état-limite » et du risque de survenue d'une démence tardive. Vignat *et al.* [9] ont parlé de « structuration caractéropathique » préalable et Le Gouès [10] de « névroses mal mentalisées ». D'autres auteurs ont proposé des personnalités pré-morbides plus vulnérables à développer une maladie démentielle : les personnalités « dépendantes » et « anaclitiques » [11, 12], « narcissiques négatives » [13], « psychosocialement inactives » [14, 15] et celles de type A [16]. Persson *et al.* [17] ont parlé de « bas niveau d'énergie mentale, d'une tendance importante à être stressé et facilement inquiet et d'une moindre implication émotionnelle ». À partir de 21 sujets ayant une MA, comparés à 11 sujets avec une démence vasculaire (DV), Bauer *et al.* [18] ont montré que les personnalités pré-morbides ayant une tendance à l'évitement des conflits et soumises prédominaient parmi les patients MA, alors que chez les patients DV étaient plus fréquemment retrouvés des traits pré-morbides d'affirmation et de domination. Une autre étude [19] tend à montrer que les personnes avec un risque de « démentisation

progressive chronique » (MA) sont ceux qui ont généralement une personnalité introvertie, des relations sociales réduites, avec une tendance à l'isolement, des déficits d'adaptation face aux difficultés et aux pertes, une tendance à dépendre des autres et à avoir construit son identité personnelle dans l'ombre d'une autre personne.

Mais il existe un certain nombre d'études apportant des preuves indirectes par le biais du style de vie, d'habitudes et de conduites pathologiques qui sont en rapport avec notre éducation, notre maturité (donc notre caractère), notre histoire personnelle, en particulier notre biographie infantile [4, 20]. Sont considérés comme facteurs de risque : une enfance et une adolescence dans un environnement délétère (pauvreté, profession du père avec salaire bas, résidence rurale, fratrie nombreuse...) [21-23], de faibles stratégies d'adaptation [24], le célibat [25] (dans l'étude FINE, van Gelder *et al.* [26] ont montré que les hommes qui ont perdu leur partenaire ou qui n'ont jamais été mariés et qui vivent seuls, ont deux fois plus de risque de déclin cognitif que les femmes présentant les mêmes conditions - si on exclut l'âge et la longévité), le fait d'avoir un conjoint dominant [27], la pauvreté des relations et des activités sociales [27-29] comme la solitude et l'isolement social [30], un passé migraineux [29, 31]. À l'inverse, des facteurs de protection ont été décrits : un nombre important de confidents [29] et d'activités culturelles [32], avoir une bonne estime de soi, de bonnes stratégies d'adaptation, une bonne qualité de vie (avec une résilience élevée) [33, 34], des activités physiques ou sportives plaisamment investies [27, 35-37]. Il en est de même pour les comportements à risque (fumer [38-40], faire des siestes prolongées [41]) ou protecteurs (consommation régulière de poisson [42, 43] et modérée de vin [44-46], de bière [47, 48] ou de café et de thé [49, 50]). Le rôle antioxydant de certains composants du vin (notamment les tanins et les flavanoïdes) ou un effet pseudo-estrogène de l'alcool ont été évoqués. La convivialité associée à une consommation modérée de vin au cours de repas équilibrés paraît être aussi une bonne interprétation de ce constat. Cet effet protecteur de la consommation modérée d'alcool a été retrouvé dans la cohorte de Rotterdam avec la bière [48], ce qui souligne le fait que le type de boisson alcoolisée importe peu par rapport à la quantité et au contexte de consommation [45, 51].

Les enjeux professionnels [27, 32, 34, 52, 53] ont aussi une influence sur le risque de démence. Seraient considérées comme protectrices les professions désirées,

avec challenge élevé, avec possibilités de contrôle élevées et avec des demandes sociales élevées. À l'inverse, seraient délétères les professions actives mais improductives, celles consistant en un travail manuel ardu, celles avec un risque élevé d'erreurs [54]. Le chômage et la retraite sont eux aussi considérés comme délétères [32, 55]. En ce qui concerne les activités de loisir avant ou après la retraite [46, 56, 57], qui s'articulent autour de la culture, du sport et du plaisir [58], les études ont apporté des résultats contradictoires et donc difficilement interprétables. L'étude Paquid [59] a montré que des activités comme le bricolage, le jardinage, les voyages diminuaient l'incidence des démences, mais pas la lecture, les jeux de société et la garde des petits-enfants ; les auteurs pensent que ce sont en fait les activités qui nécessitent la planification des tâches et de l'initiative qui paraissent associées à un moindre risque de démence. La cohorte new-yorkaise [60] a montré que la lecture, les jeux de société, la pratique d'un instrument de musique et la danse seraient protecteurs et ce, quel que soit le niveau d'instruction, mais les activités physiques n'auraient aucun effet. Les activités doivent être diversifiées sur l'ensemble de la vie avec, en particulier, un intérêt pour les activités d'échanges d'idées et de recherche de nouveauté [61]. Cependant, les activités intellectuellement non stimulantes, comme regarder longuement la télévision, augmenteraient le risque de développer une MA [62]. Les activités de loisir de « type cognitif » seraient donc plus protectrices [60]. Dans l'étude de Rovio *et al.* [63] qui ont suivi 1 449 personnes sur une moyenne de 21 années, les activités physiques de loisir pratiquées régulièrement durant la vie adulte étaient associées à un risque réduit de démence et de MA (OR = 0,48 [95 % CI 0,25-0,91] et 0,38 [0,17-0,85] respectivement), même après tous les ajustements nécessaires. L'absence d'activité de loisir pourrait cependant être un signe précoce de la maladie non encore diagnostiquée.

Le problème de ces données est leur interprétation, car même si un certain nombre de ces facteurs peuvent avoir des explications neuropsychologiques (mettant tout simplement en avant l'éducation) ou biologiques (mettant en avant, par exemple, la contribution de la réserve cognitive [64]), d'autres sont à relier à des choix existentiels liés à la personnalité, à une sociabilité plus ou moins développée et donc au style de vie [4, 65, 66]. Certaines études se sont intéressées à l'influence de la personnalité ou de ses troubles sur l'incidence des démences en apportant des données plus directes relatives à certaines variables catégorielles ou dimensionnelles de la personnalité. Toutefois, la pertinence

de ces résultats dépend en grande partie du choix des instruments dont la construction répond à des modèles relativement proches mais différents. Il faut aussi préciser que, entre l'approche catégorielle et l'approche dimensionnelle, des corrélations ont pu être mises en évidence. Cloninger *et al.* [67] ont étudié la typologie tempéramentale de leur modèle psychobiologique de la personnalité comparativement à certaines catégories de personnalités pathologiques proposées par le DSM-III-R (*tableau 2*). Ils les ont comparés à trois dimensions de l'inventaire de tempérament et de caractère (TCI) : la recherche de nouveauté (RN), dimension reliée au système d'activation comportementale dont la voie finale commune est constituée par les voies dopaminergiques cérébrales (DA) ; l'évitement du danger (ED) en relation avec un système d'inhibition comportementale comprenant le système septo-hippocampique et les projections sérotoninergiques (5HT) vers le système limbique et le cortex préfrontal ; la dépendance à la récompense (DR) en lien avec le système noradrénergique (NA) qui joue un rôle important dans l'apprentissage et la mémorisation de nouvelles associations. Ils ont pu constater des différences selon les types catégoriels de personnalité dans le profil dimensionnel et le niveau d'activité de neuromédiation correspondante. Une approche neurobiologique des traits de personnalité a également été développée par Van Praag *et al.* [68], qui associe une diminution des métabolismes dopaminergique, sérotoninergique et notamment noradrénergique aux dimensions d'inertie/hypoactivité, d'anxiété/agressivité et d'anhédonie.

