

Quelle alimentation pour prévenir le déclin cognitif ?

« Fake news en nutrition... or not? »

19ème Journée du CLAN

7 mars 2024

Dr Lukas ENZINGER

HDJ / CS / Unité d'Hospitalisation Cognitivo-Comportementale

Gériatrie SUD - CHU Grenoble Alpes

Un peu d'huile d'olive chaque jour pourrait réduire les décès dus à la démence

NUTRITION NEURONE DÉMENCE MALADIE D'ALZH

Si vous prenez cette vitamine tous les matins, vous augmentez le risque d'Alzheimer

Une alimentation de qualité pourrait freiner la progression d'Alzheimer

NUTRITION MALA

Notre régime alimentaire occidental est un facteur de risque d'Alzheimer

Alzheimer



Suivre ce sujet



Quelle alimentation contre la maladie d'Alzheimer ?



Régime MIND : efficace contre Alzheimer. Parkinson, que manger ?

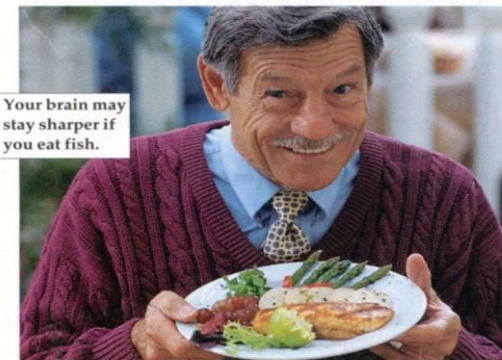


Recettes : un nutritionniste partage une journée de repas anti-Alzheimer

Publié le 10 août 2023 à 11h08 - Mis à jour le 10 août 2023 à 11h08

Cet ingrédient surprenant peut réellement préserver la mémoire et prévenir Alzheimer

Publié le 15 septembre 2023 à 19h00 - Mis à jour le 15 septembre 2023 à 19h00



Your brain may stay sharper if you eat fish.

Fight Alzheimer's Disease with Fish

Cette simple habitude alimentaire pourrait éloigner la maladie d'Alzheimer !



Publié le 06/09/2023 à 16h21 , mis à jour le

Quelle alimentation pour protéger le cerveau e prévenir le déclin cognitif ?



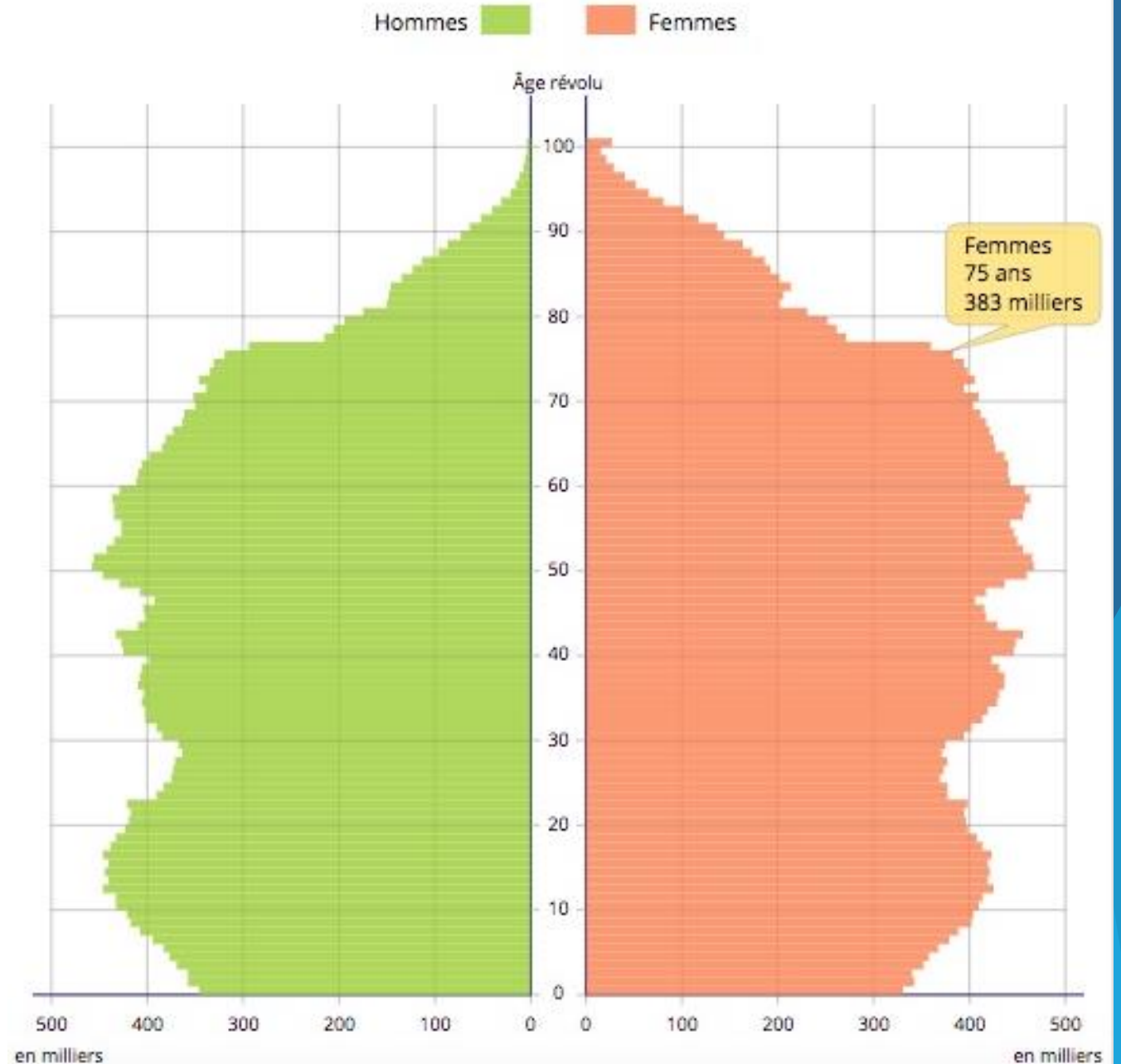
Contexte Epidémiologique

The background features a series of overlapping, semi-transparent blue triangles and polygons of various shades, ranging from light sky blue to deep navy blue. These shapes are primarily concentrated on the right side of the frame, creating a dynamic, modern aesthetic.

