
Alimentation et prévention du déclin cognitif et de la démence

L'effet potentiel de la nutrition intéresse de plus en plus le grand public et les scientifiques. Et en particulier, selon certains auteurs, les nutriments tels que les vitamines, les minéraux traces et les lipides, peuvent influencer sur le risque de déclin cognitif et de démence, surtout chez les personnes âgées et fragilisées, exposées à un risque à l'égard de ce type de carences. Dans cet article, le Dr Gillette-Guyonnet et le Dr Vellas passent en revue les données tirées d'études prospectives et d'essais cliniques randomisés qui établissent un lien entre l'alimentation et le risque de déclin cognitif et de démence.

par Sophie Gillette-Guyonnet, Ph.D. et Bruno Vellas, M.D., Ph.D.

Compte tenu du vieillissement de la population, le nombre de sujets âgés qui risquent de souffrir d'atteinte cognitive et de démence est appelé à augmenter encore dans un avenir rapproché. Le déclenchement de la démence est insidieux et les pathologies sous-jacentes seraient déjà en place depuis de nombreuses années avant que la perte cognitive ne se manifeste. C'est pourquoi il faut concevoir des stratégies afin de prévenir le déclenchement de l'atteinte cognitive et ralentir sa progression. L'atteinte cognitive peut subir l'influence de plusieurs facteurs et l'effet potentiel de la nutrition est devenu un thème d'intérêt scientifique et public croissant. Certains suggèrent notam-

ment que des nutriments (aliments et/ou suppléments), comme les vitamines, les minéraux traces ou les lipides, peuvent influencer sur le risque de déclin cognitif et de démence, surtout chez les gens âgés exposés à un risque à l'égard de tels déficits. Cet article passe en revue les données tirées d'études prospectives et d'essais cliniques randomisés (ECR) qui ont établi un lien entre, d'une part, l'alimentation, et de l'autre, le risque de déclin cognitif et de démence, surtout de maladie d'Alzheimer (MA). Il s'attarde aux vitamines liées à l'homocystéine (vitamine B), aux antioxydants (vitamines E et C, caroténoïdes, flavonoïdes, cofacteurs enzymatiques) et aux lipides alimentaires, qui sont parmi les éléments nutritifs couramment mentionnés dans la littérature scientifique récente.

Macronutriments et déclin cognitif/démence

Selon des études d'observation, parmi les macronutriments, les acides gras jouent un rôle dans la modulation du risque d'atteinte cognitive et de démence. Le degré de saturation des acides gras et la position de la première double liaison dans les

acides gras essentiels sont des facteurs prépondérants qui déterminent les effets des gras alimentaires sur le risque de déclin cognitif ou de démence. Les acides gras peuvent grosso modo être regroupés en acides gras saturés (AGS) et en acides gras insaturés (AGI). Les acides gras polyinsaturés (AGPI) comportent deux classes principales : la classe n-6 (p. ex., acide linoléique [18:2n-6] et l'acide arachidonique [20:4n-6]) et la classe n-3 (p. ex., l'acide linoléique [18:3n-3], l'acide éicosapentaénoïque [AEP 20:5n-3] et l'acide docosahexaénoïque [ADH 22:6n-3]). Les AGPI sont la principale composante des phospholipides de la membrane neuronale et ils sont essentiels au développement et au fonctionnement du cerveau. En plus de leur rôle dans la composition et la fluidité des membranes neuronales et de leurs propriétés vasculaires, les AGPI exercent un effet modulateur sur la neuro-inflammation pro-inflammatoire (n-6) vs anti-inflammatoire (n-3), qui participe à la pathologie neurodégénérative. Les poissons gras constituent la princi-

Sophie Gillette-Guyonnet est doctorante au département de médecine interne et de gériatrie clinique du Centre hospitalier universitaire (CHU) Purpan-Casselardit de Toulouse en France.

Bruno Vellas est professeur de médecine interne et de gériatrie au CHU Purpan-Casselardit de Toulouse en France.

pale source alimentaire des acides gras n-3 à plus longue chaîne, l'AEP et l'ADH. Les principales sources d'AGPI se trouvent dans les huiles végétales¹.

Les études prospectives sur les gras alimentaires et le déclin cognitif ou la démence sont parfois contradictoires, mais certains liens s'observent souvent (voir Tableau 1)²⁻⁶. Un apport important en gras saturés et en gras insaturés de type trans (hydrogénés) a en général été en lien avec un risque accru de MA, tandis qu'un apport important en AGPI et en acides gras monoinsaturés (AGMI) a conféré une protection contre le déclin cognitif chez les gens âgés lors d'études prospectives.

Lors de l'étude WHICAP (pour *Washington Heights-Inwood Columbia Aging Project*), un apport plus important en gras a été associé à un risque deux fois plus grand de MA, mais seulement chez les participants porteurs du génotype ApoE4¹². Un mode similaire de présentation a été observé lors d'une étude finlandaise au cours de laquelle un apport important en gras saturés chez des adultes d'âge moyen a été associé à un risque accru de démence plus tard au cours de la vie et/ou une consommation modérée en AGPI a été associée à un risque moindre, surtout chez les porteurs de l'ApoE4³. Ces deux études rappellent le problème des interactions complexes entre les apports nutritionnels et les caractéristiques génétiques, surtout en ce qui concerne les gènes en cause dans le métabolisme et le transport des lipides.

Un lien statistique formel a récemment été observé dans la cohorte CHAP (pour *Chicago Health and Aging Project*) entre la consommation de gras saturés et trans et de cuivre, conformément à un récent modèle animal¹⁷; dans cette cohorte, des anomalies neurodégénératives causées par un régime hyper-

cholestérolémique ont semblé exacerbées par la consommation de quantités traces de cuivre dans l'eau de boisson. De plus, la consommation de poisson (AGPI n-3) a été associée à un risque moindre de MA lors d'études de cohorte longitudinales^{2,7,11,14,15,18}.

Selon des études d'observation, parmi les macronutriments, les acides gras jouent un rôle dans la modulation du risque d'atteinte cognitive et de démence.

À l'heure actuelle, trois ERC sur le rôle des acides gras n-3 chez les personnes âgées sont en cours et se penchent notamment sur :

- 1) Les effets des AGPI n-3 (AEP et ADH) à forte dose (1,8 g/jour) et à faible dose (400 mg/jour) comparés à ceux d'un placebo, pendant 26 semaines, chez 300 personnes de 65 ans et plus¹⁹;
- 2) Les effets de 900 mg/jour d'ADH pendant 24 semaines sur l'amélioration du fonctionnement cognitif chez les personnes âgées (âge ≥ 55 ans) présentant des troubles de mémoire subjectifs²⁰; et
- 3) Les effets de 0,5 g/jour d'ADH et de 0,2 g/jour d'AEP pendant 24 mois chez des adultes en bonne santé cognitive, âgés de 70 à 79 ans (étude OPAL [pour *Older People and n-3 Long chain polyunsaturated fatty acids*])²¹.

À notre connaissance, un seul essai clinique randomisé a été publié sur l'effet des suppléments d'acide gras n-3 sur le fonctionnement cognitif, évalué au moyen des échelles MMSE et ADAS-cog chez des patients atteints de MA de légère à modérée²². L'étude n'a attesté d'aucun effet quel qu'il soit chez les patients atteints de MA de légère à

modérée après six mois. En revanche, des effets positifs ont été observés dans un petit groupe de patients atteints de MA très légère (MMSE > 27 points). Des analyses supplémentaires réalisées pour déterminer les effets potentiels des suppléments alimentaires d'oméga-3 sur les

symptômes psychiatriques et comportementaux et le fonctionnement quotidien se sont également révélées négatives²³. Des différences sont par contre ressorties en fonction du génotype ApoE.