Meins et Dammast [69] ont comparé 56 patients ayant une MA à 65 sujets contrôles présentant une maladie de Parkinson à l'aide du *Munich Personality Test* (MPT) pour évaluer la personnalité pré-morbide auprès d'informants ; ils ont montré que les sujets MA avaient préalablement des niveaux significativement plus élevés de « nervosisme » et de rigidité. Ils concluaient que des recherches plus importantes devaient être réalisées pour confirmer l'existence de traits typiques pré-morbides de personnalité à la MA.

Une étude de Clément *et al.* [6] qui portait sur le rôle des événements de vie et de la personnalité dans le risque démentiel a montré que certains troubles de la personnalité pré-morbides étaient, dans une approche catégorielle (*tableau 3*), significativement plus fréquents chez 54 sujets déments comparativement à leurs conjoints au moyen du VKP (correspondant à l'entretien semi-structuré de l'*International Personality Disorders Examination*, basé sur les critères du DSM-III-R et traduit en français par Camus *et al.* [70]).

Tableau 3. Personnalités pré-morbides et démences. Comparaison de 54 sujets déments avec leurs conjoints contrôles (d'après [16]).

Table 3. Premorbid personality and dementia. Comparison of 54 demented subjects with their spouses as controls, according to [16].

	Déments (oui/non)	Conjoints (oui/non)	p
Dépendante	23/31	2/52	< 0,0001
Évitante	18/36	5/49	0,004
Passive-agressive	14/40	20/34	NS
Narcissique	6/48	19/35	0,005
Obs. compulsive	18/36	9/45	0,05
Hystérique	12/42	22/32	0,04
Borderline	8/46	14/40	NS
Antisociale	4/50	9/45	NS
Schizoïde	2/52	4/50	NS
Non spécifiée	2/52	4/50	NS

Les résultats de l'étude de Krueger *et al.* [71] sur 813 membres du clergé catholique suivis durant 6 ans, suggèrent que des hauts niveaux d'extraversion et de caractère consciencieux seraient associés à une réduction du risque de survenue d'incapacités dans le grand âge. Dans la cohorte « *Swedish Twin Registry* », Crowe *et al.* [72] ont observé, sur un suivi de 25 années, qu'un niveau modéré d'extraversion comparativement à des niveaux bas ou élevé était associé à un moindre risque de déficit cognitif, alors que la combinaison d'un haut niveau de nervosisme et d'un bas niveau d'extraversion générerait l'inverse. Une étude de Duchek *et al.* [73] a montré, toujours avec le NEO-FFI, sur la base des données fournies par le sujet et par un informant proche, la présence d'un niveau élevé pré-morbide significatif du « nervosisme » et un bas niveau de « caractère consciencieux » chez les sujets avec une MA très légère comparativement aux sujets âgés sains contrôles, ainsi que chez les sujets avec une MA légère comparativement aux sujets avec une MA très légère.

Wilson et son équipe se sont beaucoup intéressés à la personnalité dans ce contexte. Ils ont montré qu'une prédisposition à la détresse psychologique (qui est un trait stable de personnalité indiquant une susceptibilité à ressentir des états émotionnels négatifs durant toute la vie) augmentait le risque de déclin cognitif avec l'âge et de développer une MA par 2 ou 3, indépendamment même des marqueurs pathologiques de la MA [74-77]. Dans les données de la *Rush Memory and Aging Project*, portant sur plus de 600 sujets, cette prédisposition à la détresse psychologique était même associée à un déclin cognitif plus rapide [77]. L'évitement du danger,

un trait indiquant une tendance à s'inquiéter, à avoir peur sans raison, des craintes irraisonnées, à être timide et facilement fatigué, est associé à d'importantes incapacités survenant avec l'âge [78]. Aux Etats-Unis, une cohorte suivie pendant 12 années (*The Religious Orders Study*) [79] et composée de 997 membres âgés du clergé catholique, sans démence à l'inclusion, a été recrutée au sein de 40 communautés religieuses différentes. Au temps zéro, les sujets ont complété l'évaluation standard en 12 items (score de 0 à 60) du « caractère consciencieux » (principalement défini par le fait d'être consciencieux, discipliné et scrupuleux) du NEO-FFI. Les scores allaient de 11 à 47 (moyenne = $34,0 \pm 5,0$). Durant le suivi, 176 sujets ont développé une MA. Dans le modèle de régression ajusté à l'âge, au sexe et à l'éducation, un niveau élevé de « caractère consciencieux » (90^e percentile) était associé à un risque réduit de MA de 89 %, comparative-ment à un niveau bas (10^e percentile). Un niveau élevé de cette dimension de personnalité avait donc un effet protecteur significatif. En fait, dans cette étude, les 4 autres dimensions du modèle de personnalité à 5 facteurs de Costa et McCrae [80] étaient significativement liés avec l'incidence de la démence (niveau élevé de « nervosisme » ($p = 0,02$), niveaux bas d'« extraversion » ($p = 0,02$), de « caractère ouvert » ($p = 0,001$) et de « caractère agréable » ($p = 0,004$). Il est aussi à noter que, dans cette étude, ni le niveau d'éducation, ni les activités cognitives et physiques, ni les facteurs vasculaires, ni l'importance du réseau social n'avaient un effet sur l'incidence de la MA.

Dans l'étude de Wang *et al.* [81], le « nervosisme » (lié à un certain pessimisme) et l'« extraversion » ont été étudiés par l'Inventaire de Personnalité d'Eysenck sur une cohorte de 506 sujets âgés de plus de 65 ans sans démence et suivis 6 ans (*The Kungsholmen Project*). Il s'est avéré que ni un nervosisme élevé, pris isolément, ni une faible extraversion n'étaient liés à une incidence significativement plus élevée de démence. Cependant, chez les sujets ayant un style de vie inactive et socialement isolés, un bas niveau de nervosisme (optimisme) était associé à une diminution du risque de démence (*hazard ratio* [HR] = 0,51 ; 95 % CI = 0,27-0,96). Par comparaison avec les personnes présentant des niveaux élevés de nervosisme et d'extraversion, une diminution du risque de démence était observée chez les individus ayant un bas niveau de nervosisme et un haut niveau d'extraversion (HR = 0,51, 95 % CI = 0,28-0,94), mais pas chez ceux qui présentaient un bas niveau des deux dimensions (HR = 0,95 ; 95 % CI = 0,57-1,60), ni avec ceux ayant un haut niveau

de nervosisme et un bas niveau d'extraversion ($HR = 0,97$ 95 % CI = 0,57-1,65). Les auteurs concluaient qu'un bas niveau de nervosisme et un haut niveau d'extraversion étaient la combinaison de personnalité associée au plus faible risque de démence, mais que, toutefois, parmi les individus socialement isolés, même un bas niveau de nervosisme seul semblait diminuer ce risque. Un haut niveau de nervosisme durant la vie adulte a aussi été considéré comme facteur prédictif d'un début plus précoce de la démence [82].