Epidémiologie

France 2022 : 67 millions d'habitants.
12 millions > 65 ans (19%)

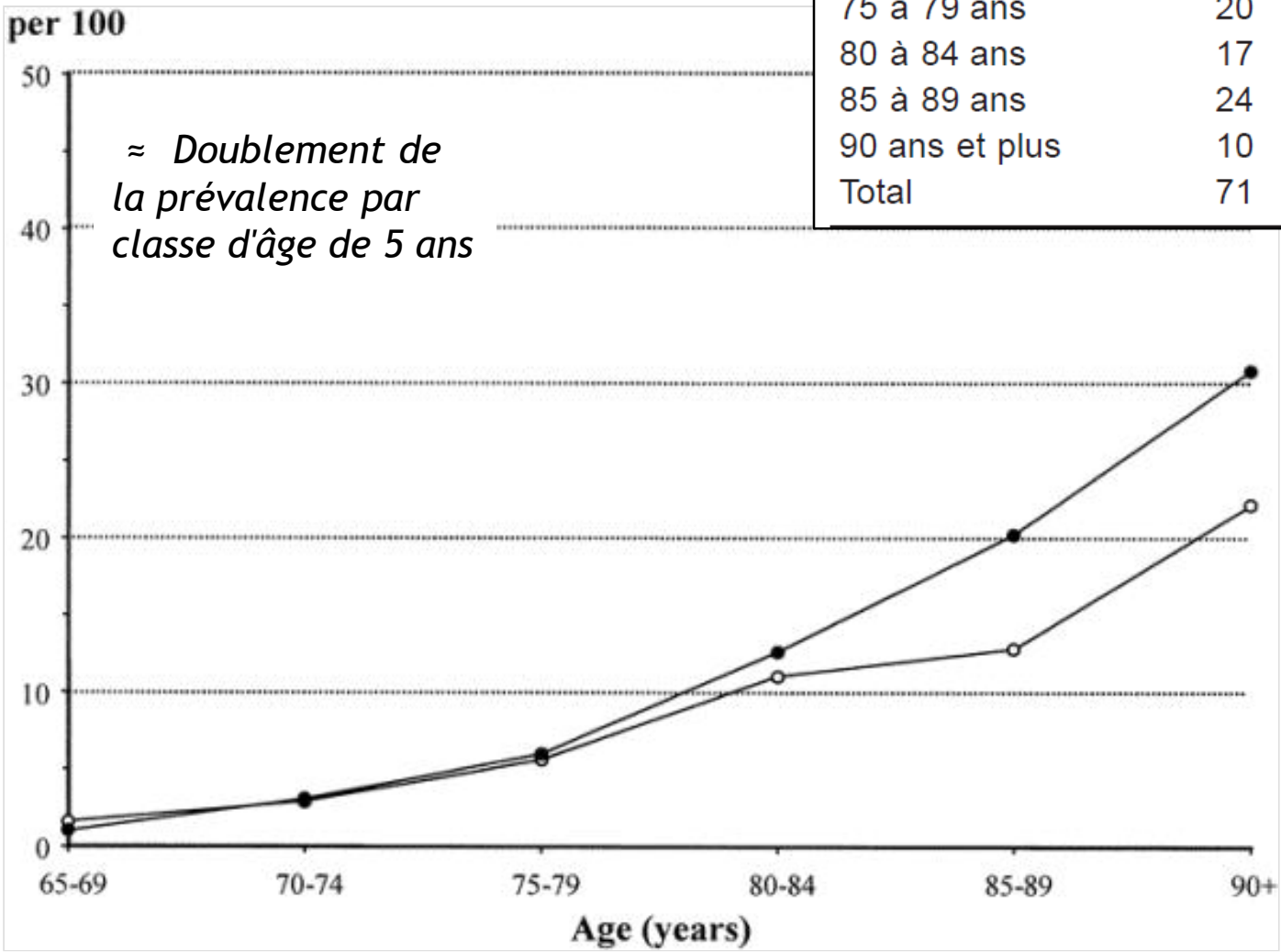
Pyramide des âges en 2023



Epidémiologie TNC

Tableau II. – Prévalence de la démence en fonction de l'âge et du sexe (n = 1461). Étude PAC
Prevalence of dementia by age and gender (n=1461) PAQUID cohort – 10-year follow-up

Âge	Hommes (n = 538)		Femmes (n = 923)	
	Nombre de déments	Prévalence (p.100)	Nombre de déments	Prévalence (p.100)
75 à 79 ans	20	7,7	20	5,7
80 à 84 ans	17	12,5	38	16,6
85 à 89 ans	24	22,9	64	29,9
90 ans et plus	10	27,0	67	52,8
Total	71	13,2	189	20,5



Estimation du nombre de patients en France 2010 - 2050

Année	Nbre de TNCM	Nbre de MA
2010	754 000	504 000
2020	1 026 000	699 000
2030	1 287 000	864 000
2040	1 5079 000	1 066 000
2050	1 813 000	1 226 000

Prevalence of dementia Lobo et al – Neurology 2020
Cohorte PAQUID Ramarosn H et col. Revue Neurologique 2003.
Mura T, et al . Eur J Neurol. 2010

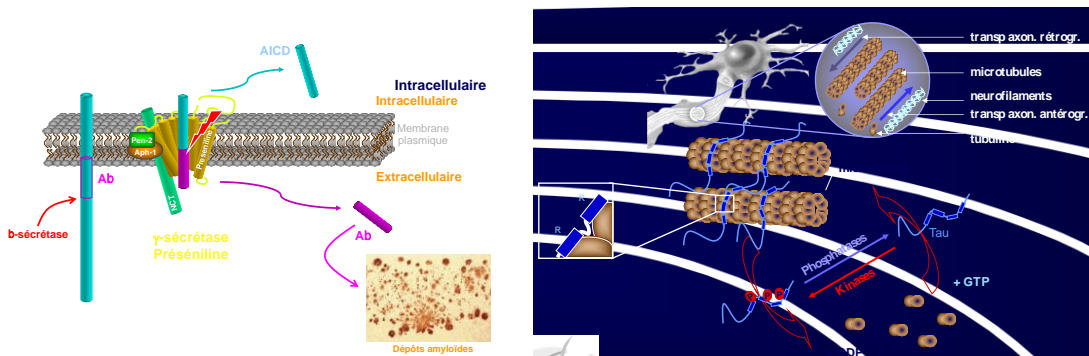
Figure 3. Prevalence of all dementia by sex ([white circle] = men; • = women). Pooled analyses.