Micronutriments vs déclin cognitif et démence liés à l'âge

Vitamines liées à l'homocystéine (vitamines B). On a récemment accordé beaucoup d'attention aux vitamines B (particulièrement au folate et aux vitamines B12 et B6) à titre de facteurs préventifs contre le déclin cognitif et la démence²⁴⁻³⁰. La base théorique principale de cette hypothèse repose sur les liens connus du folate, de la vitamine B12 et de la vitamine B6 à titre de cofacteurs de la méthylation de l'homocystéine (Hcy) et sur l'importance de leur carence dans l'augmentation de la concentration d'Hcy³¹⁻³⁴. Les taux supraphysiologiques de Hcy sont neurotoxiques dans des modèles de culture cellulaire et des modèles murins in vivo, donnant à penser que la toxicité de l'Hcy peut exercer un effet direct sur le déclin cognitif. Ces dernières années, de nombreuses études ont exploré le rôle de l'Hcy à titre de responsable de

Tableau 1

Nutrition et prévention du déclin cognitif : Données tirées d'études prospectives sur les acides gras et le poisson

Auteurs	Population	Résultats
Schaefer et coll., 2006 ²	899 sujets initialement indemnes de démence; âge médian : 76 ans (<i>Framingham Study</i>)	les taux d'ADH-PC plasmatiques plus élevés ont été associés à un RR de 0,53 à l'égard de la démence de toutes causes (IC 95 % = 0,29 – 0,97)
Laitinen et coll., 2006 ³	1 449 sujets; âge 65 – 80 ans	parmi les porteurs de l'ApoE4, l'apport modéré d'AGPI à l'âge moyen a réduit le risque de démence (RR = 0,40; IC 95 % = 0,17 – 0,94), tandis que l'apport en gras saturés a été associé à un risque accru (RR = 2,45; IC 95 % = 1,10 – 5,47)
Morris et coll., 2006 ⁴	3 718 résidents de la communauté initialement indemnes de MA, âge ≥65 ans	parmi les personnes dont l'alimentation était riche en gras saturés et trans, l'apport supérieur en cuivre a été associé à un déclin cognitif plus rapide
Solfrizzi et coll., 2006 ⁵	599 sujets âgés indemnes de démence; âge 65 - 84 ans (<i>ISLA Study</i>)	aucun lien significatif n'a été observé entre l'apport en AGPI et le taux d'ACL après ajustement pour facteurs de confusion possibles
Solfrizzi et coll., 2006 ⁶	599 sujets âgés indemnes de démence; âge 65 – 84 ans (<i>ISLA Study</i>)	les apports caloriques totaux élevés et les apports riches en AGMI et AGPI ont été associés de façon significative à un rendement cognitif meilleur
Morris et coll., 2005 ⁷	3 718 résidents initialement indemnes de MA; âge ≥65 ans (<i>CHAP Study</i>)	comparativement aux personnes qui ont consommé du poisson moins d'une fois par semaine, le taux de déclin cognitif a été de 10 % plus lent (- 0,090 US/an) chez les sujets qui consommaient un repas de poisson par semaine et de 13 % plus lent (- 0,088 US/an) chez les sujets qui consommaient deux repas de poisson ou plus par semaine
Morris et coll., 2004 ⁸	2 560 résidents initialement indemnes de MA; âge ≥65 ans (<i>CHAP Study</i>)	les apports plus élevés en gras saturés (<i>p</i> pour tendance = 0,04) et en gras insaturés trans (<i>p</i> pour tendance = 0,07) ont été en lien linéaire avec un déclin plus accentué du score cognitif
Heude et coll., 2003 ⁹	246 personnes âgées en bonne santé; âge : 63 – 74 ans (<i>EVA Study</i>)	des proportions plus fortes d'AGPI n-6 ont été associées à un risque plus grand de déclin cognitif (RR = 1,59; IC 95 % = 1,04 – 2,44); une proportion d'AGPI n-3 plus élevée a, à l'opposé, été associée à un risque moindre (RR = 0,59; IC 95 % = 0,38 – 0,93)
Morris et coll., 2003 ¹⁰	815 résidents initialement indemnes de MA; âge ≥65 ans (<i>CHAP Study</i>)	les personnes du quintile supérieur en termes d'apport en gras saturés étaient exposées à un risque 2,2 fois plus grand de complications liées à la MA comparativement aux personnes du quintile inférieur (IC 95 % = 1,1 – 4,7)
Morris et coll., 2003 ¹¹	815 résidents initialement indemnes de MA; âge ≥65 ans (<i>CHAP Study</i>)	les participants qui ont consommé du poisson une fois par semaine ou plus étaient exposés à un risque de 60 % moindre de MA comparativement à ceux dont la consommation de poisson était faible ou inexistante (RR = 0,4; IC 95 % = 0,2 – 0,9);
Luchsinger et coll., 2002 ¹²	980 sujets âgés indemnes de démence; âge ≥65 ans (<i>WHICAP Study</i>)	parmi les sujets porteurs de l'ApoE4, le RR de la MA pour les quartiles supérieurs en termes d'apports calorique et lipidique a été de 2,27 (IC 95 % = 1,11 – 4,68; <i>p</i> pour tendance = 0,07) et de 2,31 (IC 95 % = 1,09 – 4,89; <i>p</i> pour tendance = 0,02) comparativement aux quartiles inférieurs;
Engelhart et coll., 2002 ¹³	5 295 sujets ayant une fonction cognitive normale; âge ≥55 ans (<i>Rotterdam Study</i>)	un apport élevé en acides gras totaux saturés, trans et en cholestérol n'a pas été associé à un risque accru de démence ni de ses sous-types; un résultat similaire a été constaté avec un faible apport en AGMI, AGPI, AGPI n-6, et en AGPI n-3
Barberger-Gateau et coll., 2002 ¹⁴	1 416 participants; âge ≥68 ans (<i>Paquid Study</i>)	les participants qui consommaient du poisson ou des fruits de mer au moins une fois par semaine étaient exposés à un risque significativement moindre à l'égard d'un diagnostic de démence (RR ajusté selon l'âge et le sexe = 0,66; IC 95 % = 0,47 – 0,93); le RR pour la MA a été égal à 0,69 avec une portée limite (IC 95 % = 0,47 – 1,01); l'effet protecteur conféré par le poisson et les fruits de mer a été en partie expliqué par le degré d'instruction plus élevé des consommateurs réguliers
Kalmijn et coll., 1997 ¹⁵	476 hommes; âge 69 – 89 ans (<i>Zutphen Elderly Study</i>)	une consommation de poisson élevée a eu tendance à être en lien inversement proportionnel avec le déclin cognitif (RR = 0,45; IC 95 % = 0,17 – 1,16); aucun lien n'a été observé entre la consommation d'AGPI n-3 et l'atteinte cognitive

l'atteinte cérébrale. En soi, l'Hcy ou une carence en folate et en vitamine B12 peuvent provoquer une anomalie de la méthylation et/ou des potentiels d'oxydoréduction, ce qui favorise l'influx de calcium, l'accumulation de substance amyloïde et de protéines tau, l'apoptose et la mort neuronale³⁵⁻⁴⁰.

La plupart des études prospectives donnent à penser que les vitamines B, surtout les vitamines B9 et B12, exercent un rôle protecteur contre le déclin cognitif et la démence (voir Tableau 2)⁴¹⁻⁵². Une étude a découvert

...l'Hcy peut exercer un effet direct sur le déclin cognitif. Ces dernières années, de nombreuses études ont exploré le rôle de l'Hcy à titre de responsable de l'atteinte cérébrale.

un lien nocif inattendu avec un déclin plus rapide chez les personnes dont l'apport en folate était élevé (> 400 mcg/jour)⁴⁴. Les mécanismes par lesquels un apport important en folate peut exacerber le déclin cognitif restent à élucider. Compte tenu de l'usage répandu des multivitamines et des suppléments d'acide folique, on peut présumer qu'un pourcentage important de la population en consommation plus que la limite supérieure, et bien au-delà des apports diététiques de références, qui se situent à 400 µg/jour. Les preuves épidémiologiques existantes quant au rôle protecteur des vitamines constituent une première étape, mais demeurent insuffisantes. L'une des principales lacunes de bon nombre de ces études prospectives sur les vitamines B, qui pourrait expliquer la discordance de leurs résultats, est l'absence de contrôle statistique sur les facteurs de confusion de nature alimentaire²⁵⁻⁴². Le biais associé aux facteurs de confusion est particulièrement probable

dans le cas de l'apport en folate puisqu'il est relié à de nombreuses variables alimentaires (p. ex., antioxydants, autres vitamines B, gras alimentaires) et à divers éléments d'une saine hygiène de vie, qui ont été pressentis comme agents susceptibles de conférer une protection contre la MA et le déclin cognitif.