Discussion

Même si des variables génétiques interviennent dans le déterminisme démentiel, il en est pour preuves l'influence qu'exerce le fait d'être porteur de l'allèle epsilon 4 de l'apolipoprotéine E qui rend plus vulnérable à développer une démence ou la MA dans sa forme sporadique, le style de vie, en particulier si l'on est consommateur excessif d'alcool, de tabac et sans activité physique [83, 84]. L'engagement dans une diversité d'activités touchant le mental, le social et le physique sont considérés comme pouvant retarder la survenue d'une démence, voire protéger de celle-ci [7, 56, 85]. Il faut noter que cette susceptibilité génétique accentuée, à l'inverse, l'effet protecteur d'une activité physique de loisir régulière durant la vie adulte [63].

Le principe de s'investir dans une multitude d'activités stimulantes dépend en grande partie de l'éducation scolaire, mais aussi de celle qui a été inculquée dans le milieu familial durant l'enfance [86]. Le niveau d'études ne semble d'ailleurs plus devoir être considéré comme un facteur protecteur, car il peut retarder le diagnostic, mais plutôt comme un facteur péjoratif accentuant la rapidité du déclin cognitif [87].

L'étude de possibles corrélations entre certains traits de personnalité et la survenue d'une démence est bien évidemment compliquée par différents problèmes méthodologiques concernant principalement leur évaluation qui doit être le plus possible valide et fiable [88]. La plupart des études ont opté pour une approche dimensionnelle selon cinq dimensions au moyen d'instruments tels que le NEO-PI-R (qui comporte 240 items) ou le NEO-FFI (avec seulement 60 items) en interrogeant un ou plusieurs informants [80]. Le NEO-FFI est apparu comme le plus fiable vis-à-vis des informants [89] et la stabilité temporelle de ces évaluations de la personnalité pré-morbide par les informants a été correctement vérifiée [90, 91].

Le TCI du modèle de Cloninger a été peu utilisé dans cette démarche, alors qu'il s'appuie sur des postulats biologiques tout à fait plausibles au vu des très nombreux travaux effectués par cette équipe (pour revue, voir [92]). Par exemple, une étude a montré des corrélations statistiquement significatives entre l'activité de certaines régions paralimbiques et néocorticales, les activités neuronales monoaminergiques et chaque dimension tempéramentale de personnalité [93]. Le résultat le plus documenté est qu'un score élevé à la dimension « évitement du danger » semble être un facteur de vulnérabilité ou être un facteur associé à des troubles dépressifs, et que cette dimension tempéramentale, supposée être hautement héritable, est liée à des variations du système sérotoninergique [94].

La difficulté tient au fait que les relations entre les différents modèles descriptifs de la personnalité ne sont pas suffisamment documentées. Plusieurs études ont pourtant montré des liens entre ces modèles et plus précisément des corrélations entre leurs dimensions respectives [95, 96] (*tableau 4*) ou entre certaines dimensions et des types de personnalité. Par exemple, des dimensions du TCI expliqueraient le mieux les catégories obsessionnelle-compulsive et narcissique, alors que le modèle à 5 facteurs expliquerait mieux la personnalité évitante [97]. De faibles scores aux dimensions du caractère (détermination et coopération) sont fortement corrélés avec l'ensemble des troubles de la personnalité, et les patients correspondant aux clusters A, B et C se différencient respectivement par un score bas de « dépendance à la récompense », un score élevé de « recherche de nouveauté » et un score élevé d'« évitement du danger » [98]. Le TCI semble cependant plus sensible aux effets de l'âge, du sexe et de l'éducation que le NEO-FFI [99].

Devant le constat que certains traits de personnalité pouvaient être considérés comme facteurs de risque, certains auteurs ont avancé que d'autres mécanismes neurobiologiques que ceux qui sont reconnus dans la MA pourraient sous-tendre cette association [77]. Ils s'appuient sur les données neuropathologiques de la « *Religious Orders Study* », dans laquelle la détresse psychologique chronique était associée à la démence tardive, mais pas à ses principales causes, ni à l'importance des dépôts bêta-amyloïdes, des dégénérescences neurofibrillaires, des corps de Lewy et des micro-infarctus cérébraux, ce qui leur a fait suggérer la possibilité de nouveaux mécanismes de neurodégénérescence [30].

Pour ce qui concerne le nervosisme, il a été associé à des variations pré-existantes des structures céré-

Tableau 4. Corrélations entre les dimensions du modèle à 5 facteurs [21] et du modèle à 7 facteurs [18], d'après [1, 2].

Table 4. Correlations between the dimensions from the 5 factor model [21] and those from the 7 factor model, according to [1, 2].

TCI	RN	ED	DR	P	D	C	T
NEO-PI-R							
O			.32*				.41*
C	-.36*			.46*	.45*		
	-.49*			.67*	.55*		
E	.43*	-.57*	.45*				
		-.49*	.45*				
A						.51*	
			.49*			.53*	
N		.54*			-.63*		
		.68*			-.58*		

*p < 0,001 ; 1 : [25] – 2 : [67] (italiques).

brales et de leurs fonctions [100-103]. L'association entre niveau élevé de nervosisme et risque de démence pourrait s'expliquer par une modulation négative de l'impact des stressors psychosociaux [82]. L'hyperactivation de l'axe hypophyso-hypothalamo-surrénalien (axe HPA), en relation avec le stress, et les excès de cortisol circulant qui en découle, pourrait soit prédisposer au processus pathologique de la MA par l'atrophie cérébrale qui lui est concomitante [101], soit l'exacerber, soit le provoquer [104, 105], certains auteurs proposant également une action en lien avec les dommages cérébrovasculaires [106].

En ce qui concerne le processus étiopathogénique des démences et en particulier de la MA, les composantes sociale, mentale et physique du style de vie apportant un effet bénéfique sur la cognition et probablement un effet protecteur par rapport au risque de démence, semblent reposer sur des voies neurophysiopathologiques communes, plutôt que sur des mécanismes spécifiques, voies qui pourraient converger en direction des hypothèses étiologiques majeures : celle de la « réserve cognitive », l'hypothèse vasculaire et l'hypothèse du stress [56].

