

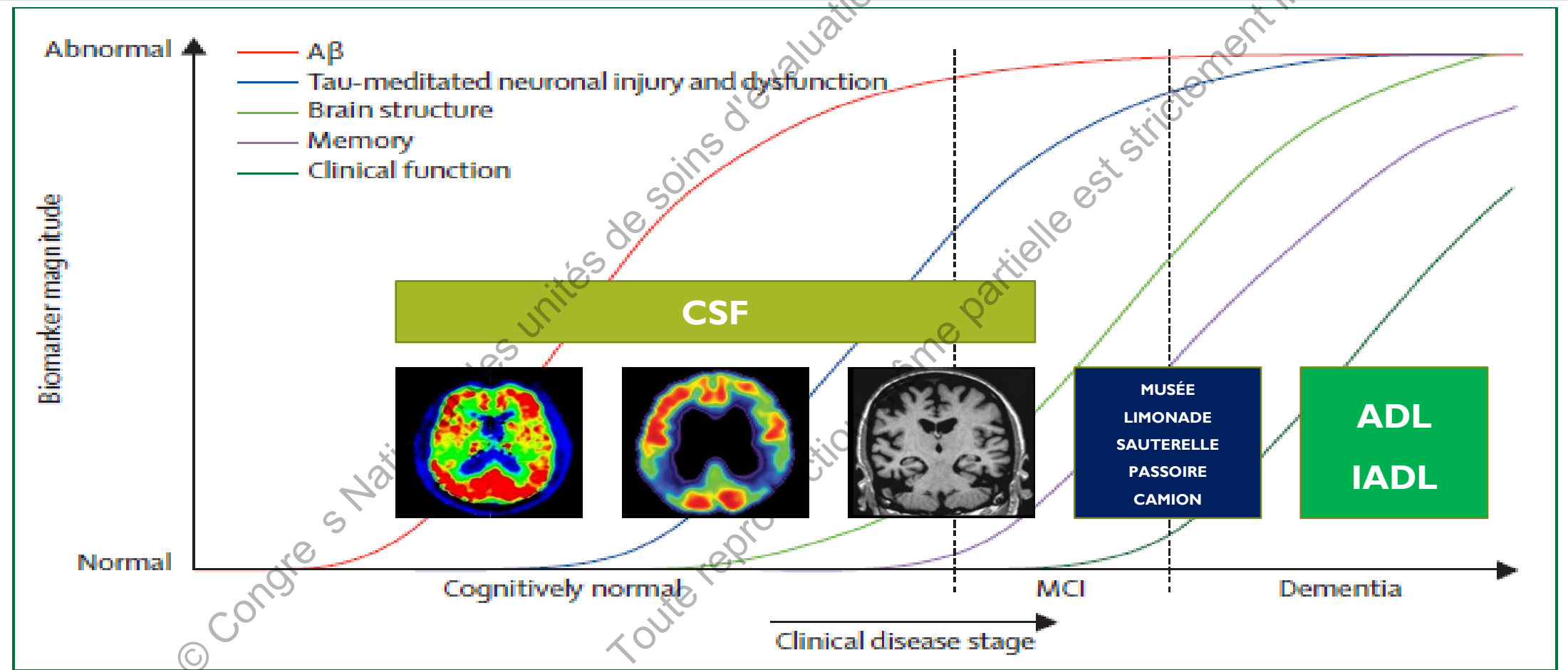
# NUTRITION ET PRÉVENTION DU DÉCLIN COGNITIF

Sophie Guyonnet, MCU-PH

Gérontopôle, CHU Toulouse ; Inserm I027

# Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade

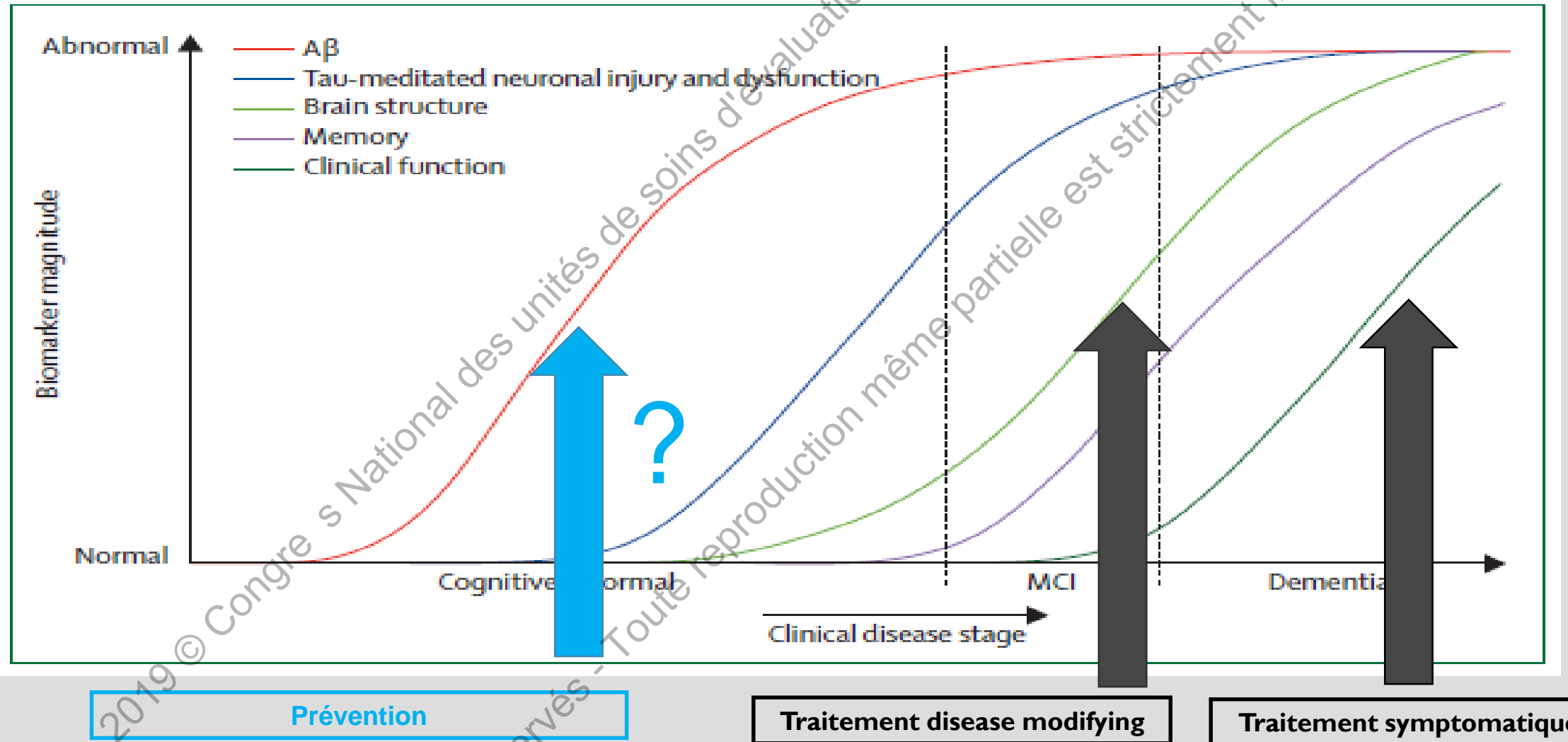
Clifford R Jack Jr, David S Knopman, William J Jagust, Leslie M Shaw, Paul S Aisen, Michael W Weiner, Ronald C Petersen, John Q Trojanowski



2019 © Congrès Nationaux des unités de soins d'évaluation et prise en charge des unités de soins d'évaluation et prise en charge  
Tous droits réservés - Toute reproduction ou utilisation sans autorisation est strictement interdite

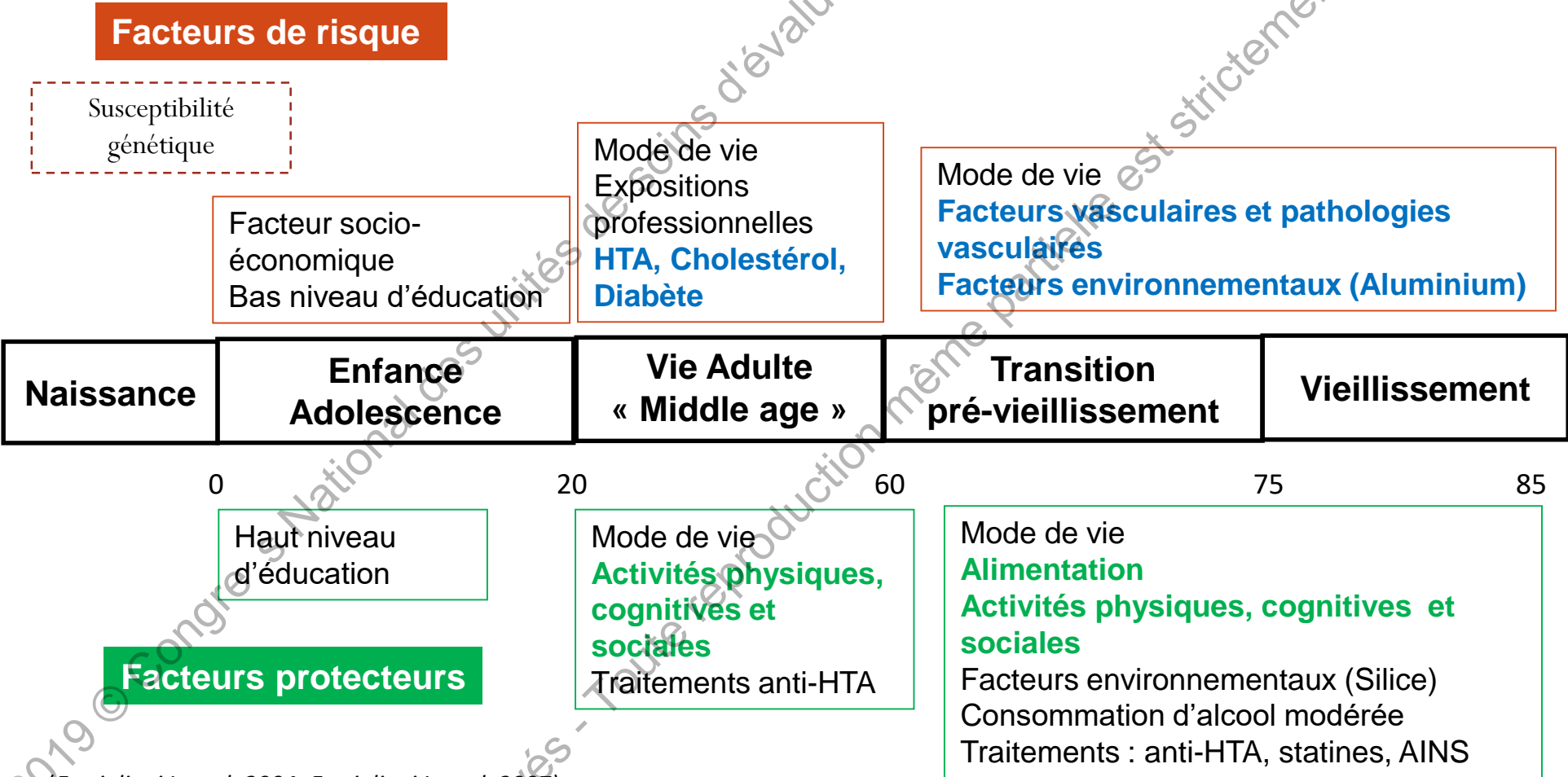
# Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade

Clifford R Jack Jr, David S Knopman, William J Jagust, Leslie M Shaw, Paul S Aisen, Michael W Weiner, Ronald C Petersen, John Q Trojanowski



# FACTEURS DE RISQUE DE MA ET PRÉVENTION

L'identification des facteurs de risque et protecteurs ouvre des perspectives pour la prévention



(Fratiglioni L et al, 2004; Fratiglioni L et al, 2007)

RÔLE DES FACTEURS  
NUTRITIONNELS DANS LA  
SURVENUE DU DÉCLIN COGNITIF  
ET DE LA MA

- 👉 **Indice de Masse Corporelle (IMC) & poids**
- 👉 **Micronutriments & Macronutriments:**  
Antioxydants / Vit. B / **Acides gras oméga-3**
- 👉 **Régime méditerranéen**
- 👉 **Activité physique**

## Relation complexe entre l'IMC, la perte de poids et le risque de déclin cognitif /MA

- A l'âge adulte, il existe une association forte entre l'obésité et l'altération des fonctions cognitives
  - Obésité = facteur prédisposant (causes vasculaires, facteurs sécrétés par le tissu adipeux, inflammation chronique)
- L'avance en âge, associée aux conséquences métaboliques de l'obésité, notamment le diabète de type 2, sont des facteurs de risque de déclin cognitif et de démence
- Amaigrissement = signe précoce de MA ?