The background features abstract, overlapping geometric shapes in various shades of blue, ranging from light sky blue to dark navy blue. The shapes are primarily triangles and polygons, creating a dynamic, layered effect. The text is centered on a white background that occupies the left and middle portions of the frame.

**« Déclin Cognitif »
De quoi parle-t-on ?**

« Déclin Cognitif » des mécanismes physiopathologiques variés

ALZHEIMER



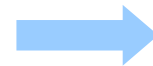
- Amyloïdopathie (Peptide Aβ / plaques amyloïdes)
- Taupathie (phosphorylation protéine Tau / DNF)

+ COLESIONS / COPATHOLOGIES fréquentes - TN « Mixtes »

+ Toutes les autres étiologies : DFTs, Synucléinopathies (MP - MCL), OH etc....

TROUBLES COGNITIFS VASCULAIRES

Lésions occultes



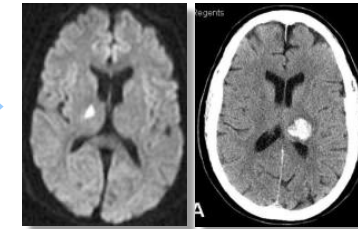
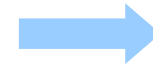
Hypersignaux de la substance blanche

Lacunes

Microbleeds

Espaces dilatés Virchow Robin

AVC



Gros vaisseaux

Micro-angiopathie / Petits vaisseaux

« Déclin Cognitif » Un diagnostic étiologique complexe

▶ Présentation clinique \neq Protéinopathie / Lésions

▶ Performances mnésiques :

- ▶ mauvais prédicteur de la pathologie Alzheimer

▶ Diagnostic clinique de MA versus neuropathologie (2012 / avant arrivée biomarqueurs LCR)

- ▶ **Se 70-87%, Sp 44-70%**
- ▶ Sans biomarqueurs on se tromperait dans 30% des cas.... (ou on juste dans 70 %...)

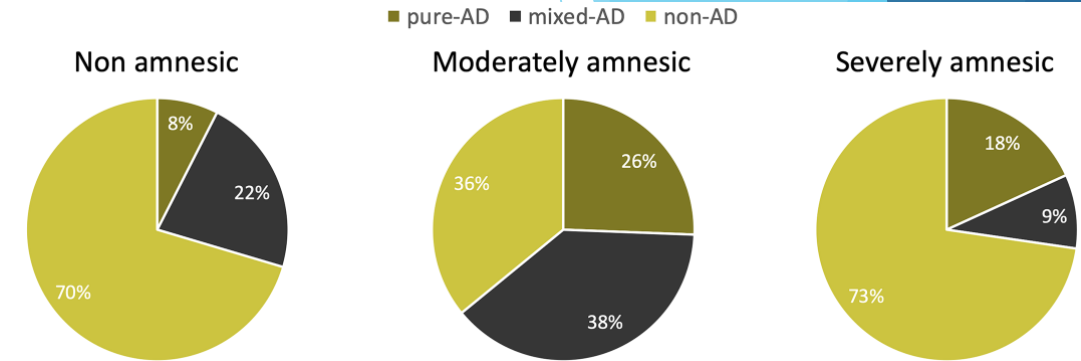


Figure 2 – Distribution of pure-AD, mixed-AD and non-AD neuropathological diagnoses in the three clusters of memory performance according to the FCSRT.

« Déclin Cognitif » Un diagnostic étiologique complexe

- ▶ Gold standard / diagnostic de certitude = neuropathologie post mortem
- ▶ Dans les études de « prévention »
 - ▶ Recours aux biomarqueurs spécifiques / précis (IRM, PL, Scinti FDG, Tep TAU ou Amyloïde etc...) = RARE dans les études de cohorte / essais clinique
 - ▶ Méthodologie des études = insuffisante
 - ▶ Le mécanisme physiopathologie / la maladie responsable du « déclin cognitif » est mal défini
 - ▶ Sur quelle lésion agit l'intervention étudiée ?
 - ▶ → confusion importante en Alzheimer / Troubles cognitifs vasculaires / etc....

« Prévenir »
Quand et comment agir ?

Différents Niveaux de Prévention

Prévention Primaire

- ▶ Ensemble des actes destinés à diminuer l'incidence d'une maladie ou d'un problème de santé, donc à réduire l'apparition des nouveaux **cas dans une population saine** par la diminution des causes et des facteurs de risque.

Prévention Secondaire

- ▶ Ensemble de mesures destinées à interrompre **un processus morbide en cours** pour prévenir de futures complications et séquelles, limiter les incapacités et éviter le décès.
 - ▶ Dépistage, Diagnostic précoce

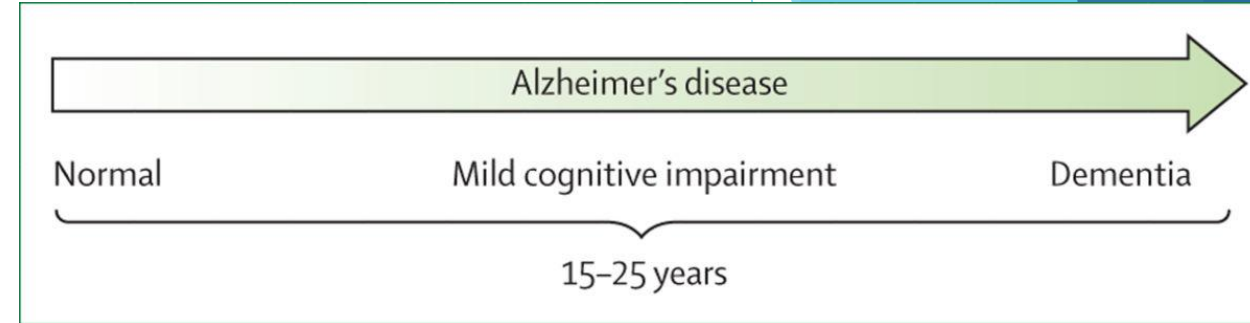
Prévention Tertiaire

- ▶ Actions visant à réduire la progression et les complications **de la maladie avérée**. Elle consiste en mesures destinées à réduire les incapacités, les invalidités et les inconvénients et à améliorer la qualité de vie.