Au total, on peut dire actuellement que sur le versant de l'approche catégorielle de la personnalité, le risque de démence est plus élevé chez les sujets appartenant au cluster C (personnalité dépendante évitante > obsessionnelle) [16], toutes ayant un score élevé d'évitement du danger [6]. Sur le versant dimensionnel, selon le modèle à 7 facteurs de Cloninger, le risque de démence augmente également avec un score élevé d'évitement du danger [107] qui s'associe à une activité sérotoninergique basse [2]. Selon le

modèle à 5 facteurs, une augmentation du risque de démence est liée à des scores bas d'extraversion, de caractère agréable, de caractère consciencieux, d'ouverture à l'expérience et d'un score élevé de nervosisme [80]. L'association la plus délétère serait un score bas d'extraversion avec un score élevé de nervosisme [81]. L'évitement du danger du modèle précédent est positivement corrélé avec le nervosisme et négativement corrélé avec l'extraversion [96, 97]. On peut donc en déduire qu'une basse activité sérotoninergique constitue un environnement neurobiologique qui pourrait favoriser l'installation des lésions démentielles et ce, d'autant plus qu'ont été constatés, en post-mortem et lors de biopsies chez les patients Alzheimer, des dommages touchant les neurones sérotoninergiques et les systèmes interagissant avec eux [108]. Il est maintenant bien connu qu'il existe une interaction synergique entre les systèmes acétylcholinergique et sérotoninergique [109]. Quant aux liens entre activité sérotoninergique et risque de démence, un certain nombre de travaux ont essayé de l'éclairer. Tout d'abord, on sait que l'altération de l'activité sérotoninergique avec l'âge favorise les troubles psychiatriques (en particulier de type dépression) et neurodégénératifs tardifs [110, 111]. Des relations entre sérotonine et dépression, mais aussi avec la MA, via le noyau dorsal du raphé et son rôle dans la neuroplasticité, sont aussi bien établies [112]. La dénervation sérotoninergique observée dans la MA est reconnue comme jouant un rôle important dans la cognition et le contrôle comportemental, et a conduit à des études pour identifier de nouveaux traitements dans la MA comme les antagonistes des récepteurs 5-HT_{1A} [113] ou les antagonistes des récepteurs 5-HT₆ [114]. En effet, il est devenu de plus en plus évident que le blocage des récepteurs 5-HT₆ provoque une amélioration des performances cognitives dans de nombreux paradigmes d'apprentissage et de mémoire, et entraîne aussi des effets anxiolytiques et antidépresseurs [114-116]. Ce blocage pourrait même ainsi être utile dans le traitement des symptômes non cognitifs de la MA, puisque des liens entre ces récepteurs 5-HT₁ et 5-HT₆ et les lésions corticales décrites dans les processus démentiels ont en effet été établis [95]. Par ailleurs, et pour revenir sur l'hypothèse du stress concernant le cortisol, il est bien établi que son activité dynamique traduit les expériences psychosociales et émotionnelles par des activations physiologiques et qu'il a une influence sur le bien-être physique et le sentiment d'énergie [117]. La personnalité (en particulier les degrés de nervosisme et d'introversion) serait prédictive de patterns d'activité diurne du cortisol [118].

Le cortisol salivaire matinal a été retrouvé significativement plus élevé chez les sujets présentant un haut niveau de nervosisme, de façon similaire à ce qui était observé chez les sujets dépressifs [119]. Cette fonction neuroendocrine s'avère aussi sensible aux événements survenus durant l'enfance (pertes ou séparations parentales prolongées, traumatismes infantiles) [120, 121], période durant laquelle se construit la personnalité. En fait, les stress, physiques ou psychologiques, activent les neurones 5-HT hippocampiques et hypothalamiques, et la sérotonine affecte la sécrétion du CRF et de l'ACTH à la fois au niveau hypothalamique et probablement même au niveau surrénalien [122]. Ce même auteur rapporte des travaux récents conduits *in vivo* et *in vitro* sur le cerveau de rats, qui évoquent une relation entre les niveaux de sérotonine, les récepteurs 5-HT et l'activation des gènes hypothalamiques impliqués dans la synthèse de l'ACTH. Ils rapportent notamment une augmentation du taux d'ARNm de CRF dans les noyaux gris paraventriculaires, en réponse à l'activation des récepteurs 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2A} et 5-HT_{2C}, ceci expliquant en grande partie l'augmentation du taux d'ACTH. L'expression du gène de la POMC est, elle aussi, sous le contrôle des récepteurs 5-HT. La régulation de la synthèse de la POMC module également le niveau d'ACTH et donc de cortisol dans le cerveau comme au niveau systémique. Le pic d'ACTH observé en réponse à l'action sérotoninergique semble médié par les récepteurs 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2A} et 5-HT_{2C}. Le rôle du stress mal contrôlé dans la modulation d'un ou plusieurs facteurs hypothalamiques interagissant sur l'antéhypophyse, peut accroître la sécrétion d'ACTH, puis, en conséquence, celle du cortisol. D'autres facteurs hypothalamo-hypophysaires, l'arginine vasopressine (AVP) et l'ocytocine (OT), sont également impliquées dans la réponse au stress. Elles modulent l'effet du *Corticotropin-Releasing Factor* (CRF) sur la production d'ACTH et jouent un rôle-clé dans la réponse ACTH au stress. Ces neurohormones pourraient avoir un rôle différent selon le type de stress [122].

Survenant durant l'enfance, les traumatismes génèrent des phénomènes neurobiologiques à long terme sur l'axe du cortisol (encore appelé « axe du stress ») qui apparaissent, en effet, différents selon le type de traumatisme [123]. Ses effets dépendraient de facteurs génétiques, de l'habituation aux stress psychosociaux répétés, donc de facteurs psychologiques (expériences infantiles précoces, contexte social, interventions psychothérapeutiques) et bien sûr de la personnalité et

Points clés

- L'approche dimensionnelle a supplanté l'approche catégorielle de la personnalité.
- Des facteurs psychopathologiques de risque de démence sont aujourd'hui reconnus, comme le style de vie, les habitudes et les conduites pathologiques qui sont le reflet de la personnalité.
- Le risque de démence est plus élevé chez les sujets appartenant au cluster C du DSM-III (par ordre de sévérité : personnalités dépendante, évitante, puis obsessionnelle) qui ont toutes un score élevé à la dimension du tempérament "évitement du danger" selon le modèle de Cloninger.
- Le risque de démence est accru avec des bas niveaux d'extraversion, des caractères ouvert, agréable et consciencieux et un niveau élevé de nervosisme selon le modèle de Costa et McCrae.
- Des niveaux élevés de nervosisme et d'évitement du danger sont à relier avec une activité sérotoninergique basse, une neuroplasticité déficiente et des anomalies du cortisol.
- Repérer avec les instruments adaptés (TCI et NEO-FFI), les personnalités vulnérables pourrait déboucher sur des recommandations de prévention.

de la propension à vivre dans un état chronique de stress [124].

L'équipe de Yehuda a récemment analysé les concentrations basales de cortisol plasmatique chez des adultes ayant subi des abus durant l'enfance [123]. Ces auteurs rapportent une différence en fonction du type de personnalité des sujets et en fonction du type de traumatisme. Les sujets ayant subi des traumatismes avec abus physiques ont des taux de cortisol significativement plus bas que les autres ($\beta = -0,43$, $p = 0,007$). Cela est en accord avec les données antérieures de la littérature. Au contraire, les antécédents de négligence physique sont associés à des concentrations significativement plus élevées en cortisol ($\beta = 0,36$; $p = 0,02$). L'origine de cette différence de réponse biologique en fonction du type de traumatisme subi dans l'enfance n'est pas élucidée. Une désensibilisation de la voie du stress sur le cortisol, down- ou up-régulée, peut être évoquée. Cette modulation hormonale pourrait passer par des récepteurs ou des voies médiatrices différentes, en fonction du type de traumatisme [124]. Ces données et celles de Tyrka [125] soulignent fortement le rôle des stress survenus précocement dans la vie dans la dérégulation de l'axe corticotrope et les conséquences de cette dysrégulation

hormonale sur le comportement psychologique à l'âge adulte. L'augmentation de la réactivité de la surrénale, qui est depuis longtemps associée à un état de dépression majeure ou d'anxiété, pourrait contribuer à expliquer la relation entre tempérament/personnalité et démence. Ainsi, l'analyse comparative de dosages circadiens de cortisol salivaire montre un niveau de production différent du cortisol selon le niveau élevé d'introversion ou de nervosisme chez des adolescents âgés de 16 à 18 ans, suggérant des différences de régulation du cortisol selon la personnalité [118]. De même, un taux élevé de cortisol au réveil pourrait constituer un marqueur de vulnérabilité à développer un trouble de l'humeur [120].