### Le paradoxe de l'obésité

*(Beyer et al, Front Aging Neurosci 2019; Pegueroles J et al, Oncotarget 2018; Giudici KV et al, Nutrients 2019; Noh HM et al, Medicine 2019; Dye L et al, Proc Nutr Soc 2017; Tortelli R et al, J Alzheimer Dis 2017)*

## La perte de poids : un facteur de risque de MA ?

### Hypothèse :

La perte de poids est associée à un déficit en micronutriments (vit B, omega-3, antioxydants) responsable du déclin ?

## Premiers signes cliniques de la maladie

## Un fois le diagnostic posé, la perte de poids : un facteur d'aggravation

### Causes possibles de la perte de poids :

- Conséquence du déclin cognitif (perte de l'autonomie pour les courses, la préparation des repas)
- L'altération de l'olfaction
- L'atrophie de l'hypothalamus (région CA1) impliquée dans le contrôle de la faim et de la satiété (maintien de l'énergie homéostasique)
- L'altération du système de régulation des dépenses énergétiques commandé par l'interaction leptine / l'hypothalamus (les sujets avec une MA et un IMC bas présentent des concentrations basses de leptine)
- La dérégulation de l'activité et de la sensibilité à la leptine et à d'autres peptides régulant l'appétit (anorexia of aging)
- L'apparition des troubles du comportement alimentaire
- L'apparition des troubles du comportement
- Les traitements anti-cholinestérasiques
- .....



Published in final edited form as:

*J Am Geriatr Soc.* 2017 March ; 65(3): 511–519. doi:10.1111/jgs.14552.

## Weight trajectory over 20 years and likelihood of mild cognitive impairment or dementia among older women

Erin S. LeBlanc, MD, MPH<sup>1</sup>, Joanne H. Rizzo, MPA<sup>1</sup>, Kathryn L. Pedula, MS<sup>1</sup>, Kristine Yaffe, MD<sup>2</sup>, Kristine E. Ensrud, MD<sup>3</sup>, Jane Cauley, DrPH<sup>4</sup>, Peggy M. Cawthon, PhD<sup>5</sup>, Steven Cummings, MD<sup>5</sup>, and Teresa A. Hillier, MD, MS<sup>1,6</sup> for the Study of Osteoporotic Fractures (SOF) Research Group

**1289 femmes âgées de 68 à 88 ans  
(cohorte SOF) suivies 20 ans**

**A 20 ans, 514 cas de MCI/démence ont été diagnostiqués**

**Les femmes qui ont présenté la perte de poids la plus importante avaient un risque significativement plus élevé de développer un MCI ou une démence**

**Une perte de poids de 0,5 kg/an était associée à une augmentation du risque de MCI/démence de 17%**



RESEARCH ARTICLE

## Weight loss from 20 years of age is associated with cognitive impairment in middle-aged and elderly individuals

Kaori Kitamura<sup>1</sup>, Yumi Watanabe<sup>1</sup>, Kazutoshi Nakamura<sup>1\*</sup>, Akemi Takahashi<sup>2</sup>, Ribeka Takachi<sup>1,3</sup>, Rieko Oshiki<sup>2</sup>, Ryosaku Kobayashi<sup>4</sup>, Toshiko Saito<sup>5</sup>, Shoichiro Tsugane<sup>6</sup>, Ayako Sasaki<sup>7</sup>

**1814 sujets âgés de 44 à 79 ans  
(cohorte Murakami) suivies 20 ans**

**A 20 ans, 6,2% présentent un déclin cognitif**

**Le risque de déclin cognitif est significativement plus élevé chez les sujets qui ont présenté une perte de poids de plus de 4kg ou entre 0 et 4 kg en 20 ans comparé à ceux qui ont pris entre 4 et 7 kg**

# Rôle de l'IMC dans les stades précliniques de la MA: un IMC bas est associé à une charge amyloïde cérébrale plus importante



*J Alzheimers Dis.* 2016 Jun 18;53(3):1097-105. doi: 10.3233/JAD-150987.

## Lower Late-Life Body-Mass Index is Associated with Higher Cortical Amyloid Burden in Clinically Normal Elderly.

Hsu DC<sup>1,2,3</sup>, Mormino EC<sup>4</sup>, Schultz AP<sup>4</sup>, Amarioglio RE<sup>4,2</sup>, Donovan NJ<sup>1,2,5</sup>, Rentz DM<sup>4,2,5</sup>, Johnson KA<sup>4,6,2</sup>, Sperling RA<sup>4,2</sup>, Marshall GA<sup>4,2</sup>, Harvard Aging Brain Study.

### Author information

#### Abstract

**BACKGROUND:** Lower body-mass index (BMI) in late life has been associated with an increased risk of dementia, and weight loss has been associated with more rapid decline in Alzheimer's disease (AD) dementia.

**OBJECTIVE:** To explore the association between BMI and cortical amyloid burden in clinically normal (CN) elderly at risk for AD dementia.

**METHODS:** Cross-sectional analyses were completed using baseline data from the Harvard Aging Brain Study, consisting of 280 community-dwelling CN older adults aged 62-90. Assessments included medical histories and physical exam, Pittsburgh compound B (PiB) positron emission tomography (PET) amyloid imaging, and apolipoprotein E  $\epsilon$ 4 (APOE4) genotyping. For the primary analysis, a general linear regression model was used to evaluate the association of BMI with PiB retention. Covariates included age, sex, years of education, and APOE4 carrier status. Secondary analyses were performed for BMI subdivisions (normal, overweight, obese), APOE4 carriers, and BMI $\times$ APOE4 interaction.

**RESULTS:** In the primary analysis, greater PiB retention was associated with lower BMI ( $\beta = -0.14$ ,  $p=0.02$ ). In the secondary analyses, APOE4 carrier status ( $\beta=-0.27$ ,  $p=0.02$ ) and normal BMI ( $\beta=-0.25$ ,  $p=0.01$ ), as opposed to overweight or obese BMI, were associated with greater PiB retention. The BMI $\times$ APOE4 interaction was also significant ( $\beta=-0.14$ ,  $p=0.04$ ).

**CONCLUSIONS:** This finding offers new insight into the role of BMI at the preclinical stage of AD, wherein lower BMI late in life is associated with greater cortical amyloid burden. Future studies are needed to elucidate the mechanism behind this association, especially in those with lower BMI who are APOE4 carriers.

<b>IMC</b>	<b>Micro-Nutriments</b>	<b>Macro-Nutriments</b>	<b>Régime Méditerranéen</b>	<b>Activité Physique</b>
------------	-------------------------	-------------------------	-----------------------------	--------------------------

**Antioxydants**  
(vit C, vit E, flavonoïdes, caroténoïdes, Zn, Se)

**Vitamines du groupe B**  
(B6, B9, 12)



2019 © Congrès Nutritionnelles unités de soins d'évaluation et prise en charge  
réservés - Toute reproduction même partielle est strictement interdite

IMC	Micro-Nutriments	Macro-Nutriments	Régime Méditerranéen	Activité Physique
-----	------------------	------------------	----------------------	-------------------



Neurotoxicité

**HOMOCYSTEINE**

**Folates  
Vit B12**

**Vit B6**

**Methionine**

**Cysteine**

Une carence en Vit B est associée à une hyperhomocystéinémie.

Autres facteurs nutritionnels impliqués ?  
*(Farina N et al, Exp Gerontol 2017)*

2019 © Centre National des unités de recherche et prise en charge  
Toute reproduction partielle est strictement interdite



## Effect of Vitamin B Supplementation on Cognitive Function in the Elderly: A Systematic Review and Meta-Analysis.

Ford AH<sup>1</sup>, Almeida OP<sup>2</sup>.

### Author information

- 1 Western Australian Centre for Health and Ageing, Medical School (M577), University of Western Australia, 35 Stirling Highway, Perth, WA, 6009, Australia. andrew.ford@uwa.edu.au.
- 2 Western Australian Centre for Health and Ageing, Medical School (M577), University of Western Australia, 35 Stirling Highway, Perth, WA, 6009, Australia.

### Abstract

**BACKGROUND:** Vitamin B deficiency and elevated total plasma homocysteine have been associated with cognitive impairment and dementia in later life, although it is unknown if treatment with these vitamins improves cognitive outcomes.

**OBJECTIVES:** The objectives of this study were to examine the efficacy of treatment with vitamin B<sub>12</sub>, vitamin B<sub>6</sub>, or folic acid in slowing cognitive decline amongst older adults with and without cognitive impairment.

**METHODS:** We summarized findings from previous systematic reviews of clinical trials and performed a new systematic review and meta-analysis of 31 English-language, randomized placebo-controlled trials of B-vitamin supplementation of individuals with and without existing cognitive impairment.

**RESULTS:** Previous reviews have generally reported no effect of B vitamins on cognitive function in older adults with or without cognitive impairment at study entry, although these vitamins effectively lowered total plasma homocysteine levels in participants. Ten randomized placebo-controlled trials of 1925 participants with pre-existing cognitive impairment and 21 trials of 15,104 participants without cognitive impairment have been completed to date but these generally confirmed findings from previous reviews with the exception of two trials that showed a modest but clinically uncertain benefit for vitamins in people with elevated plasma homocysteine. B-vitamin supplementation did not show an improvement in Mini-Mental State Examination scores for individuals with (mean difference 0.16, 95% confidence interval - 0.18 to 0.51) and without (mean difference 0.04, 95% confidence interval - 0.10 to 0.18) cognitive impairment compared to placebo.

**CONCLUSIONS:** Raised total plasma homocysteine is associated with an increased risk of cognitive impairment and dementia, although available evidence from randomized controlled trials shows no obvious cognitive benefit of lowering homocysteine using B vitamins. Existing trials vary greatly in the type of supplementation, population sampled, study quality, and duration of treatment, thereby making it difficult to draw firm conclusions from existing data. Findings should therefore be viewed in the context of the limitations of the available data and the lack of evidence of effect should not necessarily be interpreted as evidence of no effect.





Age and Ageing 2017; **46**: 773–779  
doi: 10.1093/ageing/afx018  
Published electronically 23 February 2017

© The Author 2017. Published by Oxford University Press on behalf of the British Geriatrics Society.  
All rights reserved. For permissions, please email: journals.permissions@oup.com

# Lower risk of incident dementia among Chinese older adults having three servings of vegetables and two servings of fruits a day

ALLEN T. C. LEE<sup>1</sup>, MARCUS RICHARDS<sup>2</sup>, WAI C. CHAN<sup>3</sup>, HELEN F. K. CHIU<sup>1</sup>, RUBY S. Y. LEE<sup>4</sup>, LINDA C. W. LAM<sup>1</sup>

**17 700 sujets âgés  
suivis durant 6 ans**

**Consommer des fruits 2 fois /jour et  
des légumes 3 fois/jour réduirait le risque de démence**

## Key points

- Consuming at least two servings of fruits a day might independently lower risk of dementia.
- The risk appeared to be even lower in those who consumed at least three servings of vegetables and two servings of fruits a day.
- The importance of eating both vegetables and fruits daily for dementia prevention should be emphasised in the older populations.