Quatre petits essais cliniques ont permis de vérifier les effets de suppléments d'un ou plusieurs des éléments suivants : acide folique, vitamine B12 et vitamine B6, chez des sujets en

bonne santé⁵³ ou chez des sujets âgés souffrant d'une atteinte cognitive ou de démence⁵⁴⁻⁵⁶. Ces études n'ont révélé aucun effet sur la fonction cognitive. On pourrait expliquer ce phénomène par le fait que les études n'étaient peut-être pas dotées d'une puissance statistique suffisante pour déceler les effets légers^{57,58}. Lors d'un essai plus récent, réalisé par Eussen et coll.⁵⁹, 195 personnes âgées vivant dans la communauté ou en CHSLD ont été assignées aléatoirement soit à 1 000 g de vitamine B12, soit à 1 000 g de vitamine B12 plus 400 g d'acide folique, soit à un placebo pendant 24 semaines. On n'a noté aucun bienfait sur la fonction cognitive évaluée au moyen d'une batterie de tests neuropsychologiques complexes, qu'il s'agisse de vitamine B12 ou de vitamine B12 plus acide folique, bien que la carence en vitamine B12 ait été corrigée. Le faible nombre de sujets et la brièveté de l'intervention comptent aussi probablement parmi les principales lacunes de cet essai. Un autre

essai réalisé, auprès de 276 personnes âgées en bonne santé (65 ans et plus) tentait de vérifier l'hypothèse selon laquelle en abaissant la concentration de Hcy plasmatique au moyen de suppléments quotidiens de folate (à raison de 1 000 g) plus vitamine B12 (à raison de 500 g) et de vitamine B6 (à raison de 10 mg), on peut améliorer la fonction cognitive. La concentration de Hcy plasmatique s'est révélée plus basse dans le groupe sous traitement vitaminique que dans le groupe sous placebo, mais les suppléments de vitamine B n'ont pas semblé exercer d'effet bienfaisant sur le rendement cognitif⁶⁰. Finalement, l'effet d'un traitement supplétoire d'acide folique d'une durée de trois ans (800 mg/jour vs placebo) sur la fonction cognitive a été vérifié auprès de 818 hommes et femmes âgés de 50 à 70 ans. Les personnes recrutées étaient plus susceptibles de tirer un certain bienfait du supplément de folate, de l'élévation de leurs concentrations plasmatiques d'Hcy (≥ 13 mmol/L) et de la normalisation de leurs taux sériques de vitamine B12 (≥ 200 pmol/L). Cet essai a montré que l'acide folique améliorait significativement la mémoire, la vitesse sensorimotrice et la vitesse de traitement de l'information. Les dosages biochimiques du folate ont été significativement accrus et les concentrations plasmatiques totales de Hcy ont diminué de 26 % chez les sujets qui prenaient l'acide folique plutôt que le placebo⁶¹.

Antioxydants. Des recherches expérimentales, cliniques, neuropathologiques et épidémiologiques ont porté sur le stress oxydatif associé à l'accumulation des radicaux libres en cause dans l'atteinte oxydative, comme facteur pathogénique possible dans le déclin cognitif et la démence. Certains antioxydants, dont les vitamines E, C, le carotène, les

Tableau 2

Nutrition et prévention du déclin cognitif : Données tirées d'études prospectives sur les vitamines B associées à l'homocystéine

Auteurs	Population	Résultats
Luchsinger et coll., 2007 ⁴¹	965 sujets âgés indemnes de démence; âge ≥ 65 ans (<i>WHICAP Study</i>)	- le quartile supérieur pour ce qui est de l'apport total en folate a été associé à un risque moindre de MA (RR = 0,5; IC 95 % = 0,3 – 0,9; <i>p</i> pour tendance = 0,02)
Morris et coll., 2006 ⁴²	1 041 résidents initialement indemnes de MA; âge ≥ 65 ans (<i>CHAP Study</i>)	- aucun lien n'a été observé entre les apports en folate ou en vitamine B12 et le risque de MA
Kado et coll., 2005 ⁴⁴	499 personnes âgées très autonomes vivant dans la communauté; âge 70 à 79 ans (<i>MacArthur Studies of Successful Aging</i>)	- les sujets du quartile inférieur pour l'apport en folate présentaient un risque 1,6 fois plus grand de déclin cognitif à 7 ans (IC 95 % = 1,01 – 2,31; <i>p</i> = 0,04)
Morris et coll., 2005 ⁴⁴	3 718 résidents initialement indemnes de MA; âge ≥ 65 ans (<i>CHAP Study</i>)	- le taux de déclin cognitif chez les personnes du quintile supérieur en termes d'apport en folate total (médiane, 742 $\mu\text{g}/\text{jour}$) a été plus de deux fois supérieur à celui des sujets du quintile inférieur (médiane, 186 $\mu\text{g}/\text{jour}$); des tableaux similaires ont été observés avec l'apport élevé en folate provenant d'aliments ou de suppléments vitaminiques de plus de 400 $\mu\text{g}/\text{jour}$ - l'apport total élevé en vitamine B12 a été associé à un déclin cognitif plus lent, uniquement chez les participants plus âgés
Corrada et coll., 2005 ⁴⁵	579 volontaires âgés indemnes de démence; âge 49 à 93 ans (<i>Baltimore Longitudinal Study of Aging</i>)	- Les apports plus élevés en folate (RR = 0,1; IC 95 % = 0,22 – 0,76) en vitamine E (RR = 0,56; IC 95 % = 0,30 – 1,06) et en vitamine B6 (RR = 0,41; IC 95 % = 0,20 – 0,84) ont été associés individuellement à un risque moindre de MA; lorsque les trois vitamines ont été analysées ensemble, seul l'apport total en folate, égal ou supérieur à l'AQR (RR = 0,45, IC 95 % = 0,21 – 0,97) a été associé à un risque significativement moindre de MA
Mooijaart et coll., 2005 ⁴⁶	599 sujets de 85 ans (<i>Leiden 85-Plus Study</i>)	- on n'a noté aucun lien significatif entre les concentrations sériques d'homocystéine, de vitamine B12 ou d'acide folique et le taux de déclin cognitif
Tucker et coll., 2005 ⁴⁷	321 hommes vieillissants; âgés de 50 à 85 ans (<i>Veterans Affairs Normative Aging Study</i>)	- le déclin de la praxie constructionnelle (copie spatiale) a été significativement associé à la tHcy, au folate, à la vitamine B6, à la vitamine B12 et à l'apport alimentaire en chacune de ces vitamines; le folate alimentaire a également conféré une protection contre un déclin de la fluidité verbale - la concentration élevée d'homocystéine a été associée à un déclin de la mémoire de rappel
Ravaglia et coll., 2005 ⁴⁸	816 sujets initialement indemnes de démence; âge moyen : 74 ans (<i>Concelice Study of Brain Aging</i>)	- chez les sujets atteints d'hyperhomocystéinémie (tHcy > 15 $\mu\text{mol}/\text{L}$), le RR a été de 2,08 (IC 95 % = 1,31 – 3,30; <i>p</i> = 0,002) pour la démence et de 2,11 (IC 95 % = 1,19 – 3,76; <i>p</i> = 0,011) pour la MA - les concentrations faibles de folate ($\leq 11,8$ nmol/L) ont été associées de manière indépendante à un risque accru de démence (1,87; IC 95 % = 1,21 – 2,89; <i>p</i> = 0,005) et de MA (1,98; IC 95 % = 1,15 – 3,40; <i>p</i> = 0,014)
Luchsinger et coll., 2004 ⁴⁹	909 sujets âgés; âge $77,2 \pm 6,3$ ans (<i>WHICAP Study</i>)	- le RR ajusté de MA pour le quartile supérieur en termes de Hcy a été de 1,4 (IC 95 % = 0,8 – 2,4; <i>p</i> pour tendance = 0,31)
Teunissen et coll., 2003 ⁵⁰	144 sujets; âge 30 à 80 ans	- aucune corrélation n'a été observée entre les taux d'Hcy, de vitamine B12 et d'acide folique sériques et le rendement à l'une ou l'autre des échelles mesures appliquées périodiquement
Seshadri et coll., 2002 ⁵¹	1 092 sujets indemnes de démence; âge moyen : 76 ans (<i>Framingham Study</i>)	- le risque de MA a presque doublé avec des taux plasmatiques de tHcy supérieurs à 14 $\mu\text{mol}/\text{L}$
Wang et coll., 2001 ⁵²	370 personnes indemnes de démence; âge ≥ 75 ans (<i>Kunqsholmen Projet</i>)	- les personnes dont les taux de B12 ou de folate étaient les plus faibles (respectivement ≤ 150 pmol/L et ≤ 10 nmol/L) étaient deux fois plus à risque à l'égard de la MA (RR = 2,1; IC 95 % = 1,2 – 3,5) - un risque relatif similaire a été observé chez les sujets pour les deux vitamines aux taux faibles et pour la vitamine B12 ou le folate en taux faibles respectivement définis comme ≤ 250 pmol/L ou ≤ 12 nmol/L