Un autre lien intéressant est celui établi entre les concentrations plus élevées de cortisol après le test de freination/stimulation (Dex/CRT test) chez les sujets ayant un haut niveau d'évitement du danger et un bas niveau de recherche de nouveauté [125]. Il est à noter que, chez les primates, la notion de « période critique » a été avancée soulignant une certaine vulnérabilité de l'organisation fonctionnelle des neurones hippocampiques dans le jeune âge en regard de concentrations trop élevées de cortisol. Un excès de cortisol durant

cette période critique serait susceptible d'avoir des conséquences dans l'organisation de la vie adulte et des comportements chez les animaux « dérégulés ». L'impact d'une dérégulation précoce de l'axe corticotrope reste à démontrer dans l'espèce humaine dans laquelle différentes données plaident pour le rôle de la dérégulation de l'axe du cortisol dans la survenue des processus démentiels [126].

Il serait maintenant très utile de mieux étudier les relations existant entre les types et dimensions de personnalité et les styles et les habitudes de vie, car cela pourrait déboucher sur des recommandations de prévention par rapport à l'hygiène de vie, la vie sociale, l'alimentation et les diverses consommations [7, 49, 65, 66, 83, 84, 90], en sachant que celles-ci dépendent grandement de l'éducation et devront être énoncées tôt durant la vie et maintenues durablement [51, 86]. Les relations établies entre les données de personnalité et les variables biologiques demandent aussi à être mieux documentées.

Conflit d'intérêts : aucun.

Références

1. Guelfi JD. La personnalité : théories et modèles généraux de description. In : Féline A, Guelfi JD, Hardy P, eds. *Les troubles de la personnalité*. Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 2002 : 3-17.
2. Cloninger CR, Svrakic DM, Przybeck TR. A psychobiological model of temperament and character. *Arch Gen Psychiatry* 1993 ; 50 : 975-90.
3. Costa PT, McCrae RR. Personality disorders and the five-factor model of personality. *J Pers Disord* 1990 ; 4 : 362-71.
4. Clément JP. Facteurs de risque et facteurs protecteurs des démences. *Morphologie* 2007 ; 91 : 207-20.
5. Charles E, Bouby-Serieys V, Thomas P, Clément JP. Link between life events, traumatism and dementia; an open study including 565 patients with dementia. *Encéphale* 2006 ; 32 : 746-52.
6. Clément JP, Darthout N, Nubukpo P. Événements de vie, personnalité et démence. *Psychol NeuroPsychiatr Vieil* 2003 ; 1 : 129-38.
7. Qiu C, De Ronchi D, Fratiglioni L. The epidemiology of the dementias : an update. *Curr Opin Psychiatry* 2007 ; 20 : 380-5.
8. Bergeret J. *La personnalité normale et pathologique*. Paris : Dunod, 1974.
9. Vignat JP, Bragard JS, Suchet D. Démence et psychogénèse. *Médecine & Hygiène* 1987 ; 45 : 1466-72.
10. Le Gouès G. La vie mentale tardive face à la réécriture de la perte. *Psychologie Médicale* 1985 ; 17 : 1121-4.
11. Howells R, Beats B. A dementia syndrome of dependency ? *Br J Psychiatry* 1989 ; 154 : 872-6.
12. Myslinski M. Permanence des organisateurs de la vie mentale adulte sous la présentation déficitaire de la femme âgée. *Psychologie Médicale* 1994 ; 26 : 365-7.
13. Poch B. La démence : une maladie ou autre chose ? *Gérontologie* 1993 ; 83 : 36-8.
14. Broe GA, Henderson AS, Creasey H, McCusker E, Korten AE, Jorm AF, et al. A case-control study of Alzheimer's disease in Australia. *Neurology* 1990 ; 40 : 1698-707.
15. Kondo K, Niino M, Shido K. A case-control study of Alzheimer's disease in Japan – significance of life-styles. *Dementia* 1994 ; 5 : 314-26.
16. Baker FM, Jordan B, Braclay L, Schoenberg BS. Risk factors for clinically diagnosed Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 1993 ; 8 : 379-85.
17. Persson G, Berg S, Nilsson L, Svanborg A. Subclinical dementia. Relation to cognition, personality and psychopathology : a nine-year prospective study. *Int J Geriatr Psychiatry* 1991 ; 6 : 239-47.
18. Bauer J, Stadtmüller G, Qualmann J, Bauer H. Premorbid psychological processes in patients with Alzheimer's disease and in patients with vascular dementia. *Z Gerontol Geriatr* 1995 ; 28 : 179-89.
19. Sánchez-de Machado LM, Rubano-Martínez MC, García-Caamiña JD, Cantero-Arias CR, Gárate-Delgado LM, Florentín-Ocampo BR. Behavioral factors and sensorial identificatory deficits as predictors for dementia of the Alzheimer's type. *Rev Neurol* 2007 ; 44 : 198-202.
20. Clément JP. Démence : affection du cerveau, du psychisme ou bien des deux à la fois ? *Alzheimer Actualités* 1998 ; 131 : 9-12.