Prévention... Tout dépend du stade

ALZHEIMER ... Un long continuum

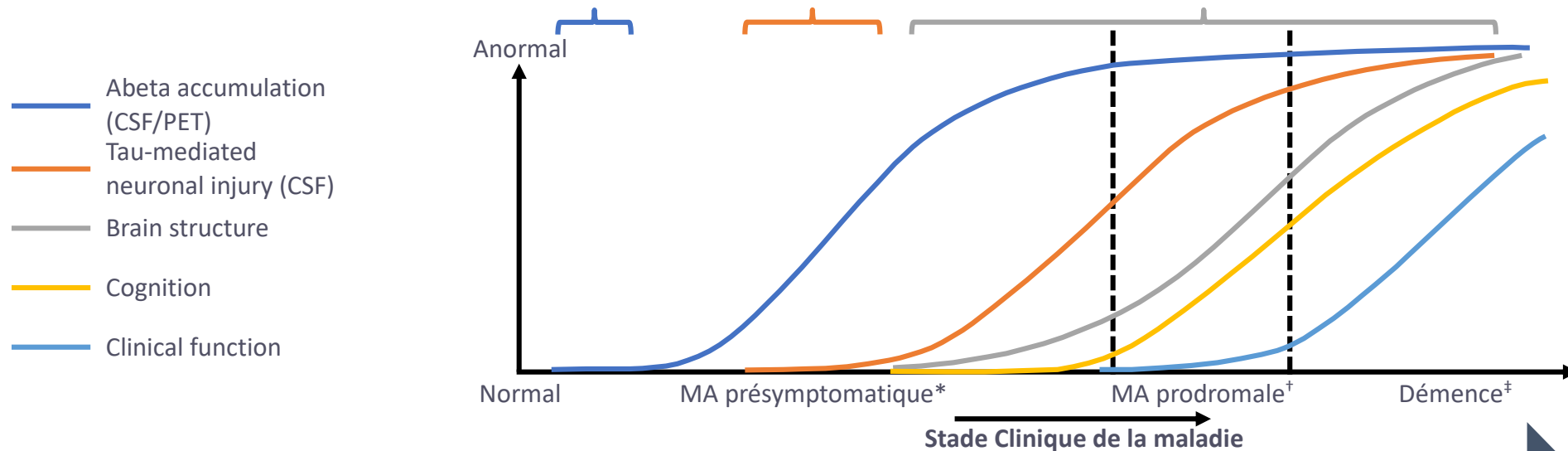
- ▶ Une longue période silencieuse avant l'apparition de signes clinique (10 à 20 ans...)
- ▶ Puis durée totale de la maladie en moyenne: 8-15 ans / Evolution lente ++++



Prevention primaire:=
Interventions pour prévenir la survenue de MA ^{1,2}

Prévention secondaire :
Interventions pour prévenir le développement de la MA et/ou ralentir la progression du déclin cognitive chez les patients au stade pré-clinique de la maladie ^{1,2}

Prévention tertiaire:
Interventions pour diminuer les symptômes cognitifs, améliorer le fonctionnement global, restaurer/maintenir les AVQ et/ou ralentir la progression du déclin cognitive ^{1,2}