Noter : MA : maladie d'Alzheimer; IC : intervalle de confiance; Hcy : homocystéine; RR : risque relatif; tHcy : homocystéine totale; AQR : apport quotidien recommandé

polyphénols (flavonoïdes) et les cofacteurs enzymatiques de la superoxyde dismutase et de la glutathion peroxydase (zinc, sélénium, manganèse) pourraient réduire l'atteinte et la mort neuronales consécutives aux réactions oxydatives en inhibant la génération des espèces oxygénées réactives (ou ROS pour *reactive oxygen species*), la peroxydation des lipides, l'apoptose, l'oxydation des protéines, l'atteinte des membranes cellulaires et/ou la toxicité ou les dépôts d'ADN et de substance bêta-amyloïde^{62,63}. Finalement, selon certains, les vitamines E et C, les caroténoïdes et les flavonoïdes pourraient perdre de leur efficacité antioxydante, voire agir à titre de pro-oxydants in vitro sous certaines conditions. On a aussi établi que le fer peut générer des ROS par l'entremise de la réaction de Fenton. Le double rôle du fer, à titre d'élément essentiel, mais potentiellement toxique, de la fonction neuronale normale, fait actuellement l'objet de discussions⁶⁴. La possibilité que la production de ROS soit l'un des principaux phénomènes à l'origine du déclin cognitif a été le point de départ de recherches exploratoires sur la façon dont les antioxydants présents dans les aliments et les suppléments peuvent influencer sur le déclin cognitif et la démence⁶⁵.

Les résultats d'études qui explorent le lien entre l'apport en antioxydants, alimentaires ou par voie de suppléments, et le déclin cognitif ou la démence présentent des similitudes convaincantes, quoique certaines discordances persistent (voir Tableau 3)⁶⁶⁻⁸⁰. Ces résultats témoignent néanmoins du rôle possible de la vitamine E, plus que de la vitamine C, mais également des caroténoïdes^{66,67} et du sélénium^{73,80,81}. Les études d'observation

sur les suppléments de vitamines A, E, C et de minéraux (zinc, sélénium) sont beaucoup plus discordantes et comportent d'importants biais relativement aux indications et à la sélection des participants. L'une des explications possibles de la discordance entre les résultats obtenus avec les antioxydants provenant de source alimentaire ou de suppléments est qu'une dose élevée d' α -tocophérol ne soit pas bénéfique. Les suppléments de vitamine E comportent en général de l' α -tocophérol seulement, l'une des quatre formes de tocophérol (α , β , γ , δ). L' α -tocophérol est la forme de vitamine E la plus active sur le plan biologique et constitue le plus puissant des antioxydants. Selon des résultats récents, de fortes doses d' α -tocophérol réduisent l'absorption

du γ -tocophérol, qui est doté de puissantes propriétés anti-inflammatoires et se révèle être un important piègeur des espèces azotées réactives. Il est possible que le bienfait conféré par la vitamine E ne soit pas attribuable à l' α -tocophérol seul, mais à une autre forme de tocophérol ou à une combinaison de plusieurs formes de tocophérol. Lors de l'étude CHAP⁶⁹, des tocophérols α - et γ - provenant de sources alimentaires ont chacun été significativement associés à un ralentissement du déclin cognitif au cours d'une période de six ans et à un risque moindre de MA, mais l'association des deux tocophérols a semblé exercer un effet plus marqué.

Deux ERC ont été publiés sur la vitamine E et la MA. Dans le plus

récent des deux, la vitamine E (à raison de 2 000 UI/jour) n'a exercé aucun effet sur la progression de la MA chez des personnes qui avaient une atteinte cognitive légère⁸². Lors d'un essai antérieur, la même dose de vitamine E avait été significativement liée au paramètre mixte représenté par le temps écoulé avant le décès, l'institutionnalisation, l'incapacité de s'adonner aux activités de base de la vie courante ou la démence sévère chez des patients atteints de MA modérément grave, après ajustement⁸³. Les résultats du premier essai d'importance sur la prévention du déclin cognitif au moyen de suppléments de vitamine E (à raison de 600 UI/jour pendant environ quatre ans) viennent d'être publiés. Le

Les résultats d'études qui explorent le lien entre l'apport en antioxydants, alimentaires ou par voie de suppléments, et le déclin cognitif ou la démence présentent des similitudes convaincantes, quoique certaines discordances persistent⁶⁶⁻⁸⁰.

supplément n'a semblé donner lieu à aucune différence quant au rendement dans le temps pour ce qui est de l'indice cognitif global chez des femmes âgées jouissant d'une relative bonne santé⁸⁴. Récemment, les résultats de l'étude MAVIS (pour *Mineral And Vitamin Intervention Study*) n'ont fait état d'aucun effet bénéfique associé à la prise quotidienne de suppléments multivitaminiques et multi-minéraux pendant 12 mois sur la mémoire et le fonctionnement exécutif auprès de 910 personnes de plus de 65 ans vivant dans la communauté⁸⁵. Leurs bienfaits potentiels chez les personnes âgées (de 75 ans et plus) et chez les personnes exposées à un risque de carence nutritionnelle

Tableau 3

Nutrition et prévention du déclin cognitif : Données tirées d'études prospectives sur les antioxydants