21. Bidzan L, Ussorowska D. Risk factors for dementia of the Alzheimer type. *Psychiatr Pol* 1995 ; 9 : 297-306.
22. Mocer VM, Kukull WA, Emanuel I, Van Belle G, Larson EB. Early-life risk factors and the development of Alzheimer's disease. *Neurology* 2000 ; 54 : 415-20.
23. Mocer VM, Kukull WA, Emanuel I, van Belle G, Starr JR, Schellenberg GD, *et al.* Using census data and birth certificates to reconstruct the early-life socioeconomic environment and the relation to the development of Alzheimer's disease. *Epidemiology* 2001 ; 12 : 383-9.
24. Motomura N, Ohkubo F, Tomota Y, Akagi H, Asano A, Seo T. Premorbid psychosocial behavior in demented patients. *Int J Neuropsychiatr* 1998 ; 95 : 167-72.
25. Helmer C, Damon D, Letenneur L, Fabrigoule C, Barberger-Gateau P, Lafont S, *et al.* Marital status and risk of Alzheimer's disease : a French population-based cohort study. *Neurology* 1999 ; 53 : 383-8.
26. Van Gelder BM, Tijhuis M, Kalmijn S, Giampoli S, Nissinen A, Kromhout D. Marital status and living situation during a 5-year period are associated with a subsequent 10-year cognitive decline in older men : the FINE study. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2006 ; 61 : 213-9.
27. Bernhardt T, Seidler A, Frolich L. The effect of psychosocial factors on risk of dementia. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2002 ; 70 : 283-8.
28. Fratiglioni L, Wang HX, Ericsson K, Maytan M, Winblad B. Influence of social network on occurrence of dementia : a community-based longitudinal study. *Lancet* 2000 ; 355 : 1315-9.
29. Seidler A, Bernhardt T, Nienhaus A, Frolich L. Association between the psychosocial network and dementia – a case-control study. *J Psychiatr Res* 2003 ; 37 : 89-98.
30. Wilson RS, Kruger KR, Arnold SE, Schneider JA, Kelly JF, Barnes LL, *et al.* Loneliness and risk of Alzheimer disease. *Arch Gen Psychiatry* 2007 ; 64 : 234-40.
31. Tyas SL, Manfreda J, Strain LA, Montgomery PR. Risk factors for Alzheimer's disease : a population-based, longitudinal study in Manitoba, Canada. *Int J Epidemiol* 2001 ; 30 : 590-7.
32. Seidler A, Nienhaus A, Bernhardt T, Kauppinen T, Elo AL, Frölich L. Psychosocial work factors and dementia. *Occup Environ Med* 2004 ; 61 : 962-71.
33. Axelman K, Lannfelt L, Almkvist O, Carlsson M. Life situation, coping and quality of life in people with high and low risk of developing Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2003 ; 16 : 220-8.
34. Kropiunigg U, Sebek K, Leonhardsberger A, Schemper M, Dal-Bianco P. Psychosocial risk factors for Alzheimer's disease. *Psychother Psychosom Med Psychol* 1999 ; 49 : 153-9.
35. Hamer M, Chida Y. Physical activity and risk of neurodegenerative disease : a systematic review of prospective evidence. *Psychol Med* 2009 ; 39 : 3-11.
36. Lindsay J, Sykes E, McDowell I, Verreault R, Laurin D. More than the epidemiology of Alzheimer's disease : contributions of the Canadian Study of Health and Aging. *Can J Psychiatry* 2004 ; 49 : 83-91.
37. McDowell I. Alzheimer's disease : insights from epidemiology. *Aging (Milano)* 2001 ; 13 : 143-62.
38. Launer LJ, Andersen K, Dewey ME, Letenneur L, Ott A, Amaducci LA, *et al.* Rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease. Results from EURODEM pooled analyses. *Neurology* 1999 ; 52 : 78-84.
39. Letenneur L, Larrieu S, Barberger-Gateau P. Alcohol and tobacco consumption as risk factors of dementia : a review of epidemiological studies. *Biomed Pharmacother* 2004 ; 58 : 95-9.
40. Ott A, Slioter AJ, Hofman A, van Harskamp F, Witteman JC, Van Broeckhoven C, *et al.* Smoking and risk of dementia and Alzheimer's disease in population-based cohort study : the Rotterdam Study. *Lancet* 1998 ; 351 : 1840-3.
41. Asada T, Motonaga T, Yamagata Z, Uno M, Takahashi K. Associations between retrospectively recalled napping behaviour and later development of Alzheimer's disease : association with APOE genotypes. *Sleep* 2000 ; 23 : 629-34.
42. Grant WB, Campbell A, Itzhaki RF, Savory J. The significance of environmental factors in the etiology of Alzheimer's disease. *J Alzheimer's Dis* 2002 ; 4 : 179-89.
43. Larrieu S, Letenneur L, Berr C, Dartigues JF, Ritchie K, Alperovitch A, *et al.* Sociodemographic differences in dietary habits in a population-based sample of elderly subjects : the 3C study. *J Nutr Health Aging* 2004 ; 8 : 497-502.
44. Lemeshow S, Letenneur L, Dartigues JF, Lafont S, Orgogozo JM, Commenges D. An illustration of analysis taking into account complex survey considerations : the association between wine consumption and dementia in the Paquid study (Personnes âgées quid ?). *Am J Epidemiol* 1998 ; 148 : 298-306.
45. Letenneur L. Risk of dementia and alcohol and wine consumption : a review of recent results. *Biol Res* 2004 ; 37 : 189-93.
46. Orgogozo JM, Dartigues JF, Lafont S, Letenneur L, Commenges D, Salamon R, *et al.* Wine consumption and dementia in the elderly : a prospective community study in the Bordeaux area. *Rev Neurol (Paris)* 1997 ; 153 : 185-92.
47. Luchsinger JA, Tang MX, Siddiqui M, Shea S, Mayeux R. Alcohol intake and risk of dementia. *J Am Geriatr Soc* 2004 ; 52 : 540-6.
48. Ruitenberg A, van Swieten JC, Witteman JC, Mehta KM, van Duijn CM, Hofman A, *et al.* Alcohol consumption and risk of dementia : the Rotterdam Study. *Lancet* 2002 ; 359 : 281-6.
49. Eskelinen MH, Ngandu T, Tuomilehto J, Soininen H, Kivipelto M. Midlife coffee and tea drinking and the risk of late-life dementia : a population-based CAIDE study. *J Alzheimers Dis* 2009 ; 16 : 85-91.
50. Lindsay J, Laurin D, Verreault R, Hébert R, Helliwell B, Hill GB, *et al.* Risk factors for Alzheimer's disease : a prospective analysis from the Canadian Study of Health and Aging. *Am J Epidemiol* 2002 ; 156 : 445-53.
51. Simons LA, Simons J, McCallum J, Friedlander Y. Lifestyle factors and risk of dementia : Dubbo Study of the elderly. *Med J Aust* 2006 ; 184 : 68-70.
52. Helmer C, Letenneur L, Rouch I, Richard-Harston S, Barberger-Gateau P, Fabrigoule C, *et al.* Occupation during life and risk of dementia in French elderly community residents. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001 ; 71 : 303-9.
53. Zhang X, Li C, Zhang M. Psychosocial risk factors of Alzheimer's disease. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 1999 ; 79 : 335-8.
54. Andel R, Crowe M, Pedersen NL, Fratiglioni L, Gatz M. Complexity of work and risk of Alzheimer's disease : a population-based study of Swedish twins. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2005 ; 60 : 251-8.
55. Shimamura K, Takatsuka N, Inaba R, Iwata H, Yoshida H. Environmental factors possibly associated with onset of senile dementia. *Nippon Koshu Eisei Zasshi* 1998 ; 45 : 203-12.
56. Fratiglioni L, Paillard-Borg S, Winblad B. An active and socially integrated lifestyle in late life might protect against dementia. *Lancet Neurol* 2004 ; 3 : 343-53.