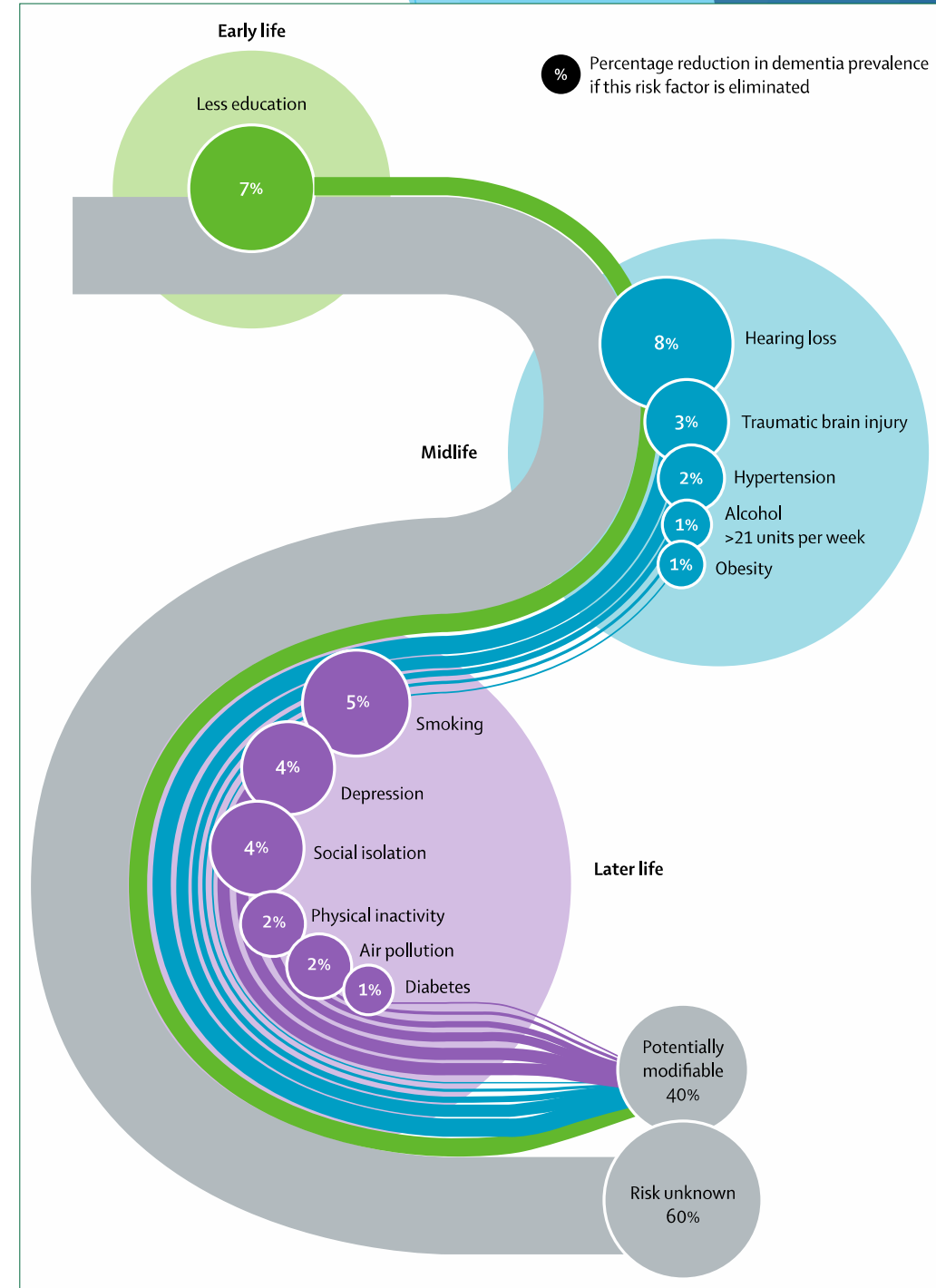


La prévention du déclin cognitif

« Cela fonctionnerait »

- ▶ On pourrait éviter 40% des cas en agissant sur certains facteurs
- ▶ Le poids de ces facteurs est différents selon le moment auquel on est exposé à ce facteur
- ▶ Un facteur n'agit jamais seul (effet synergique de certains facteurs)
- ▶ Plus de marge dans les pays en voie de développement
- ▶ Pays développés : augmentation de la prévalence mais réduction de l'incidence

Livingston et al. - Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the *Lancet* Commission - Lancet 2020



Prévention primaire du déclin cognitif par l'alimentation

Je n'aborderais volontairement pas dans mon topo :

- ▶ **Des mesures alimentaires qui ont fait preuve d'une FORTE EFFICACITÉ**
 - ▶ **Alcool** (RR x 1.18 au delà de 21 unités par semaine)
 - ▶ **Facteurs vasculaires / Pathologies vasculaires** : HTA, Cholestérol, Diabète, mode de vie, etc ...

- ▶ **Des Compléments alimentaires / médicaments qui n'ont PAS DE PREUVE d'efficacité isolément**
 - ▶ Extrait de **Ginkgo biloba** (Tanakan etc...)
 - ▶ Dihydroergocryptine (Vasobral , Iskedil etc..)
 - ▶ Vincamine (Rheobral, Vincarutine...)

Pistes nutritionnelles actuellement explorées

MICRONUTRIMENTS

Antioxydants
(Vitamine C, Vit E,
caroténoïdes..)

Vitamines B

→ effet bénéfique de la
consommation **de fruits et
légumes**



MACRONUTRIMENTS

- Protéines
- Glucides
- Lipides

= *Éléments indispensables au
fonctionnement cerveau*

Oméga 3 (DHA ++)

→ effet bénéfique de la consommation
de **poissons gras et de certaines
huiles végétales**

Macronutriments - Lipides

- ▶ Etude expérimentale chez Humains sains
- ▶ Régime à base de 75% de lipides vs régime normal sur 5 jours
- ▶ **Altération des capacités cognitives à très court terme**
 - ▶ d'attention
 - ▶ de mémorisation
 - ▶ de traitement de l'information visuelle

Macronutriments - Glucides

- ▶ Suivi de cohorte : 3,7ans
- ▶ Age médian 79,5 ans
- ▶ 937 participants, 200 vont développer MCI ou TNCM
- ▶ **Régime avec apports > 59% de glucides augmente significativement** le risque de TNCM ou MCI

Macronutriments - Obésité

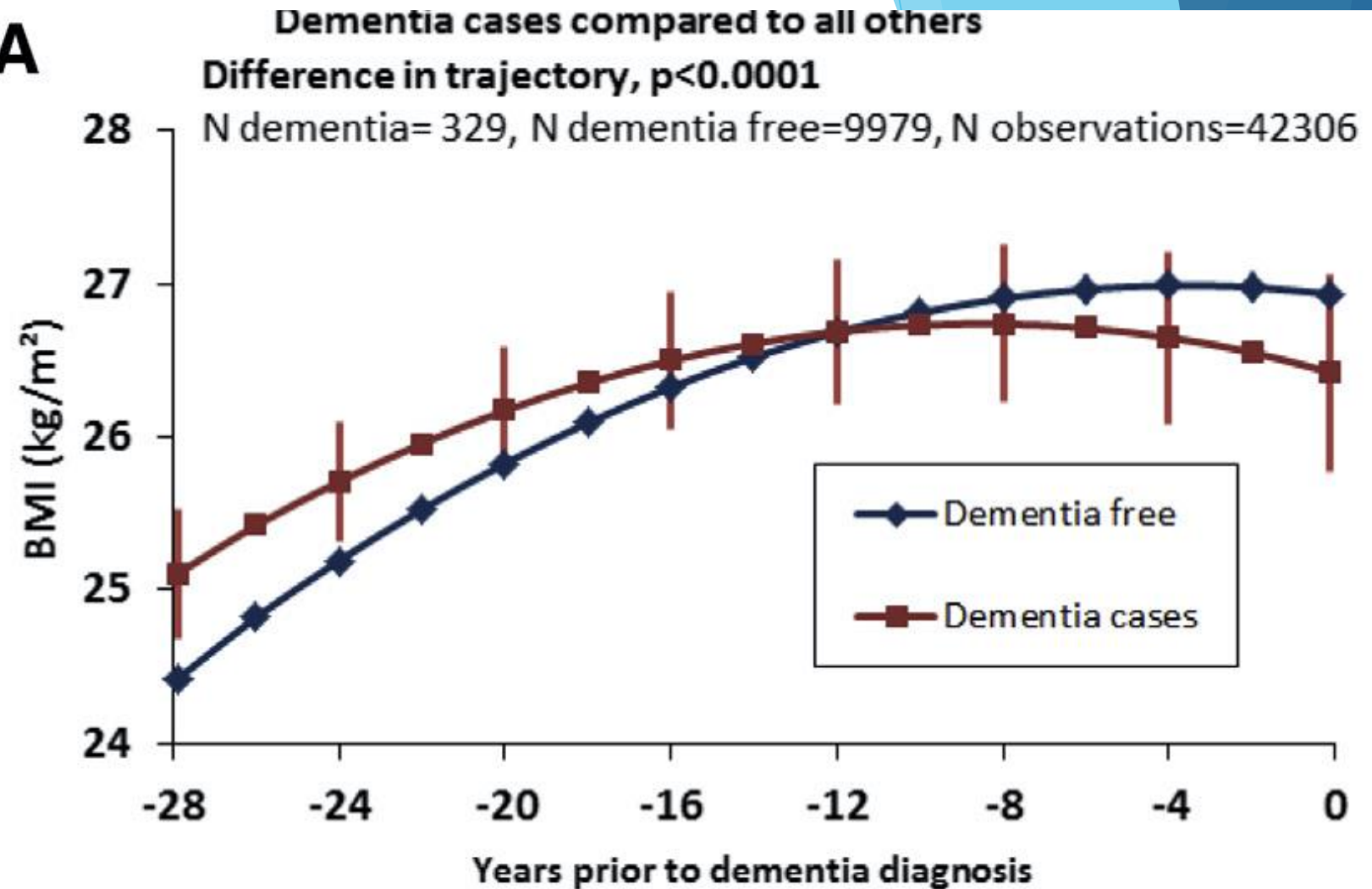
- ▶ Meta-analyse - 30470 patients
- ▶ Suivis pendant 3 à 36 ans
- ▶ **IMC à l'âge adulte $\geq 25 \rightarrow$ RR 1.35**
- ▶ **IMC à l'âge adulte $\geq 30 \rightarrow$ RR 2.04**
- ▶ Mais IMC < 20 à l'âge adulte RR 1.96 aussi
- ▶ IMC élevé chez les personnes âgées \rightarrow non prédictif de TNCM