Auteurs	Population	Résultats
Akbaraly et coll., 2007 ⁶⁶	1 389 sujets; âge 60 – 71 ans (<i>EVA Study</i>)	probabilité de déclin cognitif accru avec diminution du Se plasmatique dans le temps
Hu et coll., 2006 ⁶⁷	455 personnes âgées; âge ≥65 ans (<i>MacArthur Studies of Successful Aging</i>)	le RR de déclin cognitif ajusté selon le taux de β-carotène élevé a été de 0,11 (IC 95 % = 0,02 – 0,57) chez les participants qui présentaient au moins un allèle ApoE4 et de 0,89 (IC 95 % = 0,54 – 1,47) chez les sujets qui étaient ApoE4-négatifs
Maxwell et coll., 2005 ⁶⁸	894 sujets indemnes de signe de démence; âge ≥65 ans (<i>CHSA Study</i>)	les sujets faisant état de l'utilisation simultanée de vitamines E et C et/ou de multivitamines au départ étaient significativement moins susceptibles de présenter un déclin cognitif notable (RR ajusté = 0,51; IC 95 % = 0,29 – 0,90)
Morris et coll., 2005 ⁶⁹	1 041 personnes évaluées cliniquement pour analyse de la MA et 3 718 personnes, pour analyse des changements cognitifs; âge ≥65 ans (<i>CHAP Study</i>)	des apports plus importants en vitamine E (RR = 0,74 par 5 mg/j d'augmentation; IC 95 % = 0,62 – 0,88) et d'équivalents d'α-tocophérol (RR = 0,56 par 5 mg/j d'augmentation; IC 95 % = 0,32 – 0,98) ont été associés à une incidence moindre de MA
Zandi et coll., 2004 ⁷⁰	3 227 résidents âgés du comté; âge ≥65 ans (<i>The Cache County Study</i>)	l'utilisation de suppléments de vitamine E et C ensemble a été associée à une incidence moindre de MA (RR ajusté = 0,36; IC 95 % = 0,09 – 0,99)
Laurin et coll., 2004 ⁷¹	2 459 hommes nippono-américains; âge 71 - 93 ans (<i>Honolulu-Asia Aging Study</i>)	aucun lien n'a été établi entre les apports en β-carotène, flavonoïdes, vitamine E, vitamine C et le risque de démence ou de ses sous-types
Luchsinger et coll., 2003 ⁷²	980 sujets âgés initialement indemnes de démence; âge ≥65 ans (<i>WHICAP Study</i>)	l'apport en carotène et vitamine C ou vitamine E sous forme de suppléments ou de source alimentaire (autre que supplément) ou sous les deux formes, n'a pas été associé à une baisse du risque de MA
Gray et coll., 2003 ⁷³	2 082 sujets âgés initialement indemnes de démence; âge ≥65 ans (<i>Epidemiologic Studies of the Elderly</i>)	les utilisateurs courants d'antioxydants présentaient un risque de 29 % inférieur à l'égard du déclin cognitif (RR ajusté = 0,71; IC 95 % = 0,49 – 1,01)
Grodstein et coll., 2003 ⁷⁴	14 968 femmes; âge 70 – 79 ans (<i>Nurses' Health Study</i>)	les utilisateurs courants et de longue date de suppléments de vitamine E avec vitamine C ont obtenu des scores globaux meilleurs que les non-utilisateurs; on a noté une tendance à des scores moyens plus élevés proportionnels à la durée d'utilisation
Morris et coll., 2002 ⁷⁵	815 résidents indemnes de MA au départ; âge ≥65 ans (<i>CHAP Study</i>)	parmi les personnes ApoE-négatives, l'apport croissant en vitamine E provenant d'aliments a été associé à une baisse du risque de MA : les RR du quintile inférieur au quintile supérieur ont été de 1,00, 0,71 (IC 95 % = 0,24 – 2,07), de 0,62 (IC 95 % = 0,26 – 1,45), de 0,71 (IC 95 % = 0,27 – 1,88) et de 0,30 (IC 95 % = 0,10 – 0,92) (p pour tendance = 0,05)
Engelhart et coll., 2002 ⁷⁶	5 395 participants initialement indemnes de démence; âge ≥55 ans (<i>Rotterdam Study</i>)	un apport important en vitamine C et en vitamine E a été associé à un risque moindre de MA. (Les RR suivant l'augmentation de l'apport de 1 écart-type ont été de 0,82, IC 95 % = 0,68 – 0,99 et de 0,82, IC 95 % = 0,68 – 1,00, respectivement)
Morris et coll., 2002 ⁷⁷	2 889 personnes âgées vivant dans la communauté; âge ≥65 ans (<i>CHAP Study</i>)	on a noté une réduction de 36 % du taux de déclin chez les personnes du quintile supérieur quant à l'apport total en vitamine E (- 4,3 x 10 ⁻² US/an) comparativement aux sujets du quintile inférieur (-6,7 x 10 ⁻² US/an)
Masaki et coll., 2000 ⁷⁸	3 385 hommes; âge 71 – 93 ans (<i>Honolulu-Asia Aging Study</i>)	la prise de suppléments des deux vitamines a été associée à un risque faible de DV (RR = 0,12; IC 95 % = 0,02 – 0,88), mais non de MA
Commenges et coll., 2000 ⁷⁹	1 367 participants français; âge ≥65 ans (<i>Paquid Study</i>)	le RR ajusté selon l'âge pour la démence a été de 0,55 pour les deux tertiles supérieurs en regard des apports en flavonoïdes comparativement au tertile inférieur (IC 95 % = 0,34 – 0,90; p = 0,02)
Berr et coll., 2000 ⁸⁰	1 166 sujets au fonctionnement cognitif élevé; âge 60 – 70 ans (<i>EVA Study</i>)	les sujets ayant des taux faibles de Se étaient exposés à un risque accru de déclin cognitif (RR = 1,58; IC 95 % = 1,08 – 2,31)

Noter : MA : maladie d'Alzheimer; IC : intervalle de confiance; RR : risque relatif; Se : sélénium; US : unités standardisées

méritent toutefois d'être étudiés plus en profondeur. Finalement, un essai sur l'utilisation de la vitamine E et du sélénium en prévention de la MA est actuellement en cours auprès de 10 700 hommes de 62 ans et plus (étude PREADVISE).

Les résultats obtenus avec divers antioxydants relativement au déclin cognitif et à la démence permettent de mesurer l'importance d'équilibrer ces agents pour conférer une réelle protection à cet égard. Nous devons par contre utiliser ces données avec prudence avant de formuler des recommandations. Une récente méta-analyse⁸⁶ qui mesurait l'effet de suppléments d'antioxydants sur la mortalité dans le cadre d'essais de prévention randomisés primaires et secondaires a révélé qu'un traitement par β -carotène, vitamine A et vitamine E pouvait accroître la mortalité. Selon les auteurs, l'impact potentiel de la vitamine C et du sélénium sur la mortalité mérite d'être étudié davantage. Il faudra donc procéder à des ERC et à des études épidémiologiques approfondies pour déterminer quel type de protocole conviendra le mieux. Les résultats apparemment contradictoires générés par l'étude d'observation et l'ERC peuvent s'expliquer du fait que les doses utilisées lors des essais cliniques étaient beaucoup plus fortes que les doses les plus élevées fournies par un apport alimentaire normal, et se sont révélées associées avec le risque le plus faible de déclin cognitif dans le cadre des études d'observation. En outre, de nombreux essais sur les suppléments vitaminiques n'ont pas non plus tenu compte des taux vitaminiques de base des participants avant d'établir les critères d'admissibilité ou de procéder aux analyses consécutives aux essais.

Orientation des recherches à venir

Les opinions divergent quant à la capacité des régimes alimentaires mixtes, comme le régime méditerranéen, à réduire le risque de maladie cardiovasculaire, plusieurs formes de cancer et la mortalité globale^{87,88}. Le régime méditerranéen inclut de nombreux éléments généralement reconnus comme bénéfiques en regard du déclin cognitif et de la démence. Il se caractérise par un apport important en légumes, légumineuses, fruits et produits céréaliers, un apport important en acides gras insaturés (le plus souvent sous la forme d'huile d'olive), mais un apport faible en acides gras saturés, un apport modérément élevé en poisson, un apport de faible à modéré en produits laitiers, un apport faible en viandes et en volailles et une quantité constante mais modérée d'alcool, principalement sous forme de vin et généralement durant les repas. Un récent article a révélé qu'une fidélité accrue à un régime de type méditerranéen est associée à une réduction du risque de MA⁸⁹. Cette observation rappelle la nécessité de tenir compte des interactions entre micronutriments et macronutriments dans les recherches à venir. Les premières études prospectives portant sur la relation entre les groupes alimentaires et le déclin cognitif ou la démence sont résumées dans le Tableau 4⁹⁰⁻⁹⁴.