57. Scarmeas N, Levy G, Tang MX, Manly J, Stern Y. Influence of leisure activity on the incidence of Alzheimer's disease. *Neurology* 2001 ; 57 : 2236-42.
58. Crowe M, Andel R, Pedersen NL, Johansson B, Gatz M. Does participation in leisure activities lead to reduced risk of Alzheimer's disease ? A prospective study of Swedish twins. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2003 ; 58 : 249-55.
59. Fabrigoule C, Letenneur L, Dartigues JF, Zarrouk M, Commen-ges D, Barberger-Gateau P. Social and leisure activities and risk of dementia : a prospective longitudinal study. *J Am Geriatr Soc* 1995 ; 43 : 485-90.
60. Verghese J, Lipton RB, Katz MJ, Hall CB, Derby CA, Kuslansky G, *et al.* Leisure activities and the risk of dementia in the elderly. *N Engl J Med* 2003 ; 348 : 2508-16.
61. Fritsch T, Smyth KA, Debanne SM, Petot GJ, Friedland RP. Participation in novelty-seeking leisure activities and Alzheimer's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2005 ; 18 : 134-41.
62. Lindstrom HA, Fritsch T, Petot G, Smyth KA, Chen CH, Debanne SM, *et al.* The relationships between television viewing in midlife and the development of Alzheimer's disease in a case-control study. *Brain Cogn* 2005 ; 58 : 157-65.
63. Rovio S, Kåreholt I, Helkala EL, Viitonen M, Winblad B, Tuomi-lehto J, *et al.* Leisure-time physical activity at midlife and the risk of dementia and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2005 ; 4 : 705-11.
64. Fratiglioni L, Wang HX. Brain reserve hypothesis in dementia. *J Alzheimer Dis* 2007 ; 12 : 11-22.
65. Solfrizzi V, Capurso C, D'Introno A, Colacicco AM, Santamato A, Ranieri M, *et al.* Lifestyle-related factors in predementia and dementia syndromes. *Expert Rev Neurother* 2008 ; 8 : 133-58.
66. Wang HX, Karp A, Winblad B, Fratiglioni L. Late-life engagement in social and leisure activities is associated with a decreased risk of dementia : a longitudinal study from the Kungsholmen project. *Am J Epidemiol* 2002 ; 155 : 1081-7.
67. Cloninger CR. Temperament and personality. *Curr Opin Neurobiol* 1994 ; 4 : 266-73.
68. Van Praag HM, Asnis GM, Kahn RS, Brown SL, Korn M, Friedman JM, *et al.* S. Monoamines and abnormal behavior. A multi-aminergic perspective. *Br J Psychiatry* 1990 ; 157 : 723-34.
69. Meins W, Dammast J. Do personality traits predict the occurrence of Alzheimer's disease ? *Int J Geriatr Psychiatry* 2000 ; 15 : 120-4.
70. Camus V, de Mendonça Lima CA, Gaillard M, Simeone I, Wertheimer J. Are personality disorders more frequent in early onset geriatric depression ? *J Affect Disord* 1997 ; 46 : 297-302.
71. Krueger KR, Wilson RS, Shah RC, Tang Y, Bennett DA. Personality and incident disability in older persons. *Age Ageing* 2006 ; 35 : 428-33.
72. Crowe M, Andel R, Pedersen NL, Fratiglioni L, Gatz M. Personality and risk of cognitive impairment 25 years later. *Psychol Aging* 2006 ; 21 : 573-80.
73. Duchek JM, Balota DA, Storandt M, Larsen M. The power of personality in discriminating between healthy aging and early-stage Alzheimer's disease. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2007 ; 62 : 353-61.
74. Wilson RS, Evans DA, Bienias JL, Mendes de Leon CF, Schneider JA, Bennett DA. Proneness to psychological distress is associated with risk of Alzheimer's disease. *Neurology* 2003 ; 61 : 1479-85.
75. Wilson RS, Bennett DA, Mendes de Leon CF, Bienias JL, Morris MC, Evans DA. Distress proneness and cognitive decline in a population of older persons. *Psychoneuroendocrinology* 2005 ; 30 : 11-7.
76. Wilson RS, Barnes LL, Bennett DA, Li Y, Bienias JL, Mendes de Leon CF, *et al.* Proneness to psychological distress and risk of Alzheimer disease in a biracial community. *Neurology* 2005 ; 64 : 380-2.
77. Wilson RS, Arnold SE, Schneider JA, Kelly JF, Tang Y, Bennett DA. Chronic psychological distress and risk of Alzheimer's disease in old age. *Neuroepidemiology* 2006 ; 27 : 143-53.
78. Wilson RS, Buchman AS, Arnold SE, Shah RC, Tang Y, Bennett DA. Harm avoidance and disability in old age. *Exp Aging Res* 2006 ; 32 : 243-61.
79. Wilson RS, Schneider JA, Arnold SE, Bienias JL, Bennett DA. Conscientiousness and the incidence of Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Arch Gen Psychiatry* 2007 ; 64 : 1204-12.
80. Costa PT, McCrae RR. *Revised NEO Personality Inventory (NEO-PI-R) and NEO Five-Factor Inventory (NEO-FFI); Professional Manual*. Odessa (FL) : Psychological Assessment Resources, 1992.
81. Wang HX, Karp A, Herlitz A, Crowe M, Kåreholt I, Winblad B, *et al.* Personality and lifestyle in relation to dementia incidence. *Neurology* 2009 ; 72 : 253-9.
82. Archer N, Brown RG, Reeves S, Nicholas H, Boothby H, Lovestone S. Midlife neuroticism and the age of onset of Alzheimer's disease. *Psychol Med* 2009 ; 39 : 665-73.
83. Karp A, Paillard-Borg S, Wang HX, Silverstein M, Winblad B, Fratiglioni L. Mental, physical and social components in leisure activities equally contribute to decrease dementia risk. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006 ; 21 : 65-73.
84. Kivipelto M, Rovio S, Ngandu T, Kåreholt I, Eskelinen M, Winblad B, *et al.* Apolipoprotein E epsilon4 magnifies lifestyle risks for dementia : a population-based study. *J Cell Mol Med* 2008 ; 12 : 2762-71.
85. Phung TK, Andersen K, Kessing LV, Waldemar G. Lifestyle-related risk factors for dementia. *Ugeskr Laeger* 2000 ; 168 : 3401-5.
86. Gatz M, Prescott CA, Pedersen NL. Lifestyle risk and delaying factors. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2006 ; 20 (Suppl. 2) : S84-8.
87. Wilson RS, Hebert LE, Scherr PA, Barnes LL, Mendes de Leon CF, Evans DA. Educational attainment and cognitive decline in old age. *Neurology* 2009 ; 72 : 460-5.
88. Retz-Junginger P, Retz W, Rösler M. Significance of personality markers in Alzheimer dementia. *Z Gerontol Geriatr* 2000 ; 33 : 52-8.
89. Archer N, Brown RG, Boothby H, Foy C, Nicholas H, Lovestone S. The NEO-FFI is a reliable measure of premorbid personality in patients with probable Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2006 ; 21 : 477-84.
90. Strauss ME, Pasupathi M, Chatterjee A. Concordance between observers in descriptions of personality change in Alzheimer's disease. *Psychol Aging* 1993 ; 8 : 475-80.
91. Strauss ME, Pasupathi M. Primary caregivers' descriptions of Alzheimer patients' personality traits : temporal stability and sensitivity to change. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1994 ; 8 : 166-76.
92. Péliissolo A. Conceptions dimensionnelles des troubles de la personnalité : les instruments dimensionnels. In : Féline A, Guelfi JD, Hardy P, eds. *Les troubles de la personnalité*. Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 2002 : 109-19.