Macronutriments

Obésité (suite)

- ▶ 10 308 adultes (33% de femmes)
- ▶ âgés de 35 à 55 ans en 1985 suivis jusqu'en 2015.
- ▶ IMC ≥ 30 kg/m² à l'âge de 50 ans (mais pas à 60 ou 70 ans) associé au risque de TNCM

A



A Noter : perte de poids dans la phase préclinique --> prédicteur de TNCM dans contexte obésité ?

Singh-Manoux, Archana et al. "Obesity trajectories and risk of dementia: 28 years of follow-up in the Whitehall II Study." *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association* 2018

Macronutriments Omega-3

- ▶ Acides gras Poissons gras, huile colza, fruits secs
- ▶ **Evidences expérimentales** (modèles animaux etc..)
- ▶ **Evidence épidémiologiques**
 - ▶ Les données épidémiologiques montrent un effet protecteur des apports élevés en poissons, ou en oméga-3 poly insaturés (EPA, DHA) *Gillette-Guyonnet S, Br J Clin Nutr 2013*
- ▶ **Evidences dans études transversales et prospectives**
 - ▶ Serait associé à atrophie cérébrale notamment hippocampique moins marquée, des meilleurs performances aux tests cognitifs, des concentrations cérébrales d'A Beta42 plus faibles

Tan, Neurology 2012
Mosconi , BMJ Open 2014
Bowman, Aging Neuroscience 2013
Pottala, Neurology 2014
Gu, Neurology 2012

Macronutriments Omega-3

Etudes interventionnelles

- ▶ Essais randomisés chez les PA en bonne santé
- ▶ → les résultats des études randomisés restent **divergents**

Studies	Intervention (vs Placebo)	N	Duration	Results on cognitive performance
Van de Rest 2008	1800 mg /d DHA-EPA OR 400 mg/d DHA-EPA	302	26 wk	No significant differences between groups
Johnson		49	16 wk	Improved verbal fluency
Dangour 2010	200 mg/d EPA + 500 mg/d DHA	877	24 mo	No significant differences between groups
<i>Danthiir 2011</i>	<i>1720 mg DHA + 600 mg EPA</i>	<i>391</i>	<i>18 mo</i>	No significant differences between groups
Nilsson 2012	1500 mg EPA + 1500 mg DHA + 450 mg unspecified	40	5 wk	Improved performance in memory
Witte 2014	880 mg DHA + 1320 mg EPA	65	26 wk	Improved executive functions