<b>IMC</b>	<b>Micro-Nutriments</b>	<b>Macro-Nutriments</b>	<b>Régime Méditerranéen</b>	<b>Activité Physique</b>
------------	-------------------------	-------------------------	-----------------------------	--------------------------

**Antioxydants**  
(vit C, vit E, flavonoïdes, caroténoïdes, Zn, Se)

**Vitamines du groupe B**  
(B6, B9, 12)

**Oméga 3**  
(DHA+++)



2019 © Congrès National des unités de soins d'évaluation et prise en charge  
réservés - Toute reproduction même partielle est strictement interdite

# Les Acides Gras (AG) : une histoire de famille

**SATURES**

Acide saturé = pas de double liaison / acide palmitique



Acide mono-insaturés



Acide poly-insaturés



**INSATURES**

Mono-insaturés

Poly-insaturés

Omega-9

Omega-3

Omega-6

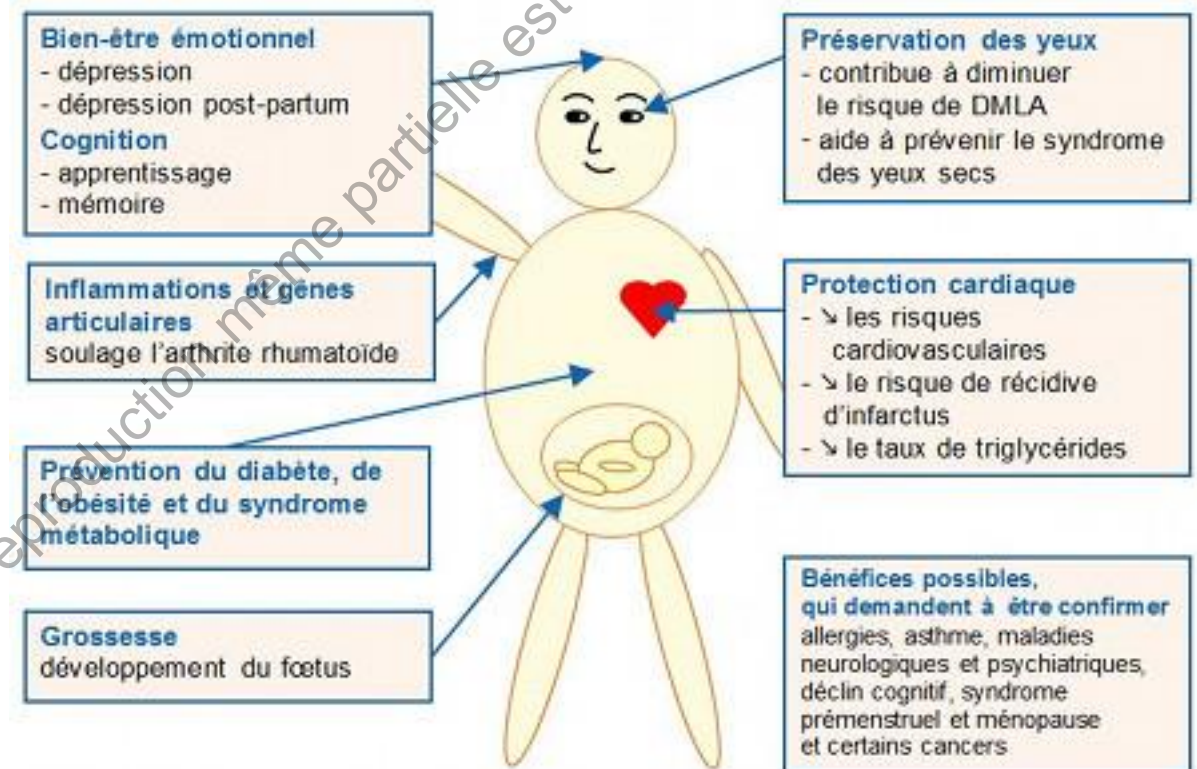
© 2019 - Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est strictement interdite



# Les Acides Gras (AG) Omega-3

- **Une famille d'acides gras polyinsaturés essentiels**

- Acide alpha-linolénique (ALA; 18:3)
  - AG indispensable apporté par l'alimentation, précurseur de l'EPA et du DHA
- Acide EicosaPentAénoïque (EPA; 20:5)
- Acide DocosaHexAénoïque (DHA; 22:6)



# Les Acides Gras (AG) Omega-3

- **Référence Nutritionnelle pour la Population (RNP ANSES 2011)**

- ALA, 1% AET soit 2,2 g pour un adulte qui consomme 2000 kcal/jour
- EPA = 250 mg/jour
- DHA = 250 mg/jour
- Dose maximale journalière EPA+DHA = jusqu'à 5 g /jour (Autorité Européenne de Sécurité des Aliments (EFSA) 2012)

	Besoins physiologiques*	ANC 2010	Syndrome métabolique, diabète, obésité	Pathologies cardiovasculaires	Cancer du sein et du colon**	Pathologies neuro-psychiatriques	Autres pathologies : DMLA***
<b>ALA</b>	0,8 % <sup>a</sup>	1 % <sup>a</sup>	0,8 % <sup>a</sup>	1 % <sup>a</sup>	0,8 % <sup>a</sup>	0,8 % <sup>a</sup>	0,8 % <sup>a</sup>
<b>EPA</b>	-	250 mg					
<b>DHA</b>	250 mg	250 mg	500 mg	500-750 mg	500 mg	≥ 200-300 mg	500 mg

\* correspond pour les AG à un apport nécessaire pour éviter tout syndrome de déficit alimentaire en AG indispensables.

Ces recommandations assurent un bon fonctionnement de l'ensemble de l'organisme et notamment le développement et le fonctionnement cérébral

\*\* parmi les cancers étudiés, seules les études relatives aux cancers du sein et du côlon permettent d'établir des recommandations

\*\*\* parmi les maladies étudiées, seules les études relatives à la DMLA (dégénérescence maculaire liée à l'âge) permettent d'établir des recommandations

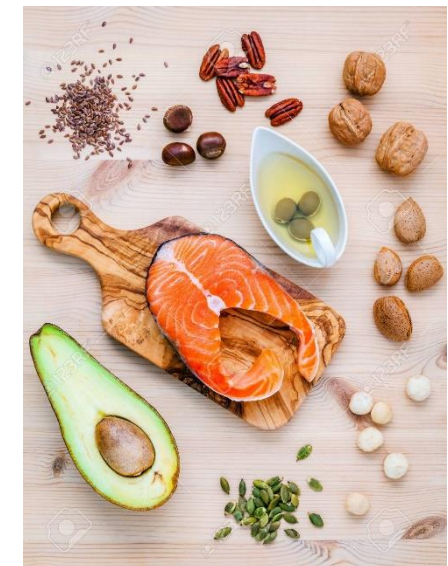
<sup>a</sup> Exprimé en pourcentage de l'apport énergétique sans alcool

- **Source ALA principalement végétale**

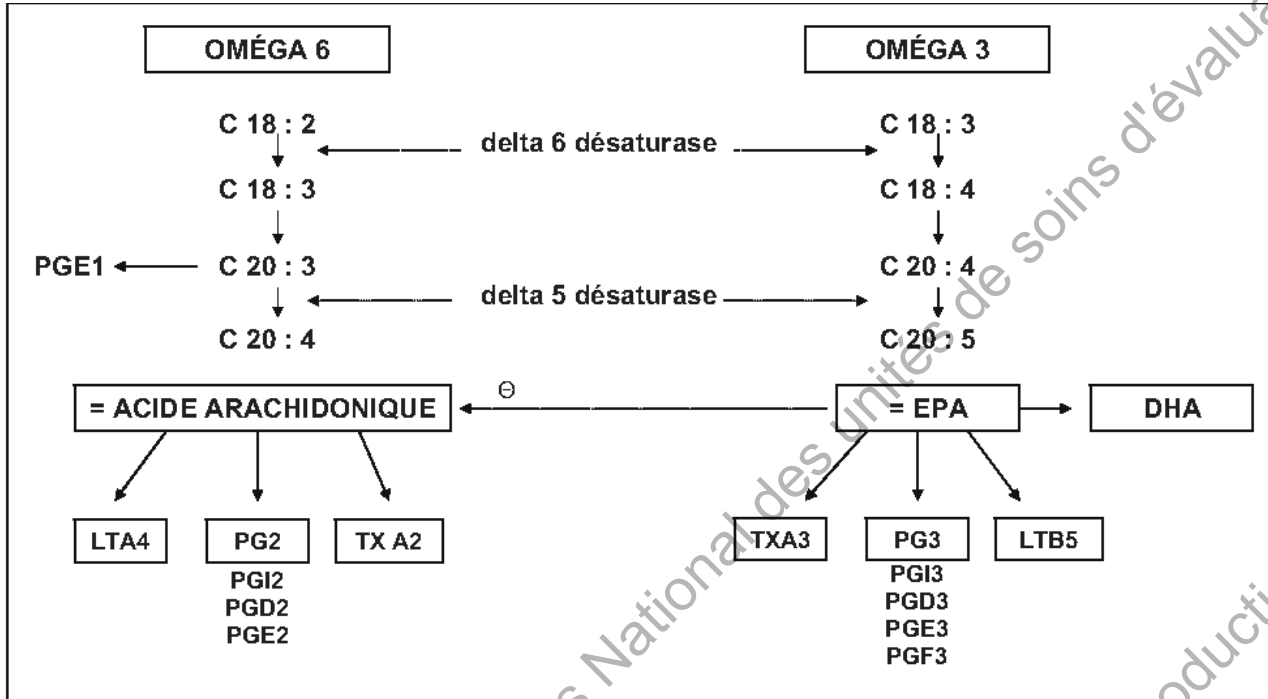
- Huiles végétales (lin, colza), graines (lin, chia, chanvre), noix, légumes verts (mâche, chou, laitue)

- **Source EPA + DHA**

- poissons gras (saumon, thon, maquereau, sardines, hareng)