93. Sugiura M, Kawashima R, Nakagawa M, Okada K, Sato T, Goto R, *et al.* Correlation between human personality and neural activity in cerebral cortex. *Neuroimage* 2000 ; 11 : 541-6.
94. Pélissolo A, Corruble E. Personality factors in depressive disorders : contribution of the psychobiologic model developed by Cloninger. *Encéphale* 2002 ; 28 : 363-73.
95. Garcia-Alloza M, Hirst WD, Chen CP, Lasheras B, Francis PT, Ramirez MJ. Differential involvement of 5-HT(1B/1D) and 5-HT6 receptors in cognitive and non-cognitive symptoms in Alzheimer's disease. *Neuropsychopharmacology* 2004 ; 29 : 410-6.
96. MacDonald DA, Holland D. Examination of relations between the NEO Personality Inventory-Revised and the Temperament and Character Inventory. *Psychol Rep* 2002 ; 91 : 921-30.
97. De Fruyt F, Van De Wiele L, Van Heringen C. Cloninger's psychobiological model and temperament and character and the Five Factor Model of personality. *Pers Ind Diff* 2000 ; 29 : 441-52.
98. Svrakic DM, Whitehead C, Przybeck TR, Cloninger CR. Differential diagnosis of personality disorders by the seven-factor model of temperament and character. *Arch Gen Psychiatry* 1993 ; 50 : 991-9.
99. Mikołajczyk E, Zietek J, Samochowiec A, Samochowiec J. Personality dimensions measured using the Temperament and Character Inventory (TCI) and NEO-FFI on a Polish sample. *Int J Methods Psychiatr Res* 2008 ; 17 : 210-9.
100. Deckersbach T, Miller KK, Klibanski A, Fischman A, Dougherty DD, Blais MA, *et al.* Regional cerebral brain metabolism correlates of neuroticism and extraversion. *Depress Anx* 2006 ; 23 : 133-8.
101. Knutson B, Momenan R, Rawlings RR, Fong GW, Hommer D. Negative association of neuroticism with brain volume ratio in healthy humans. *Biol Psychiatry* 2001 ; 50 : 685-90.
102. Socan G, Bucik V. Relationship between speed of information-processing and two major personality dimensions – extraversion and neuroticism. *Pers Ind Diff* 1998 ; 25 : 35-48.
103. Stelmack RM, Houlihan M, McGarry-Roberts PA. Personality, reaction time, and event-related potentials. *J Pers Soc Psychol* 1993 ; 65 : 399-409.
104. Csernansky JG, Dong HX, Fagan AM, Wang L, Xiong C, Holtzman DM, *et al.* Plasma cortisol and progression of dementia in subjects with Alzheimer-type dementia. *Am J Psychiatry* 2006 ; 163 : 2164-9.
105. Pruessner JC, Baldwin MW, Dedovic K, Renwick R, Mahani NK, Lord C, *et al.* Self-esteem, locus of control, hippocampal volume, and cortisol regulation in young and old adulthood. *Neuroimage* 2005 ; 28 : 815-26.
106. Esiri MM, Nagy Z, Smith MZ, Barnetson L, Smith AD. Cerebrovascular disease and the threshold for dementia in the early stages of Alzheimer's disease. *Lancet* 1999 ; 354 : 919-20.
107. Wilson RS, Buchman AS, Arnold SE, Shah RC, Tang Y, Bennett DA. Harm avoidance and disability in old age. *Exp Aging Res* 2006 ; 32 : 243-61.
108. Lawlor BA, Sunderland T, Mellow AM, Hill JL, Molchan SE, Murphy DL. Hyperresponsivity to the serotonin agonist m-chlorophenylpiperazine in Alzheimer's disease. A controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 1989 ; 46 : 542-9.
109. Smith GS, Kramer E, Ma Y, Hermann CR, Dhawan V, Chaly T, *et al.* Cholinergic modulation of the cerebral metabolic response to citalopram in Alzheimer's disease. *Brain* 2009 ; 132 : 392-401.
110. Goldberg S, Smith GS, Barnes A, Ma Y, Kramer E, Robeson K, *et al.* Serotonin modulation of cerebral glucose metabolism in normal aging. *Neurobiol Aging* 2004 ; 25 : 167-74.
111. Meltzer CC, Smith G, DeKosky ST, Pollock BG, Mathis CA, Moore RY, *et al.* Serotonin in aging, late-life depression, and Alzheimer's disease : the emerging role of functional imaging. *Neuropsychopharmacology* 1998 ; 18 : 407-30.
112. Michelsen KA, Prickaerts J, Steinbusch HW. The dorsal raphe nucleus and serotonin : implications for neuroplasticity linked to major depression and Alzheimer's disease. *Prog Brain Res* 2008 ; 172 : 233-64.
113. Schechter LE, Dawson LA, Harder JA. The potential utility of 5-HT1A receptor antagonists in the treatment of cognitive dysfunction associated with Alzheimer's disease. *Curr Pharm Des* 2002 ; 8 : 139-45.
114. Upton N, Chuang TT, Hunter AJ, Virley DJ. 5-HT6 receptor antagonists as novel cognitive enhancing agents for Alzheimer's disease. *Neurotherapeutics* 2008 ; 5 : 458-69.
115. Geldenhuys WJ, Van der Schyf CJ. Serotonin 5-HT6 receptor antagonists for the treatment of Alzheimer's disease. *Curr Top Med Chem* 2008 ; 8 : 1035-48.
116. Terry Jr AV, Buccafusco JJ, Wilson C. Cognitive dysfunction in neuropsychiatric disorders : selected serotonin receptor subtypes as therapeutic targets. *Behav Brain Res* 2008 ; 195 : 30-8.
117. Adam EK, Hawkley LC, Kudielka BM, Cacioppo JT. Day-to-day dynamics of experience - cortisol associations in a population-based sample of older adults. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006 ; 103 : 17058-63.
118. Hauner KK, Adam EK, Mineka S, Doane LD, DeSantis AS, Zinbarg R, *et al.* Neuroticism and introversion are associated with salivary cortisol patterns in adolescents. *Psychoneuroendocrinology* 2008 ; 33 : 1344-56.
119. Portella MJ, Harmer CJ, Flint J, Cowen P, Goodwin GM. Enhanced early morning salivary cortisol in neuroticism. *Am J Psychiatry* 2005 ; 162 : 807-9.
120. Heim C, Mletzko T, Purselle D, Musselman DL, Nemeroff CB. The dexamethasone/corticotropin-releasing factor test in men with major depression : role of childhood trauma. *Biol Psychiatry* 2008 ; 63 : 398-405.
121. Tyrka AR, Wier L, Price LH, Ross N, Anderson GM, Wilkinson CW, *et al.* Childhood parental loss and adult hypothalamic-pituitary-adrenal function. *Biol Psychiatry* 2008 ; 63 : 1147-54.
122. Jørgensen HS. Studies on the neuroendocrine role of serotonin. *Dan Med Bull* 2007 ; 54 : 266-88.
123. Flory JD, Yehuda R, Grossman R, New AS, Mitropoulou V, Siever LJ. Childhood trauma and basal cortisol in people with personality disorders. *Compr Psychiatry* 2009 ; 50 : 34-7.
124. Kudielka BM, Hellhammer DH, Wüst S. Why do we respond so differently ? Reviewing determinants of human salivary cortisol responses to challenge. *Psychoneuroendocrinology* 2009 ; 34 : 2-18.
125. Tyrka AR, Wier LM, Price LH, Rikhye K, Ross NS, Anderson GM, *et al.* Cortisol and ACTH responses to the Dex/CRH test : influence of temperament. *Horm Behav* 2008 ; 53 : 518-25.
126. Teissier MP, Druet-Cabanac A, Lopez S, Drutel A, Clément JP. Réponse de l'axe corticotrope chez des patients déments : étude de faisabilité. Communication affichée, Congrès de la Société Française d'Endocrinologie, Lille 1-4 octobre 2008. *Annales d'Endocrinologie* 2008 ; 69 : 371.