Macronutriments Omega-3

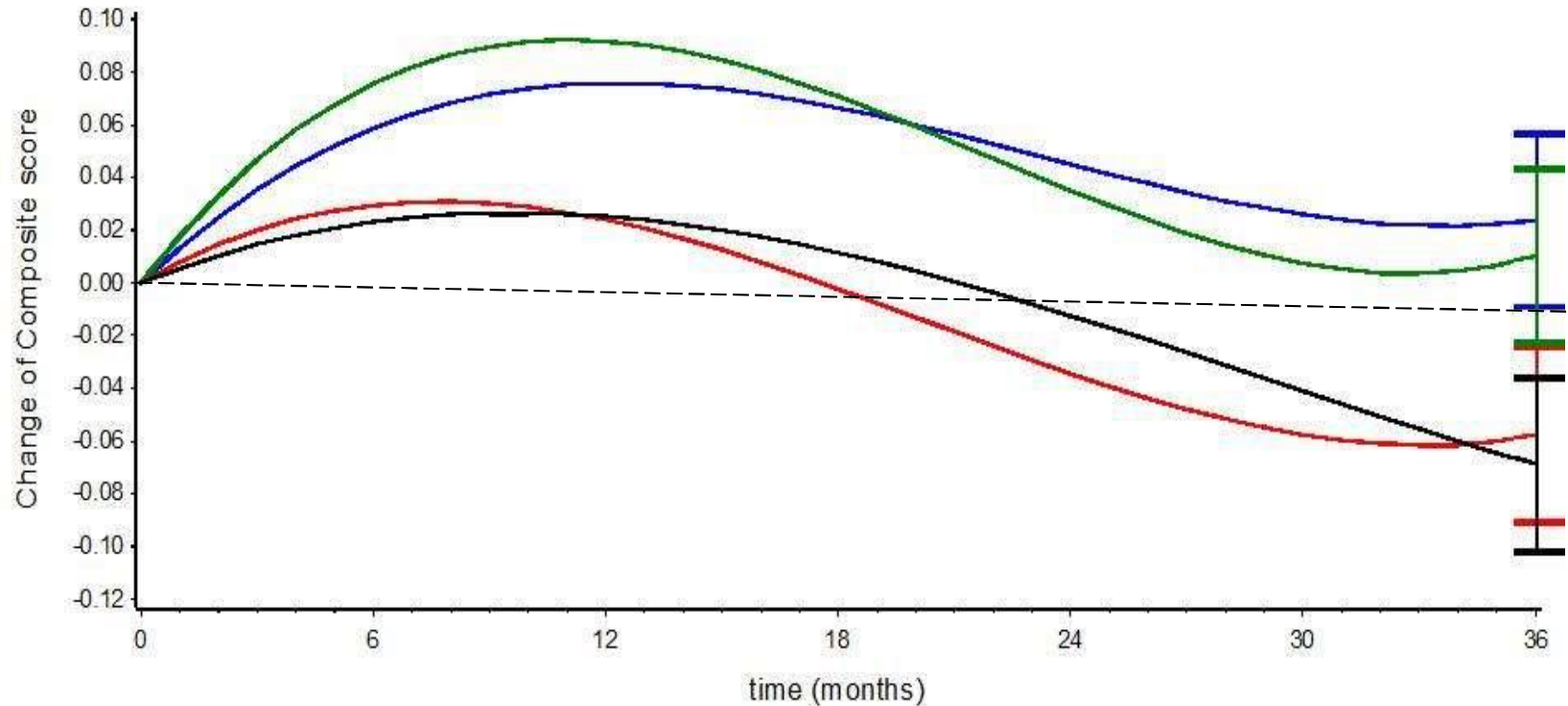
ETUPE MAPT

- ▶ Intervention :
 - ▶ Multi-Domain : CS annuelle de prévention avec Education Nutritionnelle + Entraînement Cognitif + Entraînement Physique
 - ▶ + Supplémentation Omega 3-DHA = 800mg de DHA par jour
- ▶ Durée de suivi : 3 ans
- ▶ Critère de jugement principal : Score cognitif Composite (Z-score)
- ▶ 4 bras
- ▶ N=1525 en ITT

ETUPE MAPT

Composite Score

Population modified ITT



Group : — omega3+MI — omega3 — MI — Control

M0: n=374 n=381 n=390 n=380

M36: n=304 n=301 n=301 n=308



Group	Mean change from baseline to 36 months (95% CI)	Mean difference (95% CI) vs placebo	P value (raw)	P value (Hochberg)
Omega3 + Multid.	0.02 (-0.04 ; 0.09)	0.09 (0.00 ; 0.18)	0.0473	0.1419
Omega3	-0.06 (-0.12 ; 0.01)	0.01 (-0.08 ; 0.10)	0.8121	0.8121
Multid.	0.01 (-0.05 ; 0.07)	0.08 (-0.01 ; 0.17)	0.0896	0.1792

NON SIGNIFICATIF
ESSAI NEGATIF sur CJP

Essai positif avec intervention multidomaine. + omega 3 pour sous groupe :

- *MCI (intérêt prévention secondaire ?)*
- *Charge amyloïde au TEP TDM*

Micronutriments

- ▶ Pluri supplémentation Vitamines B6 + B9 + B12
- ▶ **Meta-analyse**
- ▶ **22000 sujets - durée de supplémentation 4,3 ans**
- ▶ **Pas efficace**
 - ▶ → Cibler homocystéinémie élevée + carence en vitamine B

Régimes - Cohorte française des 3 cités

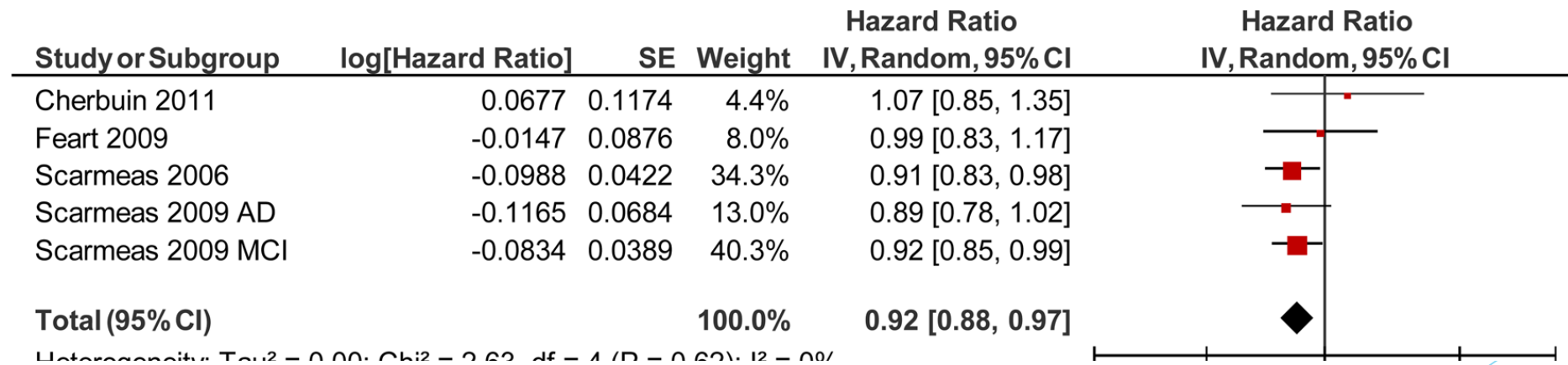
- ▶ 8085 sujets > 65 ans
- ▶ Suivi 4 ans
- ▶ 183 participants développent une M.A 98 autres démences
- ▶ **Consommation quotidienne de fruits et légumes**
 - ▶ diminue de 28% le risque de démence
- ▶ **Consommation hebdomadaire de poisson**
 - ▶ diminue de 40% le risque de démence
- ▶ **Consommation huiles riches en acides gras oméga-6, non compensée par oméga-3**
 - ▶ augmente x 2 le risque de démence