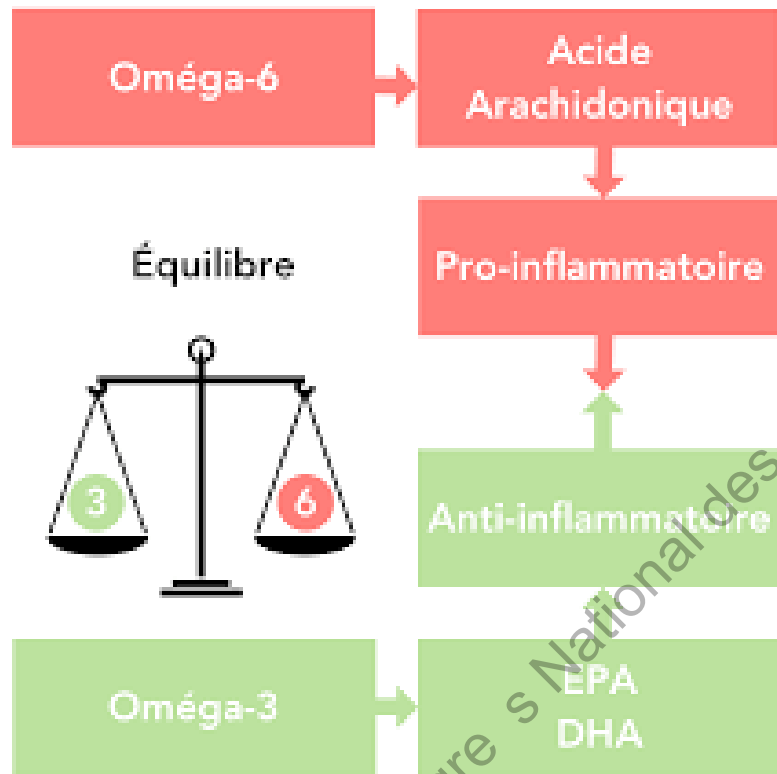


# Métabolisme des AG Omega-3 – Déséquilibre omega-6/omega-3

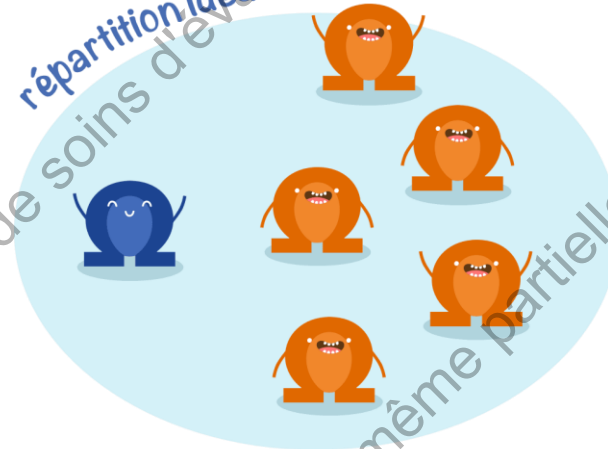


- Taux de conversion de l'ALA en EPA entre 8 et 20%
- Taux de conversion de l'ALA en DHA entre 0,05 et 4% (<1% dans la majorité des études)
- Compétition entre les deux voies métaboliques omega-6 et omega-3
- Une alimentation trop riche en oméga-6 peut réduire de 40 à 50% le taux de conversion
- Autres facteurs influençant le taux de conversion: âge, sexe

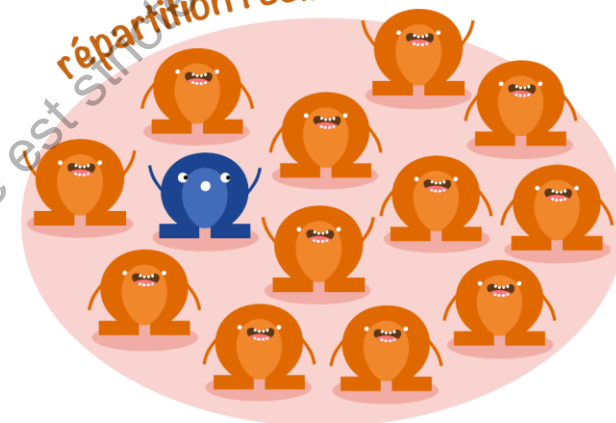
# Métabolisme des AG Omega-3 – Déséquilibre omega-6/omega-3



*répartition idéale ...*



*répartition réelle !*



Oméga-3

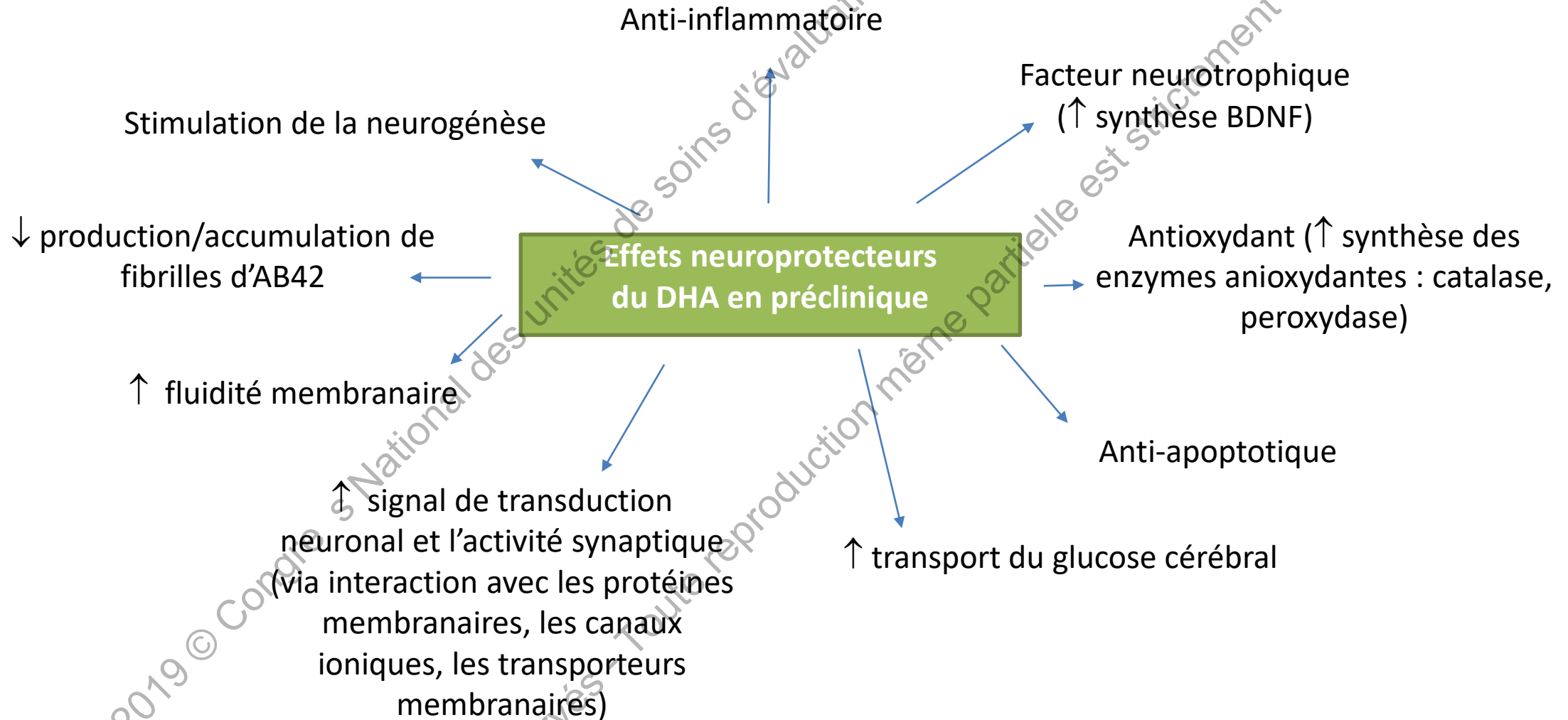


Oméga-6

- Ratio omega-6/omega-3 « idéal » 5/1 (ce qui représente environ 10 g/j d'omega-6 et 2 g/j d'omega-3)
- Dans les pays occidentaux 11/1

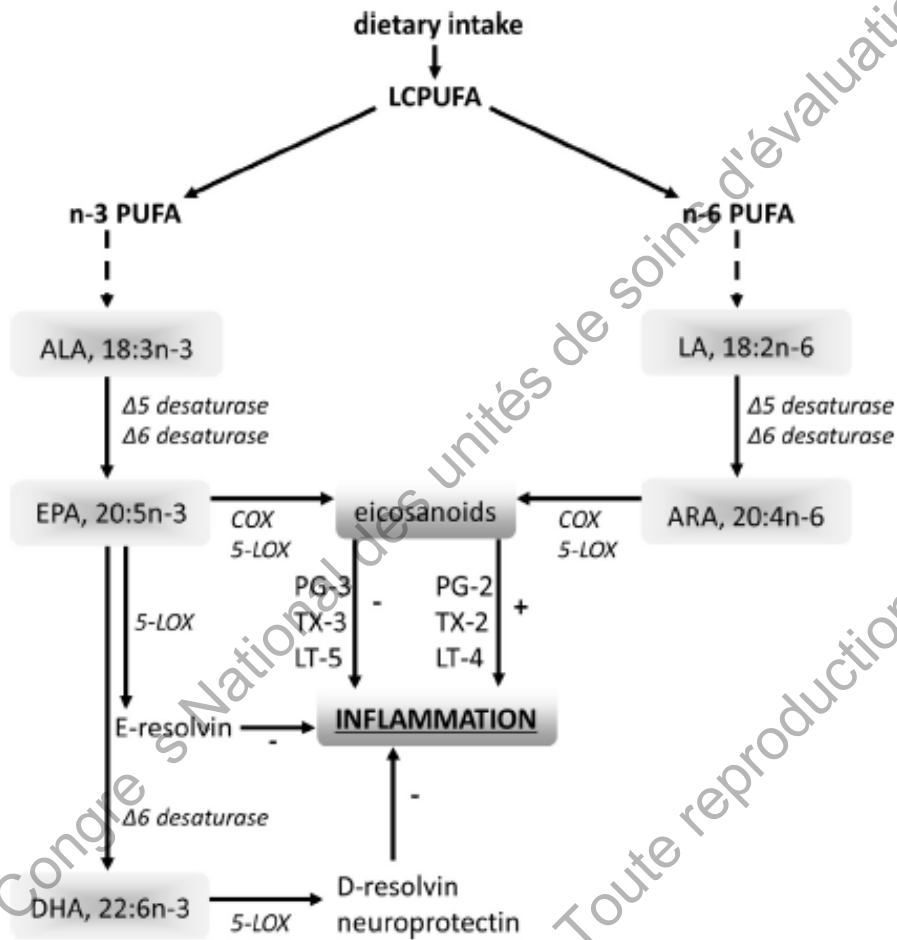
Omega-3 et prévention du déclin cognitif et de la maladie d'Alzheimer:

## Hypothèses biologiques



Omega-3 et prévention du déclin cognitif et de la maladie d'Alzheimer:

# Hypothèses biologiques



## Implication des AG omega-3 dans l'inflammation

(Janssen, Kiliaan, Progress in Lipid Research 2014)



Omega-3 et prévention du déclin cognitif et de la maladie d'Alzheimer:

## Evidence épidémiologique

- **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)*
- **Dans les études transversales**
  - Des concentrations basses de DHA érythrocytaires sont associées à une atrophie cérébrale et une hyperintensité de la substance blanche plus importantes *(Tan, Neurology 2012)*
  - Des niveaux bas de DHA érythrocytaires sont associés à de faibles performances aux tests évaluant la mémoire visuelle, les fonctions exécutives et le raisonnement *(Tan, Neurology 2012)*
  - Des apports élevés d'acides gras oméga-3 sont associées à une plus faible charge amyloïde (TEP-PIB) dans les régions habituellement affectées dans le cadre de la MA *(Mosconi, BMJ Open 2014)*
- **Dans les études prospectives**
  - Des concentrations plasmatiques élevées d'acides gras omega-3 sont associées à une diminution du déclin pour les fonctions exécutives à 4 ans *(Bowman, Aging Neuroscience 2013)*
  - Des concentrations élevées de DHA + EPA érythrocytaires sont associées à un volume cérébral total et hippocampique plus élevés à 8 ans *(Pottala, Neurology 2014)*
  - Des apports alimentaires élevés d'acides gras omega-3 sont associés à des concentrations plasmatiques d'A  $\beta$  42 plus basses *(Gu, Neurology 2012)*
  - Des concentrations plasmatiques et erythrocytaires basses d'omega-3 sont associées à un déclin accéléré des et da

Omega-3 et prévention du déclin cognitif et de la maladie d'Alzheimer:

## Résultats des essais randomisés chez les PA en bonne santé

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
Dangour 2010	200 mg/d EPA + 500 mg/d DHA	877	24 mo	No significant differences between groups
Nilsson 2012	1500 mg EPA + 1500 mg DHA	75	2,5 mo	<b>Better performance in the Working Memory Test compared with placebo (p&lt;0.05)</b>
Stough 2012	252 mg/d DHA + 60 mg/d EPA	74	3 mo	No significant effects on cognitive function
Konagai 2013	Krill oil (193 mg EPA + 92 mg DHA) or sardine oil (491 mg EPA + 251 mg DHA)	45	3 mo	<b>Significant greater changes in KO et SO group in oxyhemoglobin concentrations in channel 10 (dorsolateral prefrontal cortex) in response to performance of the Working Memory test compared to the Medium Chain Triglycerides group</b>
Witte 2013	880 mg/d DHA + 1320/d mg EPA	65	6,5 mo	<b>Enhanced executive functions by 26%</b> <b>Significant increases in regional GM volume compared with placebo</b>
Tokuda 2015	300 mg/d DHA + 100 mg/d EPA + 120 mg/d ARA	115	1 mo	<b>Changes in electroencephalograph latency were significantly positive in relation to placebo group (+ 13.6 msec) and the LCPUFA group (-1.8 msec) after supplementation</b>
Pase 2015	480 mg/d EPA + 480 mg/d DHA	160	4 mo	No effect of treatment on any of the primary cognitive endpoints

(Revue systématique 2010 - 2017, Marti Del Moral et al. Nutr Hosp 2019)



Omega-3 et prévention du déclin cognitif et de la MA:

## Résultats des essais randomisés chez des sujets présentant une plainte de la mémoire

Studies	Intervention (vs Placebo)	N	Duration	Results on cognitive performance
<b>Subjective cognitive impairment/complaints</b>				
Yurko Mauro 2010	900 mg/d DHA (étude MIDAS)	485	6 mo	<b>Improved immediate and delayed verbal recognition memory scores (p&lt;0.02)</b>
Jackson 2016	896 mg/d DHA + 128 mg/d EPA	84	6 mo	No effect of treatment on either cerebral hemodynamics or cognitive function
Boespflug 2016	1600 mg/d EPA + 800 mg/d DHA	21	6 mo	<b>Improvement in working memory performance and BOLD signal in the posterior cingulate cortex during greater working memory load</b>
McNamara 2017	1600 mg/d EPA + 800 mg/d DHA (EPA+DHA vs blueberry)	76	6 mo	<b>Reduced cognitive symptoms in everyday activities in the Fish oil group as measured by the dysexecutive test. No effect for motor speed, working memory, learning and retention, lexical access</b>

(Revue systématique, Marti Del Moral et al. Nutr Hosp 2019)

Omega-3 et prévention du déclin cognitif et de la MA:

# Résultats des essais randomisés chez des sujets présentant un MCI

Studies	Intervention (vs Placebo)	N	Duration	Results on cognitive performance
<b>MCI</b>				
Lee 2013	1300 mg/d DHA + 450 mg/d EPA	36	12 mo	The Fish Oil group showed significant improvement in short-term and working memory ( $p < 0.0001$ ), immediate verbal memory ( $p < 0.05$ ) and delayed recall capability ( $p < 0.05$ )
Phillips 2015	600 mg/d EPA + 625 mg/d DHA	76	4 mo	No effect on cognition
Zhang 2017	2000 mg/d DHA	240	12 mo	Significant enhancement in the Full-Scale Intelligent Quotient ( $p=0.039$ ), Information ( $p=0.000$ ), and Digit Span ( $p=0.000$ ) between DHA-treated vs placebo group. Total hippocampus volume in DHA group increased by 4% while decreased by 0.19% in the placebo group. Global cerebral volume showed a greater increase in the intervention group (+ 0.29%) compared to the control group (+0.12%)
Bo 2017	480 mg /d DHA + 720 mg/d EPA	86	6 mo	Improved total Basic Cognitive Aptitude Test scores, perceptual speed, space imagery efficiency and working memory

(Revue systématique, Marti Del Moral et al. Nutr Hosp 2019)

2019 © Congrès National des unités de soins d'évaluation et prise en charge  
 réservés - Toute reproduction ou réimpression est strictement interdite

# Omega-3 et prévention du déclin cognitif et de la MA:

## Résultats des essais randomisés

Am J Clin Nutr. 2018 May 1;107(5):754-762. doi: 10.1093/ajcn/nqx077.

### An 18-mo randomized, double-blind, placebo-controlled trial of DHA-rich fish oil to prevent age-related cognitive decline in cognitively normal older adults.

Danthiir V<sup>1,2</sup>, Hosking DE<sup>1,2</sup>, Nettelbeck T<sup>2</sup>, Vincent AD<sup>3</sup>, Wilson C<sup>1,2</sup>, O'Callaghan N<sup>1</sup>, Calvaresi E<sup>1</sup>, Clifton P<sup>1</sup>, Wittert GA<sup>3</sup>.

#### Author information

- 1 Commonwealth Scientific and Industrial Research Organisation, Nutrition and Health.
- 2 School of Psychology.
- 3 School of Medicine, University of Adelaide, Adelaide, Australia.

#### Abstract

**BACKGROUND:** Fish oil trials in cognitively healthy older adults have yielded inconsistent results. Supplementation may differentially affect the domains that underpin cognitive performance, and effects may differ across sex or genotype.

**OBJECTIVE:** The aim of this study was to test whether docosahexaenoic acid (DHA)-rich fish oil slows 18-mo cognitive decline in cognitively healthy elders.

**DESIGN:** In a double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group trial, cognitively healthy Australian community-dwelling adults (aged 65-90 y) consumed either 1720 mg DHA and 600 mg eicosapentaenoic acid or low-polyphenolic olive oil daily, as capsules, for 18 mo. Groups were allocated by permuted-block randomization and stratified by age. Cognitive assessment was conducted at baseline and then every 6 mo. Primary analyses tested the difference between groups in the rate of 18-mo cognitive change via latent growth curve models on any of the following: reasoning, working memory, short-term memory, retrieval fluency, and cognitive speed-related constructs. Treatment interactions with sex and APOE-ε4 were tested. Secondary outcomes were self-reported changes in well-being and everyday functioning, blood pressure, biomarkers of n-3 (ω-3) long-chain polyunsaturated fatty acids (LC PUFAs), lipids, glucose metabolism, inflammation, oxidative stress, DNA damage, and Mini-Mental State Examination.

**RESULTS:** A total of 403 people were randomly assigned. Data from those who completed baseline were analyzed (n = 390; intervention n = 194, control n = 196). Daily supplementation with 2.3 g DHA-rich fish oil for 18 mo did not maintain or improve cognitive performance. A small negative main effect was found on psychomotor speed (intervention = -0.02, 95% CI: -0.04 to 0.00; d = 0.24, P = 0.03). Treatment effects differed according to sex on retrieval fluency and some speed-based domains, including psychomotor speed, and according to APOE-ε4 carrier status on reaction time and reasoning. For secondary outcomes, treatment was associated with increased perceived cognitive mistakes (d = 0.24; P = 0.003), increased oxidative stress, and expected changes in fatty acid metabolism.

**CONCLUSIONS:** Findings do not support supplementing older adults with fish oil to prevent cognitive decline. Treatment interactions with sex and APOE-ε4 carrier status warrant further investigation. This trial was registered at the Australia and New Zealand Clinical Trials Register (ANZCTR) as ACTRN12607000278437.

The American Journal of  
**CLINICAL NUTRITION**

A Publication of the American Society for Nutrition



MAY 2018 • VOLUME 107 • NUMBER 5 <http://ajcn.nutrition.org/> ISSN 0002-9165

EDITORIALS	
Evidence of acculturation's impact on dietary quality among non-Hispanic blacks. <i>ISA Beydoun et al</i>	679
See corresponding article on page 695.	
Another strategy to help counter the effects of low gravity? <i>J. Frazzetta</i>	681
See corresponding article on page 694.	
ORIGINAL RESEARCH COMMUNICATIONS	
<b>Nutritional status, dietary intake, and body composition</b>	
Effect of dietary fat intake and genetics on fat taste sensitivity: a randomised controlled trial. <i>A. Godefron et al</i>	683
Diet quality among US-born and foreign-born non-Hispanic blacks. <i>NIHANS 2002-2010 data. AJM Brown et al</i>	695
See corresponding editorial on page 679.	
<b>Carbohydrate metabolism and diabetes</b>	
Effects of caloric and noncaloric sweeteners on microbiological metrics, gastrointestinal hormone secretion and appetite-related sensations in healthy subjects. <i>AC Meyer-Gerspach et al</i>	707
<b>Growth, development, and pediatrics</b>	
Early nutrition and signs of metabolic syndrome at 8 y of age in children born very preterm. <i>LH Dillman et al</i>	717
High-dose vitamin D <sub>3</sub> in the treatment of severe acute respiratory infection: a multicenter double-blind randomized controlled trial. <i>J. Galvani et al</i>	725
<b>Nutritional support</b>	
Catheter-related bloodstream infections in patients with intensive care receiving home parenteral support: risks related to a catheter-savvy strategy. <i>S. Tibell et al</i>	743
<b>Ageing</b>	
An 18-mo randomized, double-blind, placebo-controlled trial of DHA-rich fish oil to prevent age-related cognitive decline in cognitively normal older adults. <i>D Danthiir et al</i>	754
Medication diet and risk of frailty syndrome among women with type 2 diabetes. <i>E Lopez-Garcia et al</i>	763
Prospective association between added sugars and frailty in older adults. <i>M. L'Abbate et al</i>	772
<b>Nutritional epidemiology and public health</b>	
Adverse effects on thyroid of Chinese children exposed to long-term iodine excess: optimal and safe tolerable upper intake levels of iodine for 7- to 14-year children. <i>YC Chen et al</i>	780
Vitamin A and D intake in pregnancy, infant supplementation, and asthma development: the Norwegian Mother and Child Cohort. <i>CG Thorpe et al</i>	789
Calcium, magnesium, and whole-milk intakes and high-aggressive prostate cancer in the North Carolina-Louisiana Prostate Cancer Project (NCPL). <i>SE Black et al</i>	799
<b>International nutrition</b>	
A dynamic model for predicting growth in zinc-deficient stunted infants given supplemental zinc. <i>AE Westaby et al</i>	808
<b>Gene-nutrient interactions</b>	
An evidence-based approach to globally assess the genotype-dependent effect of the STYPR long nucleotide polymorphism rs1801133 on blood homocysteine: a systematic review and meta-analysis. <i>M. Liu et al</i>	817
Joint effects of fatty acid desaturase 1 polymorphisms and dietary polyunsaturated fatty acid intake on circulating fatty acid profiles. <i>J. Aune et al</i>	826
<b>Bone metabolism</b>	
Dietary acid load and bone turnover during long-duration spaceflight and bed rest. <i>BP Dawson et al</i>	834
See corresponding editorial on page 681.	
LETTERS TO THE EDITOR	
Glycemic response and the glycemic index of foods: more evidence to be seen on the second-meal effect of proteins. <i>F. Briganti et al</i>	845
Reply to Briganti F et al. <i>H. Meng et al</i>	848
Methodologic weaknesses notwithstanding, can a study examining the association between potatoes (or really any food or nutrient) and "all-cause mortality" truly tell us anything meaningful? <i>MS Black</i>	847
Response to: Fried potato consumption is associated with elevated mortality: an 8-y longitudinal cohort study. <i>C Parks</i>	849
Reply to MS Black and C Parks. <i>N. Veronese et al</i>	849
FROM THE AMERICAN SOCIETY FOR NUTRITION	
Consider of Events	851

Omega-3 et prévention du déclin cognitif et de la maladie d'Alzheimer:

## Données des essais randomisés

- **Les données expérimentales sont concordantes**
- **Les données épidémiologiques sont concordantes**
- **Mais les résultats des études randomisés restent divergents (design et méthodologie des études différentes)**
- **Les difficultés:**
  - **Identifier les sous-groupes de sujets répondeurs :**
    - Sujets carencés ? Quid du statut en ApoE ? Quid des interactions avec d'autres micronutriments ?
  - **Définir la « bonne durée » de l'intervention**
  - **Définir la « bonne dose »**
  - **Procédures pré-analytiques et analytiques utilisées pour le dosage**

# Omega-3 et prévention du déclin cognitif et de la maladie d'Alzheimer:

## Données des essais randomisés

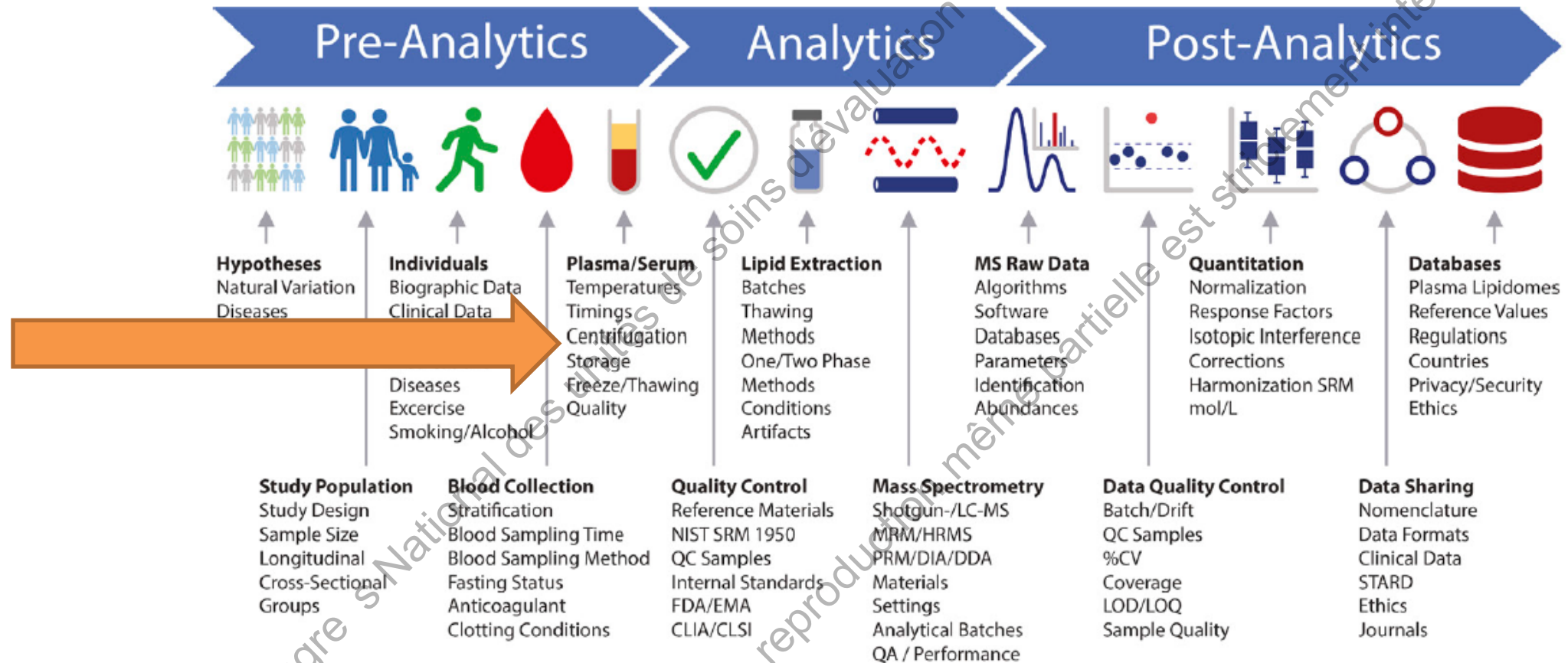


Fig. 2. Human plasma lipidomics workflow. The major steps covered in this position paper are indicated together with important biographic parameters, sample preprocessing and analytical aspects, QC measures, and guidelines that should be considered and/or reported with quantitative plasma lipidomics datasets. HRMS, high-resolution MS.

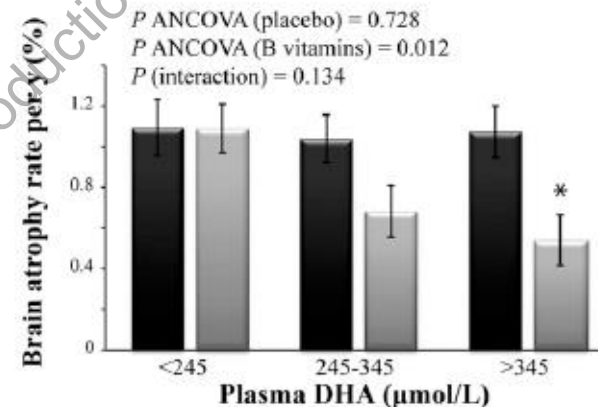
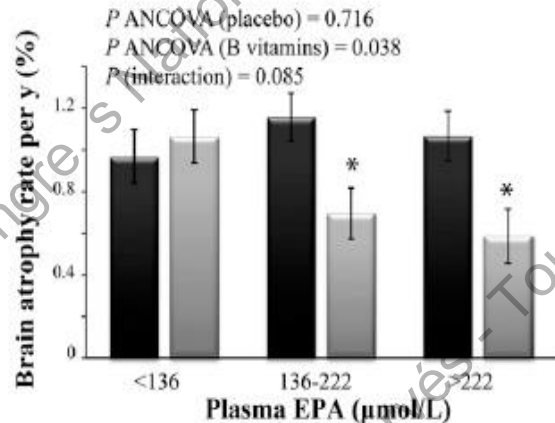
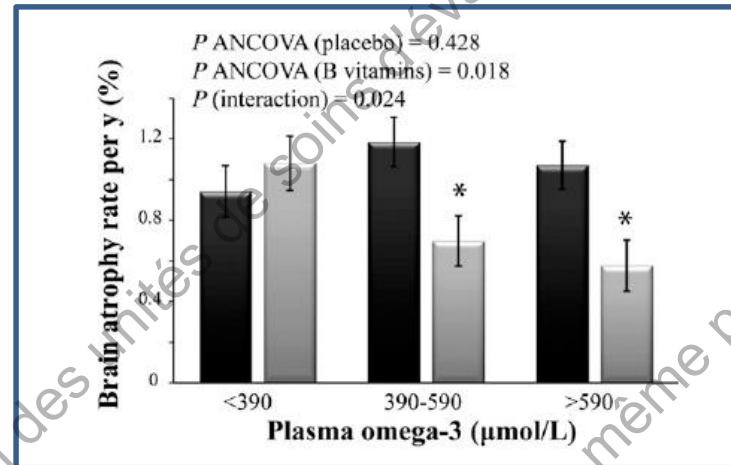




# Omega-3 et prévention du déclin cognitif et de la maladie d'Alzheimer:

## Hypothèses biologiques

- Interaction significative entre vitamines B et acides gras omega-3 sur le niveau d'atrophie cérébrale  
(Jerneren, Am J Clin Nutr 2015)



2019 © Congrès National des Unités de Soins d'Évaluation et prise en charge  
Toute reproduction même partielle est strictement interdite

Omega-3 et prévention du déclin cognitif et de la maladie d'Alzheimer:

## Hypothèses biologiques

### Homocysteine Status Modifies the Treatment Effect of Omega-3 Fatty Acids on Cognition in a Randomized Clinical Trial in Mild to Moderate Alzheimer's Disease: The OmegAD Study

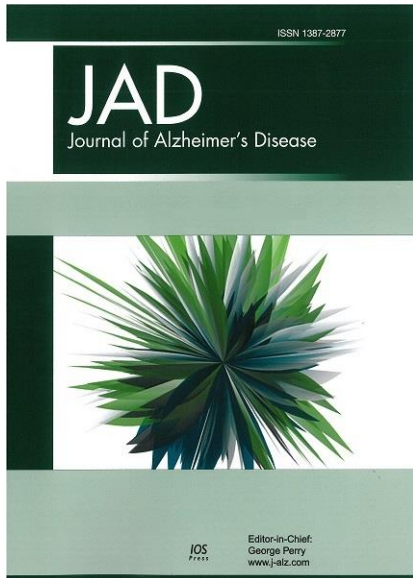
**Article type:** Research Article

**Authors:** Jernerén, Fredrik<sup>a,\*</sup> | Cederholm, Tommy<sup>b,c</sup> | Refsum, Helga<sup>d,e</sup> | Smith, A. David<sup>e</sup> | Turner, Cheryl<sup>e</sup> | Palmblad, Jan<sup>f</sup> | Eriksdotter, Maria<sup>g,h</sup> | Hjorth, Erik<sup>g</sup> | Faxen-Irving, Gerd<sup>g</sup> | Wahlund, Lars-Olof<sup>g</sup> | Schultzberg, Marianne<sup>g</sup> | Basun, Hans<sup>b</sup> | Freund-Levi, Yvonne<sup>g,i,j</sup>

**Abstract:** Background: Trials of supplementation with omega-3 fatty acids ( $\omega$ 3-FAs) in patients with mild cognitive impairment or Alzheimer's disease (AD) have produced inconsistent effects on cognitive decline. There is evidence of an interaction between B vitamin status and  $\omega$ 3-FAs in relation to brain atrophy and cognitive decline. Objective: We investigated whether baseline levels of plasma total homocysteine (tHcy), a marker of B vitamin status, modify the effects of  $\omega$ 3-FAs supplementation on cognitive performance in moderate AD. Methods: This post hoc analysis of the OmegAD trial included 171 community-based patients with AD (MMSE $\geq$ 15): 88 patients received daily doses of 1.7g docosahexaenoic acid and 0.6g eicosapentaenoic acid for 6 months. Treatment outcome on cognition was analyzed according to baseline levels of tHcy using a general linear model and ANCOVA. Results: We found significant interactions between  $\omega$ 3-FA supplementation and tHcy on cognition and clinical stage assessed by MMSE ( $p=0.040$ ), global CDR ( $p=0.059$ ), and CDRsob ( $p=0.023$ ), but not on ADAS-cog ( $p=0.649$ ). In patients with tHcy levels  $<11.7\mu\text{mol/L}$ ,  $\omega$ 3-FA supplementation improved cognitive performance as measured by MMSE (+7.1%, 95% CI: 0.59 to 13.7%,  $p=0.033$ ) and clinical status as measured by CDRsob (-22.3%, 95% CI: -5.8 to -38.7%,  $p=0.009$ ) compared with placebo. Conclusion: The effect of  $\omega$ 3-FA supplementation on MMSE and CDR appears to be influenced by baseline tHcy, suggesting that adequate B vitamin status is required to obtain beneficial effects of  $\omega$ 3-FA on cognition.