En conclusion, il est important de rappeler la nécessité de continuer de concevoir des études de durée adéquate sur des sujets dont l'alimentation est surveillée à un stade suffisamment précoce, ou du moins avant le déclenchement de la maladie ou du déclin cognitif. Il faut mettre au point des méta-analyses

et, sur la base de leurs résultats, planifier les études d'intervention qui s'imposent. Ces études doivent veiller au contrôle du plus grand nombre de facteurs de confusion possible. D'autres ERC s'attardant à certains types spécifiques de patients appartenant à des populations d'âge moyen et avancé pourraient se pencher sur l'effet des suppléments vitaminiques chez les participants selon qu'ils souffrent de carences vitaminiques ou que leurs taux de vitamines sont normaux ou élevés. Le milieu bénéficierait aussi énormément d'études portant sur l'analyse longitudinale de multiples tests de fonction cognitive effectués périodiquement et dans la durée. Ce ne sont pas les hypothèses intéressantes qui manquent pour appuyer la recherche sur les liens entre la nutrition et le déclin cognitif. Cette recherche qui identifiera le rôle de certains nutriments, aliments ou comportements alimentaires est une étape indispensable avant que nous ne puissions formuler des recommandations spécifiques. L'impact des facteurs sociaux et culturels standard reliés à nos habitudes alimentaires, comme les différences régionales, le statut social et le degré d'instruction devront, bien évidemment, entrer en ligne de compte. Il serait d'une grande utilité de pouvoir adapter les stratégies de communication et les conseils nutritionnels de manière à ce qu'ils influent efficacement sur les habitudes alimentaires et respectent les étapes du vieillissement.

Tableau 4

Nutrition et prévention du déclin cognitif : Données tirées d'études prospectives sur des groupes d'aliments et des modes d'alimentation

Auteurs	Population	Résultats
L Wengreen et coll., 2006 ⁹⁰	3 632 personnes âgées (Cache County Study on Memory, Health and Aging)	<ul style="list-style-type: none"> - les participants du quintile supérieur quant à l'apport en « fruits et légumes » ont obtenu des scores moyens de 0,94 point supérieurs aux scores des sujets du quintile inférieur ($p = 0,01$) - les participants qui consommaient > 1 portion de poisson par semaine présentaient des scores 3MS moyens de 0,81 supérieurs aux sujets qui ne consommaient pas de poisson ($p = 0,008$) - les participants qui consommaient beaucoup de « fruits et légumes » et de poisson présentaient des scores 3MS moyens de 1,50 supérieurs aux sujets qui en prenaient peu, particulièrement chez les non-porteurs de l'ApoE4
Raffaitin et coll., 2006 ⁹¹	8 085 sujets initialement indemnes de démence; âge ≥ 65 ans (3C Study)	<ul style="list-style-type: none"> - la consommation quotidienne de fruits et de légumes a été associée à un risque moindre de démence de toutes causes (RR = 0,70; IC 95 % = 0,52 - 0,94; $p = 0,02$) - la consommation de poisson (1 fois par semaine) a été associée à un risque moindre de démence, seulement chez les non-porteurs de l'ApoE4; (RR = 0,60; IC 95 % = 0,41 - 0,89; $p = 0,01$) - des modes de présentation similaires ont été observés quant au risque de MA
Morris et coll., 2006 ⁹²	3 718 participants; âge ≥ 65 ans (CHAP Study)	<ul style="list-style-type: none"> - comparativement au taux de déclin cognitif chez les personnes du quintile inférieur quant à l'apport en légumes, le taux pour les personnes du quatrième quintile a été plus lent de 0,019 US/an ($p = 0,01$) et de 0,018 US/an ($p = 0,02$) dans le cinquième quintile ($p = 0,02$)
Dai et coll., 2006 ⁹³	1 836 Nippo-Américains indemnes de démence; âge ≥ 65 ans (Kame Project)	<ul style="list-style-type: none"> - le RR en ce qui concerne la MA a été de 0,24 (IC 95 % = 0,09 - 0,61) pour les sujets qui buvaient des jus au moins trois fois par semaine vs ceux qui buvaient des jus moins d'une fois par semaine (p pour tendance < 0,01); le lien inverse a été plus prononcé parmi les porteurs de l'ApoE4
Scarmeas et coll., 2006 ⁹⁴	2 258 sujets indemnes de démence vivant dans la communauté; âge moyen $77,2 \pm 6,6$ ans (WHICAP Study)	<ul style="list-style-type: none"> - une bonne fidélité au régime méditerranéen a été associée à un risque moindre de MA (RR : 0,91; IC 95 %; 0,83 - 0,98 $p = 0,0015$)

Noter : MA : maladie d'Alzheimer; IC : intervalle de confiance; RR : risque relatif ; US : unités standardisées

Références :

- Solfrizzi V, D'Introno A, Colacicco AM et coll. Dietary fatty acids intake: possible role in cognitive decline and dementia. *Exp Gerontol* 2005; 40: 257-270.
- Schaefer EJ, Bongard V, Beiser A et coll. Plasma phosphatidylcholine docosahexaenoic acid content and risk of dementia and Alzheimer's disease. The Framingham Heart Study. *Arch Neurol* 2006; 63: 1545-1550.
- Laitinen MH, Ngandu T, Rovio S, Helkala EL, Uusitalo U, Viitonen M et coll. Fat intake at midlife and risk of dementia and Alzheimer's disease: a population-based study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006; 22: 99-107.
- Morris MC, Evans DA, Tangney CC et coll. Dietary copper and high saturated and trans fat intakes associated with cognitive decline. *Arch Neurol* 2006; 63: 1085-1088.
- Solfrizzi V, Colacicco AM, D'Introno A et coll. Dietary fatty acids intakes and rate of mild cognitive impairment. The Italian Longitudinal Study on Aging. *Exp Gerontol* 2006; 41: 6: 619-627.
- Solfrizzi V, Colacicco AM, D'Introno A et coll. Dietary intake of unsaturated fatty acids and age-related cognitive decline: a 8.5 years follow-up of the Italian Longitudinal Study on Aging. *Neurobiol Aging* 2006; 27: 1694-1704.
- Morris MC, Evans DA, Tangney CC, Bienias JL, Wilson RS. Fish consumption and cognitive decline with age in a large community study. *Arch Neurol* 2005c; 62: 1849-1853.
- Morris MC, Evans DA, Bienias JL, Tangney CC, Wilson RS. Dietary fat intake and 6-year cognitive change in an older biracial community population. *Neurology* 2004; 62: 1573-1579.
- Heude B, Ducimetiere P, Berr C. Cognitive decline and fatty acid composition of erythrocyte membranes. The EVA Study. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 803-808.
- Morris MC, Evans DA, Bienias JL, Tangney CC, Bennett DA, Aggarwal N et coll. Dietary fats and the risk of incident Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 2003; 60: 194-200.
- Morris MC, Evans DA, Bienias JL, Tangney CC, Bennett DA, Wilson RS et coll. Consumption of fish and n-3 fatty acids and risk of incident Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2003; 60: 940-946.
- Luchsinger JA, Min-Xing T, Shea S, Mayeux R. Caloric intake and the risk of Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2002; 59: 1258-1263.
- Engelhart MJ, Geerlings MI, Ruitenberg A, van Swieten JC, Hoffmann A, Witteman JC et coll. Diet and risk of dementia: Does fat matter? *Neurology* 2002; 59: 1915-1921.
- Barberger-Gateau P, Letenneur L, Deschamps V, Peres K, Dartigues JF, Renaud S. Fish, meat, and risk of dementia: cohort study. *BMJ* 2002; 325: 932-933.
- Kalmijn S, Feskens EJ, Launer LJ, Kromhout D. Polyunsaturated fatty acids, antioxidants, and cognitive function in very old men. *Am J Epidemiol* 1997; 145: 33-41.
- Kalmijn S, Launer LJ, Ott A, Witteman JC, Hofman A, Breteler MM. Dietary fat intake and the risk of incident dementia in the Rotterdam Study. *Ann Neurol* 1997; 42: 776-782.
- Sparks DL, Schreurs BG. Trace amounts of copper in water induce beta-amyloid plaques and learning deficits in rabbit model of Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 11065-11069.
- Barberger-Gateau P, Jutand MA, Letenneur L, Larrieu S, Tavernier B, Berr C. Correlates of regular fish consumption in French elderly community dwellers: data from the Three-City Study. *Eur J Clin Nutr* 2005; 59: 817-825.
- Van de Rest O, Geleijnse JM, Kok FJ et coll. The efficacy of omega-3 fatty acids in maintaining optimal mental health in elderly people: a double-blind placebo-controlled trial. *J Nutr Health Aging* 2006; 10: 209 (Résumé).
- Yurko-Mauro K, Nelson EB, Secker D, Sano M. Memory improvement with docosahexaenoic acid Study (MIDAS). *J Nutr Health Aging* 2006; 10: 209 (Résumé).
- Alan DD, Clemens F, Elbourne D et coll. A randomised controlled trial investigating the effect of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation on cognitive and retinal function in cognitively healthy older people: the Older People and n-3 Long-chain polyunsaturated fatty acids (OPAL) Study protocol [ISRCTN72331636].