Régimes - Régime méditerranéen

- ▶ Pas de viande rouge, consommée du poisson, huiles d'olive,
- ▶ Méta analyse de cohorte prospective, suivi minimum 1 an, > 8000 patients
- ▶ Réduction de 30% du risque de développer un troubles cognitif léger /MCI
- ▶ Facteur confondants : régime méditerranéen mieux suivi haut niveau socio-éducatif (réserve cognitive) / pratique du sport plus fréquente

4 Cognitive Impairment

4.1 Continuous MeDi Score



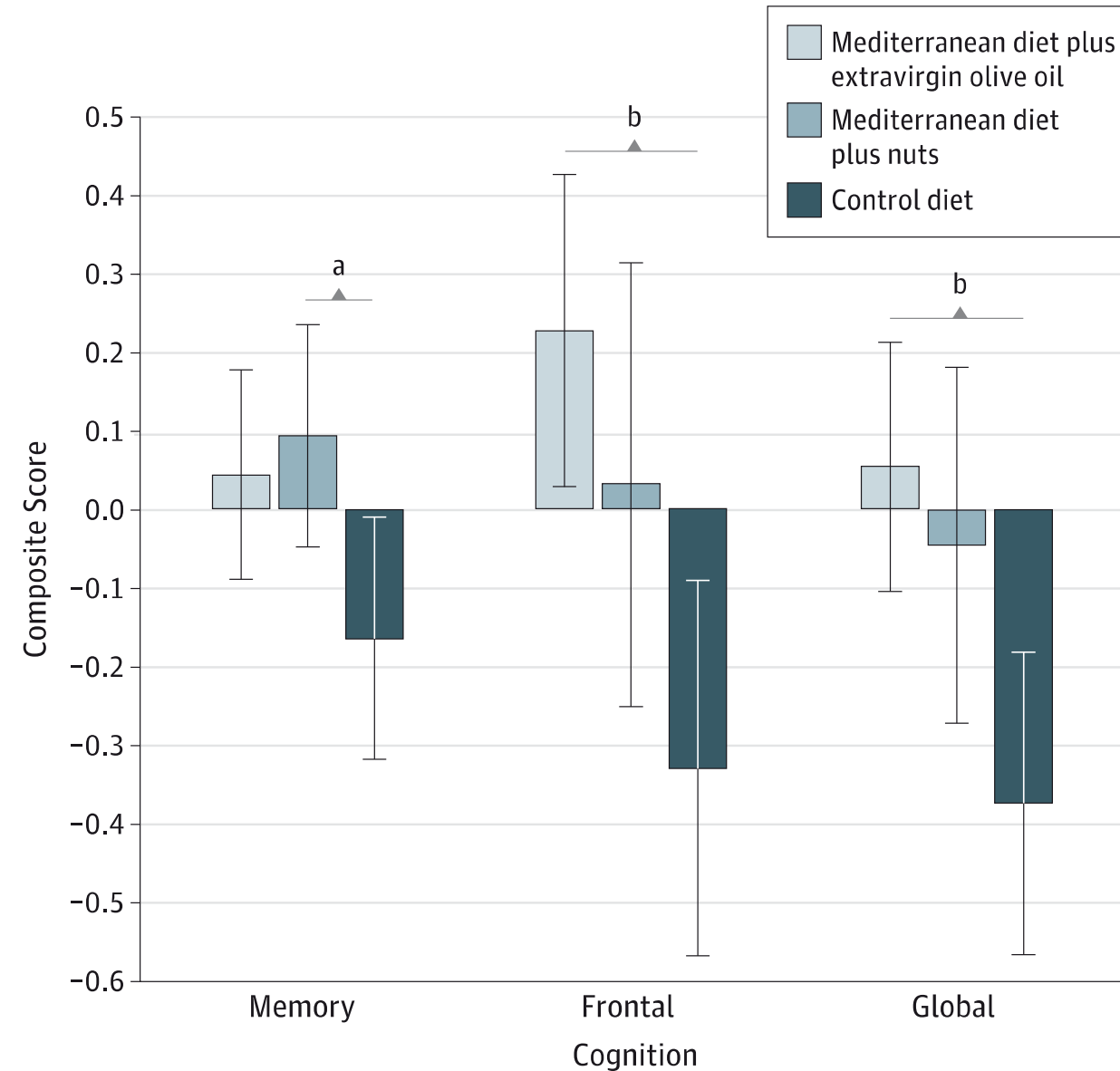
Singh B et al. Association of mediterranean diet with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis.* 2014;39(2):271-282. doi:10.3233/JAD-130830

Régimes - Régime méditerranéen

- ▶ Essai contrôlé randomisé
- ▶ N= 447
- ▶ 3 bras
- ▶ Suivi de 3,6 à 4,2 ans selon le bras

Valls-Pedret, Cinta et al. "Mediterranean Diet and Age-Related Cognitive Decline: A Randomized Clinical Trial." *JAMA internal medicine* vol. 175,7 (2015): 1094-1103.

Figure 2. Changes in Cognitive Function Measured With Composites by Intervention Group



Régimes

- ▶ Autres régimes également efficaces en prévention primaire (cohortes)
 - ▶ Régimes USA / UK
 - ▶ DASH *Wengreen H Am J Clin nutr 2013*
 - ▶ MIND (plus souple) *morris MC Alz Dem 2014*

Conclusions

- ▶ Littérature très riche et active
- ▶ Physiopathologies diverses et complexes : diagnostics étiologiques mal étiquetés dans beaucoup d'étude (effet sur prévention MA ? Sur TNCV ?)
- ▶ Phase pré symptomatique longue - évolution lente → Suivis des études trop courtes
- ▶ Hétérogénéité du risque de déclin cognitif
 - ▶ Identifier les sous-groupes de sujets à risque (Sujets carencés ? Facteurs génétique ApoE ? Comorbidités vasculaires ? Niveau socioéducatif ? Etc..)
- ▶ Combinaisons de différents facteurs / effets synergiques de certains FDR
 - ▶ → interventions Multidomaines +++ plus efficaces
- ▶ Nécessité d'études ultérieures (ESR +++)