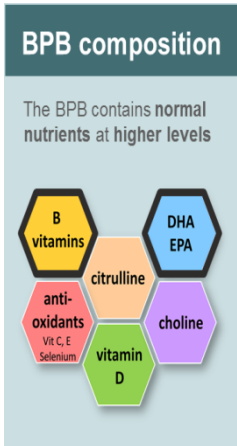
*Vers des compléments nutritionnels multivitaux.....*

(Jerneren et al, J Alzheimer Dis 2019)





# NOLAN: prévenir le vieillissement cerebral avec un mélange nutritionnel



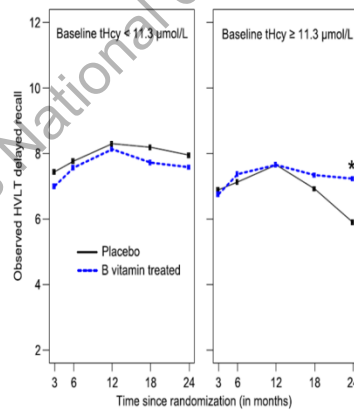
Complément nutritionnel multi-cible  
 Ciblant plusieurs facteurs de risque nutritionnel  
**Effet synergique potentiel**



Réduit homocysteine  
 Réduit inflammation  
 Réduit le stress oxydatif  
 Augmente le débit sanguin

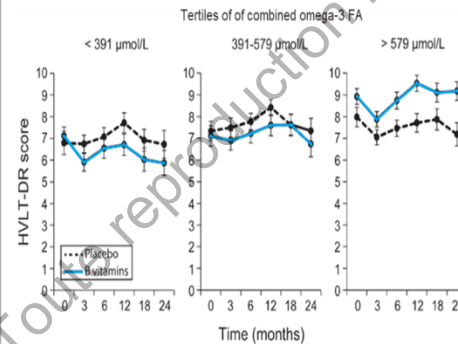
## At risk populations and combined approaches: homocysteine and Omega-3

Baseline status modulates nutritional treatment effects



de Jager et al. (2012), Int J Geriatr Psychiatry

Omega-3 FA status interacts with effect of B-vitamins



Oulhaj et al. (2016), J Alzheimer's Dis



Randomized trial of a nutritional blend to prevent cognitive decline in older adults

**VOUS AVEZ 70 ANS OU PLUS, ET :**

*Vous vous plaignez de votre mémoire ?*

**l'étude NOLAN PEUT VOUS AIDER**

**COMMENT ÇA MARCHE ?**

L'étude NOLAN explore l'effet protecteur d'un complément nutritionnel spécifique sur le vieillissement du cerveau et la prévention des troubles de la mémoire

*Vous souhaitez recevoir plus d'informations*

**CONTACTEZ-NOUS !**  
 Magali Deacal  
 Tel : 05.61.77.70.41  
 Deacal.m@chu-toulouse.fr

IMC

Micro-  
Nutriments

Macro-  
Nutriments

Régime  
Méditerranéen

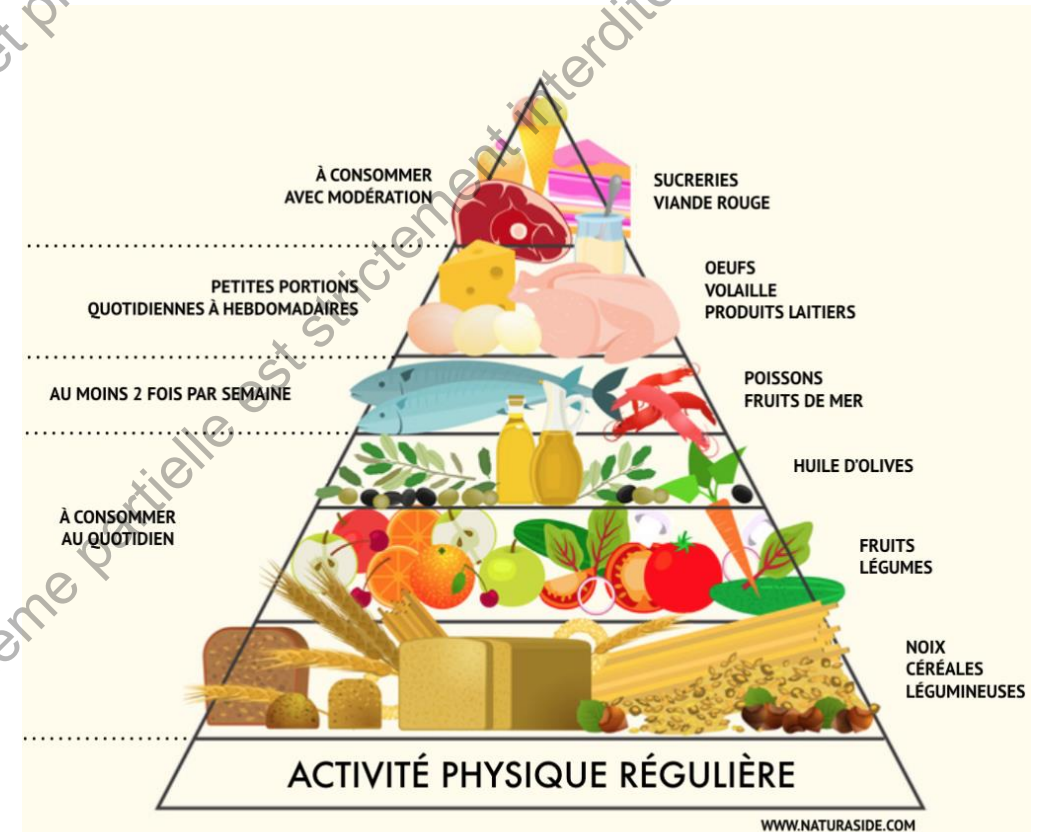
Activité  
Physique

- **Le régime Méditerranéen**

- associé à une diminution du risque de maladies cardiovasculaires, de cancers et de mortalité (*Knoops et al, 2006*);
- associé à de meilleures performances cognitives et à une diminution de la démence (*Anastasiou CA et al, Plos One 2017*);

- **Cohorte HELIAD (Hellenic Longitudinal Investigation of Ageing and Diet)** (*Abbatecola AM et al, Curr Opin Nutr Metab Care 2018*)

- 1865 sujets ( $73 \pm 6$  ans)
- l'adhésion au régime méditerranéen est associée à de meilleures performances aux tests de mémoire, du langage et de perception visuo-spatiale
- la consommation de poissons est associée à une diminution du risque de démence
- La consommation de céréales est associée à de meilleures performances cognitives



IMC

Micro-  
Nutriments

Macro-  
Nutriments

Régime  
Méditerranéen

Activité  
Physique

- **Le Régime DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension)**
- Proche du régime Méditerranéen mais consommation limitée de sodium/j
- Associé au maintien des fonctions cognitives chez 16144 femmes âgées de 70 ans et + suivies 6 ans  
(Berendsen et al, J Am Med Dir Assoc 2017)

RESEARCH

Open Access



## Association between dietary patterns and cognitive function among 70-year-old Japanese elderly: a cross-sectional analysis of the SONIC study

Hitomi Okubo<sup>1\*</sup>, Hiroki Inagaki<sup>2</sup>, Yasuyuki Gondo<sup>3</sup>, Kei Kamide<sup>4</sup>, Kazunori Ikebe<sup>5</sup>, Yukie Masui<sup>2</sup>, Yasumichi Arai<sup>6</sup>, Tatsuro Ishizaki<sup>2</sup>, Satoshi Sasaki<sup>7</sup>, Takeshi Nakagawa<sup>8</sup>, Mai Kabayama<sup>4</sup>, Ken Sugimoto<sup>9</sup>, Hiromi Rakugi<sup>9</sup>, Yoshinobu Maeda<sup>5</sup> and SONIC Study Group

**635 sujets âgés de 69 à 71 ans  
(cohorte SONIC)**

**Les sujets âgés adoptant un régime alimentaire caractérisé par des apports élevés en légumes verts et autres légumes, soja, algues, champignons, pommes de terre, fruit, poisson, thé vert présentaient de meilleures scores aux tests cognitifs comparé aux sujets ayant un régime « Riz, soupe miso » ou «Aliments d'origine animale »**





IMC

Micro-Nutriments

Macro-Nutriments

Régime Méditerranéen

Activité Physique

# Physical Activity and Alzheimer's Disease: From Prevention to Therapeutic Perspectives

Reduction of  
 Decreased  
 profile, c  
 Reduced r  
 Improved  
 Promotion  
 Reduction  
 Decreased  
 Promotion  
 Increased  
 Greater so  
 Enhanced br  
 Increased  
 Growth of  
 Growth of  
 Growth of  
 Increased  
 Enhanced  
 Increased  
 Promotion  
 Proliferation of microglia in the cortex  
 Increased neurogenesis and proliferation  
 Reduced loss of hippocampal brain tissue  
 Increased number of differentiating neurons

Réduction des facteurs de risques cardio-vasculaires

Amélioration de la cytoarchitecture cérébrale

Amélioration des propriétés électro-physiologiques

Augmentation des facteurs de croissance cérébrale

Réduction de la charge amyloïde

Autres mécanismes

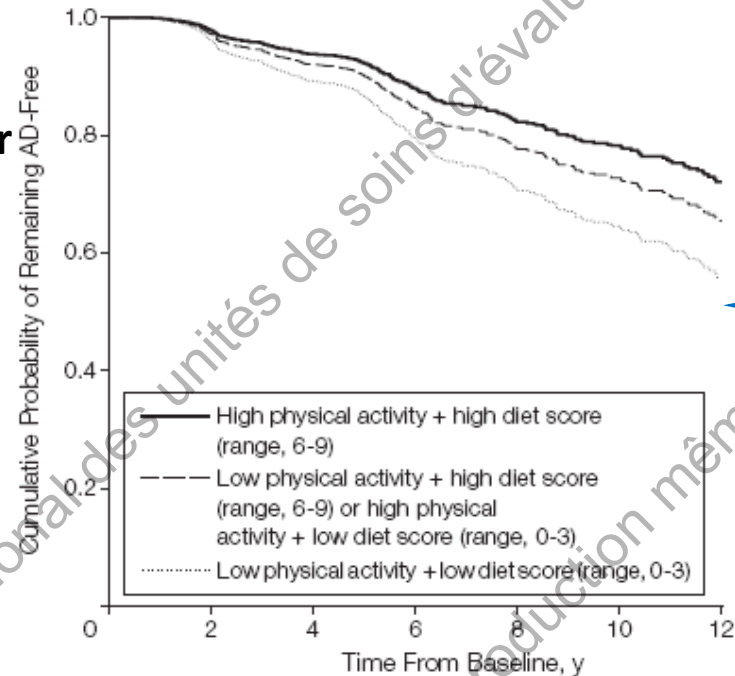
neurogenesis\*

Higher expression of hippocampal enzymes involved in glucose use  
 Change in gene transcript  
 Increased level of calcium in the central nervous system

(Rolland & al. JAMDA 2008)

**Figure 2.** Alzheimer Disease (AD) Incidence by High or Low Physical Activity Levels and Mediterranean-Type Diet Adherence Scores

Probabilité de rester indemne de MA



Activité physique +++  
(1,3 heures/sem)  
et régime méditerranéen

Peu d'activité physique  
et pas de régime méditerranéen

No. at risk	0	2	4	6	8	10	12
High + high	490	462	330	129	95	71	40
Low + high or high + low	903	834	578	243	178	124	56
Low + low	487	434	283	129	95	61	31

Survival curves are based on Cox analysis. Low physical activity was defined as a median of 0 hours per week of activity; high physical activity, a median of 1.3 hours per week of vigorous, 2.4 hours per week of moderate, or 3.8 hours per week of light activity, or a combination thereof.



*Age Ageing*. 2017 March 01; 46(2): 277–283. doi:10.1093/ageing/afw180.

## Influences on diet quality in older age: the importance of social factors

Ilse Bloom<sup>1,2</sup>, Mark Edwards<sup>1</sup>, Karen Jameson<sup>1</sup>, Holly Syddall<sup>1</sup>, Elaine Dennison<sup>1</sup>, Catharine R Gale<sup>1,3</sup>, Janis Baird<sup>1</sup>, Cyrus Cooper<sup>1,4</sup>, Avan Aihie Sayer<sup>1,5,6,7</sup>, and Sian Robinson<sup>1</sup>

**1910 sujets âgés de 59 à 73 ans  
(cohorte HCS) suivies 10 ans**

**La qualité de l'alimentation au cours du suivi est influencée par des facteurs sociaux, notamment la participation à des activités sociales et cognitives**

### Key points

- 1) Although poor diet quality is common among older people, little is known about psychosocial influences on diet at this age.
- 2) We found cross-sectional associations between a range of social factors and diet quality.
- 3) Participation in leisure activities, especially cognitive activities, was associated with smaller declines in diet quality.
- 4) Further work is needed to extend and replicate these findings, to understand how social factors influence diet in later life.
- 5) This will be important for the development of interventions to promote diet quality in older people.