- Nutr J* 2006; 5: 20.
22. Freund-Levi Y, Eriksdotter-Jönhagen M, Cederholm T et coll. Omega-3 fatty acid treatment in 174 patients with mild to moderate Alzheimer's disease: OmegaAD Study. *Arch Neurol* 2006; 63: 1402-1408.
 23. Freund-Levi Y, Basun H, Cederholm T et coll. Omega-3 supplementation in mild to moderate Alzheimer's disease: effects on neuropsychiatric symptoms. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007; 21 juin (cyberdiffusion avant publication).
 24. Kuo HK, Sorond FA, Chen JH, Hashmi A, Milberg WP, Lipsitz LA. The role of homocysteine in multisystem age-related problems: a systematic review. *J Gerontol Med Sci* 2005; 60 A, 9: 1190-1201.
 25. Morris MC, Schneider JA, Tangney CC. Thoughts on B-vitamins and dementia. *J Alzheimers Dis* 2006; 9: 429-433.
 26. Schneider JA, Tangney CC, Morris MC. Folic acid and fonction cognitive in older persons. *Expert Opin Drug Saf* 2006; 5: 511-522.
 27. Reynolds E. Vitamin B12, folic acid, and the nervous system. *Lancet Neurol* 2006; 5: 949-960.
 28. Sachdev PS. Homocysteine and brain atrophy. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005; 29: 1152-1161.
 29. Troen A, Rosenberg I. Homocysteine and cognitive function. *Semin Vasc Med* 2005; 5: 209-214.
 30. Luchsinger JA, Tang MX, Miller J, Green R, Mehta PD, Mayeux R. Relation of plasma homocysteine to plasma amyloids-beta. *Neurochem Res* 2006; 27 déc. Cyberdiffusion avant publication.
 31. Carmel R. Current concepts in cobalamin deficiency. *Annu Rev Med* 2000; 51: 357-375.
 32. Stabler SP. B12 and nutrition. In: Banerjee R éd., *Chemistry and Biochemistry of B12*. New York, John Wiley & Sons, 2000.
 33. Shane B. Folate chemistry and metabolism. In: Baily LB éd., *Folate in Health and Disease*, Marcel Dekker, New York, 1995; 1-22.
 34. Wagner C. Biochemical role of folate in cellular metabolism. In: Baily LB éd., *Folate in Health and Disease*. Marcel Dekker, New York, 1995: 23-42.
 35. Lipton SA, Kim WK, Choi YB et coll. Neurotoxicity associated with dual actions of homocysteine at the N-methyl-D-aspartate receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 5923-5928.
 36. Kruman II, Culmsee C, Chan SL et coll. Homocysteine elicits a DNA damage response in neurons that promotes apoptosis and hypersensitivity to excitotoxicity. *J Neurosci* 2000; 20: 6920-6926.
 37. Kruman II, Kumaravel TS, Lohani A et coll. Folic acid deficiency and homocysteine impair DNA repair in hippocampal neurons and sensitize them to amyloid toxicity in experimental models of Alzheimer's disease. *J Neurosci* 2002; 22: 1752-1762.
 38. Ho PI, Ashline D, Dhitavat S et coll. Folate deprivation induces neurodegeneration: roles of oxidative stress and increased homocysteine. *Neurobiol Dis* 2003; 14: 32-42.
 39. Fusco A, Seminara L, Cavallaro RA, D'Anselmi F, Scarpa S. S-adenosylmethionine/homocysteine cycle alterations modify DNA methylation status with consequent deregulation of PS1 and BACE and beta-amyloid production. *Mol Cell Neurosci* 2005; 28: 195-204.
 40. Pacheco-Quinto J, Rodriguez de Turco EB, Derosa S et coll. Hyperhomocysteinemic Alzheimer's mouse model of amyloidosis shows increased brain amyloid beta peptide levels. *Neurobiol Dis* 2006; 22:651-656.
 41. Luchsinger JA, Tang MX, Miller J, Green R, Mayeux R. Relation of higher folate intake to lower risk of Alzheimer's disease in the elderly. *Arch Neurol* 2007; 64: 86-92.
 42. Morris MC, Evans DA, Schneider JA, Tangney CC, Bienias JL, Aggarwal NT. Dietary folate and vitamins B12 and B6 not associated with incident Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2006; 9: 435-443.
 43. Kado D, Karlamangla AS, Huang MH et coll. Homocysteine versus the vitamins folate, B6, and B12 as predictors of cognitive function and decline in older high-functioning adults: MacArthur Studies of Successful Aging. *Am J Med* 2005; 118: 161-167.
 44. Morris MC, Evans DA, Bienias JL et coll. Dietary folate and vitamin B12 intake and cognitive decline among community-dwelling older persons. *Arch Neurol* 2005; 62: 641-645.
 45. Corrada MM, Kawas CH, Hallfrisch J, Muller D, Brookmeyer R. Reduced risk of Alzheimer's disease with high folate intake: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Alzheimers Dement* 2005; 11-18.
 46. Mooijaart SP, Gussekloo J, Frolich M et coll. Homocysteine, vitamin B-12, and folic acid and the risk of cognitive decline in old age: the Leiden 85-Plus Study. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 866-871.
 47. Tucker KL, Qiao N, Scott T, Rosenberg I, Spiro A III. High homocysteine and low B vitamins predict cognitive decline in aging men: the Veterans Affairs Normative Aging Study. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 627-635.
 48. Ravaglia G, Forti P, Maioli F et coll. Homocysteine and folate as risk factors for dementia and Alzheimer's disease. *Am J Clin Nutr* 2005; 82:636-643.
 49. Luchsinger JA, Tang MX, Shea S, Miller J, Green R, Mayeux R. Plasma homocysteine levels and risk of Alzheimer disease. *Neurology* 2004;62: 1972-1976.
 50. Teunissen CE, Blom AH, van Boxtel MP J et coll. Homocysteine: a marker for cognitive performance? A longitudinal follow-up Study. *J Nutr Health Aging* 2003; 7: 153-159.
 51. Seshadri S, Beiser A, Selhub J, Jacques PF et coll. Plasma homocysteine as a risk factor dementia and Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2002; 346: 476-483.
 52. Wang HX, Wahlin A, Basun H, Fastbom J, Winblad B, Fratiglioni L. Vitamin B(12) and folate in relation to the development of Alzheimer's disease. *Neurology* 2001; 56: 1188-1194.
 53. Bryan J, Calvaresi E, Hughes D. Short-term folate, vitamin B-12 or vitamin B-6 supplementation slightly affects memory performance but not mood in women of various ages. *J Nutr* 2002; 132:1345-1356.
 54. Fioravanti M, Ferrario E, Massaia M, Cappa G, Rivolta G, Grossi E et coll. Low folate levels in the cognitive decline of elderly patients and efficacy of folate as a treatment for improving memory deficits. *Arch Gerontol Geriatr* 1997; 26: 1-13.
 55. Sommer BR, Hoff AL, Costa M. Folic acid supplementation in dementia: a preliminary report. Proceedings of the 11th Annual Meeting of the American Association for Geriatric Psychiatry 1998; du 8 au 11 mars, San Diego 1998.
 56. Clarke R, Harrison G, Richards S, Viti Trial Collaborative Group. Effect of vitamins and aspirin on markers of platelet activation, oxidative stress and homocysteine in people at high risk of dementia. *J Intern Med* 2003; 254:67-75.
 57. Malouf R, Grimley Evans. Vitamin B6 for fonction cognitive (revue). *The Cochrane Library* 2006; Numéro 3.
 58. Malouf R, Grimley Evans J, Aroosa Sastre A. Folic acid with or without vitamin B12 for fonction cognitive and dementia (revue). *The Cochrane Library* 2005; Numéro 3.
 59. Eussen SJ, de Groot LC, Joosten LW et coll. Effect of oral vitamin B12 with or without folic acid on cognitive function in older people with mild vitamin B12 deficiency: a randomized, placebo, controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 361-370.
 60. McMahon JA, Green TJ, Skeaff CM, Knight RC, Mann JI, Williams SM. A controlled trial of homocysteine lowering and cognitive performance. *N Eng J Med* 2006; 354: 2764-2772.
 61. Durga J, van Boxtel MPJ, Schouten EG et coll. Effect of 3-year folic acid supplementation on cognitive function in older adults. A randomised, double blind, controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 208-216.
 62. Floyd RA, Hensley K. Oxidative stress in brain aging. Implications for therapeutics of neurodegenerative diseases. *Neurobiol Aging* 2002;23: 795-807.
 63. Perry G, Nunomura A, Hirai K et coll. Is oxidative damage the fundamental pathogenic mechanism of Alzheimer's disease and other neurodegenerative diseases? *Free Radic Biol Med* 2002; 33:1475-1479.
 64. Hidalgo C, Carrasco MA, Munoz P, Nunez MT. A role of reactive oxygen/nitrogen species and iron on neuronal synaptic plasticity. *Antioxid Redox Signal* 2007; 1 (cyberdiffusion avant publication).
 65. Luchsinger JA, Mayeux R. Dietary factors and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2004; 3: 579-587.
 66. Akbaraly T, Hininger-Favier I, Carrière I, Arnaud J, Gourlet V, Roussel AM, Berr C. Plasma selenium over time and cognitive decline in the elderly. *Epidemiology* 2007; 18: 52-58.
 67. Hu P, Bretsky P, Crimmins EM, Guralnik JM, Reuben DB, Seeman TE. Association between serum beta-carotene levels and decline of cognitive function in high-functioning older persons with or without apolipoprotein E4 alleles: MacArthur Studies of Successful Aging. *J Gerontol Med Sci* 2006; 61A, 6: 616-620.
 68. Maxwell CJ, Hicks MS, Hogan DB, Basran J, Eby EM. Supplemental use of antioxidant vitamins and subsequent risk of cognitive decline and dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2005; 20: 45-51.
 69. Morris MC, Evans DA, Tangney CC, Bienias JL, Wilson RS, Aggarwal NT et coll. Relation of the tocopherol forms to incident Alzheimer disease and to cognitive change. *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 508-514.
 70. Zandi PP, Anthony JC, Khachaturian AS, Stone SV, Gustafson D, Tschanz JT et coll. Reduced risk of Alzheimer disease in users of antioxidant vitamin supplements: the Cache County Study. *Arch Neurol* 2004; 61: 82-88.
 71. Laurin D, Masaki KH, Foley DJ, White LR, Launer LJ. Midlife dietary intake of antioxidants and risk of late-life incident dementia. The Honolulu-Asia Aging Study. *Am J Epidemiol* 2004; 159: 959-967.
 72. Luchsinger JA, Tang MX, Shea S, Mayeux R. Antioxidant vitamin intake and risk of Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 2003; 60: 203-208.
 73. Gray SL, Hanlon JT, Landerman LR, Artz M, Schmadher KE, Fillenbaum GG. Is antioxidant use protective of cognitive function in the community-dwelling elderly? *Am J Geriatr Pharmacother* 2003; 1: 3-10.
 74. Grodstein F, Chen J, Willett WC. High-dose antioxidant supplements and cognitive function in community-dwelling elderly women. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 975-984.
 75. Morris MC, Evans DA, Bienias JL, Tangney CC, Bennett DA, Aggarwal N et coll. Dietary intake of antioxidant nutrients and the risk of incident Alzheimer's disease in a biracial community study. *JAMA* 2002; 287:3230-3237.
 76. Engelhart MJ, Geerlings MI, Ruitenberg A, van Swieten JC, Hofman A, Witteman JC et coll. Dietary intake of antioxidants and risk of Alzheimer disease. *JAMA* 2002; 287: 3223-3229.
 77. Morris MC, Evans DA, Bienias JL, Tangney CC, Wilson RS. Vitamin E and cognitive decline. *Arch Neurol* 2002; 59: 1125-1132.
 78. Masaki KH, Losonczy KG, Ismirlian G et coll. Association of vitamin E and C supplement use with cognitive function and dementia in elderly men. *Neurology* 2000; 54: 1265-1272.
 79. Commenges D, Scotet V, Renaud S, Jacqmin-Gadda H, Barberger-Gateau P, Dartigues JF. Intake of flavonoids and risk of dementia. *Eur J Epidemiol* 2000; 16: 357-363.
 80. Berr C, Balansard B, Arnaud J, Roussel AM, Alperovitch A. Cognitive decline is associated with systemic oxidative stress: the EVA Study. Etude du Vieillessement Artériel. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48: 1285-1291.
 81. Akbaraly T, Faure H, Gourlet V, Favier A, Berr C. Plasma carotenoid levels and cognitive performances in an elderly population. (Sous presse.)
 82. Petersen RC, Thomas RG, Grundman M, Bennett D, Doody R, Ferris S et coll. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N Engl J Med* 2005; 352: 2379-2388.
 83. Sano M, Ernesto C, Thomas RG, Klauber MR, Schafer K, Grundman M et coll. A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *N Engl J Med* 1997; 336: 1216-1222.
 84. Kang JH, Cook N, Manson J, Buring JE, Grodstein F. A randomised trial of vitamin E supplementation and cognitive function in women. *Arch Int Med* 2006; 166: 2462-2468.
 85. McNeill G, Avenell A, Campbell MK et coll. Effect of multivitamin and multimineral supplementation on cognitive function in men and women aged 65 years and over: a randomised clinical controlled trial. *Nutrition Journal* 2007; 1-5.
 86. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention. *JAMA* 2007; 297: 842-856.
 87. Knoop KTB, de Groot L, Kromhout D et coll. Mediterranean diet, lifestyle factors, and 10-year mortality in elderly European men and women. *JAMA* 2004; 292: 1433-1439.
 88. Knoop KTB, de Groot L, Alberti-Fidanza A, Kromhout D, van Staveren WA. Comparison of three different dietary scores in relation to 10-year mortality in elderly European subjects: the HALE project. *Eur J Clin Nutr* 2006; 60: 746-755.
 89. Scarmeas N, Stern Y, Tang MX, Mayeux R, Luchsinger JA. Mediterranean diet and risk for Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2006; 59:912-921.
 90. Wengreen H, Munger R, Zandi P et coll. Prospective Study of fruit, vegetable and fish in dementia and cognitive function in the Cache County Study on memory, health and aging. *J Nutr Health Aging* 2006; 10: 209 (Résumé).
 91. Raffaitin C, Letenneur L, Dartigues JF, Alperovitch A, Barberger-Gateau P. Consommation d'aliments riches en antioxydants ou en acides gras et risque de démence chez les sujets de la cohorte des 3 Cités. 6èmes Journées Francophones de Nutrition, Nice, France, 29 nov-1er déc 2006. *Nutrition Clinique et Métabolisme* 2006; 20 suppl.2: S94 (Résumé).
 92. Morris MC, Evans DA, Tangney CC, Bienias JL, Wilson RS. Associations of vegetable and fruit consumption with age-related cognitive change. *Neurology* 2006; 67: 1370-1376.
 93. Dai Q, Borenstein AR, Wu Y, Jackson JC, Larson EB. Fruit and vegetable juices and Alzheimer's disease: the Kame project. *Am J Med* 2006; 119: 751-759.
 94. Kang JH, Ascherio A, Grodstein F. Fruit and vegetable consumption and cognitive decline in aging women. *Ann Neurol* 2005; 57: 713-720.