# LES INTERVENTIONS MULTIDOMAINES

UNE NOUVELLE PISTE POUR LA PREVENTION



Facteurs environnementaux

Facteurs économiques

Facteurs psychosociaux

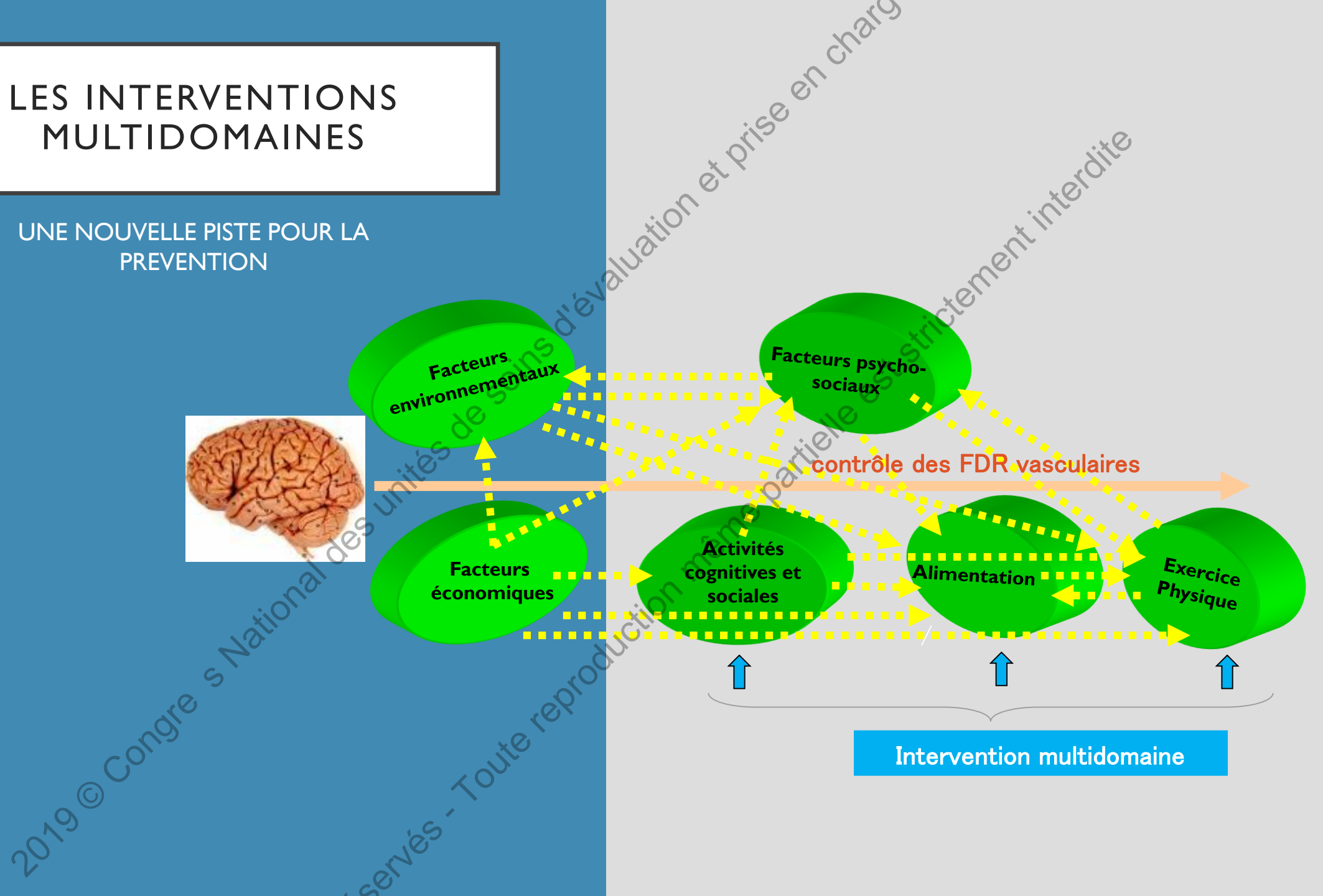
Activités cognitives et sociales

Alimentation

Exercice Physique

contrôle des FDR vasculaires

Intervention multidomaine



2019 © Congrès National des Unités de Soins d'évaluation et prise en charge  
réservés - Toute reproduction même partielle est strictement interdite

# LES ETUDES EUROPEENNES MULTIDOMAINES DE PREVENTION DU DECLIN COGNITIF ET DE LA MALADIE D'ALZHEIMER

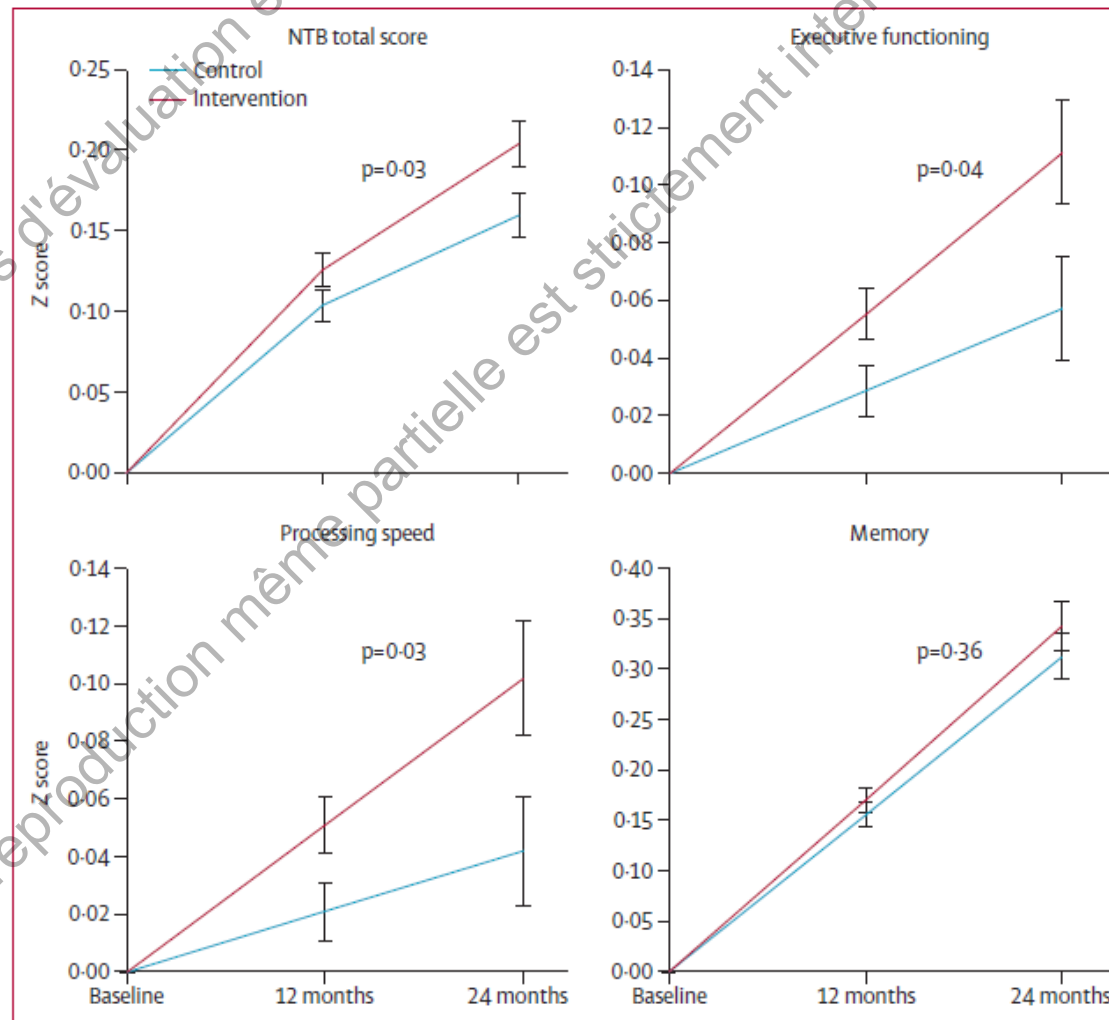
Etudes	FINGER	MAPT	PreDIVA
Population	1282 PA au domicile 70 – 78 ans	1686 PA au domicile > 70 ans	3533 PA au domicile 70 -78 ans
Critères d'inclusion	Déclin cognitif modéré	Fragilité : plainte mémoire subjective, lenteur à la marche, limitation aux IADL	PA non démentes bénéficiant d'un suivi par des médecins généralistes
Intervention multidomaine	<b>Ateliers</b> avec exercice physique, stimulation cognitive, activités sociales, prise en charge des facteurs de risque vasculaire	<b>Ateliers</b> avec exercice physique, stimulation cognitive, activités sociales, prise en charge des facteurs de risque vasculaire (consultation de prévention); <b>Supplémentation en acides gras oméga-3 (DHA)</b>	<b>Infirmière</b> coordonnant la prise en charge vasculaire (incluant le traitement médical des facteurs de risque, des conseils nutritionnels et des recommandations pour la pratique d'activité physique)
Durée	2 ans + 5 ans de suivi	3 ans + 2 ans de suivi	6 ans
Critère de jugement	Évolution des fonctions cognitives	Evolution des fonctions cognitives	Démence, incapacités

# Action préventive des facteurs liés au mode de vie

## Etude FINGER

**Efficacité significative de l'intervention multidomaine à 2 ans sur les fonctions exécutives et le traitement de l'information**

(Ngandu T et al. Lancet 2015)



2019 © Congrès National des unités de soins d'évaluation et prise en charge des troubles cognitifs - Toute reproduction même partielle est strictement interdite

## Omega-3 et prévention du déclin cognitif et de la maladie d'Alzheimer:

# Données de l'étude MAPT

- Evaluer l'efficacité d'une intervention multidomaine (exercice physique, entraînement cognitif, conseils nutritionnels) isolée, d'une supplémentation en acides gras oméga-3 isolée, ou de leur combinaison sur l'évolution des fonctions cognitives
- 1680 personnes âgées vivant au domicile, 13 centres, 3 ans de suivi
- Randomisation en 4 groupes (n=420/groupe)
  - Placebo
  - Omega 3 (V0137)
  - Placebo + Intervention multidomaine (entraînement cognitif, activité physique, conseils nutritionnels, consultation personnalisée de prévention)
  - Omega 3 (V0137) + Intervention multidomaine

**Traitement : 2 capsules /j pendant 36 mois SOIT 800 mg/j DHA + 225 mg/j EPA 36 MOIS**

**ACTIF (V0137)** = capsules molles opaques de couleur ocre, contenant 720 mg d'huile TG (400 mg DHA, 112,5 mg EPA)

Huile de thon enrichie en acides gras poly insaturés Omega-3 :

- ◆ 70 % DHA (acide docosahexaénoïque)
- ◆ 10 % EPA (acide éicosapentaénoïque)

sous leur forme naturelle de triglycérides + mélange de tocophérols naturels

- Enveloppe : gélatine, glycérol, eau purifiée, dioxyde de titane, oxyde de fer jaune

**PLACEBO** : Paraffine aromatisée



Omega-3 et prévention du déclin cognitif et de la maladie d'Alzheimer:

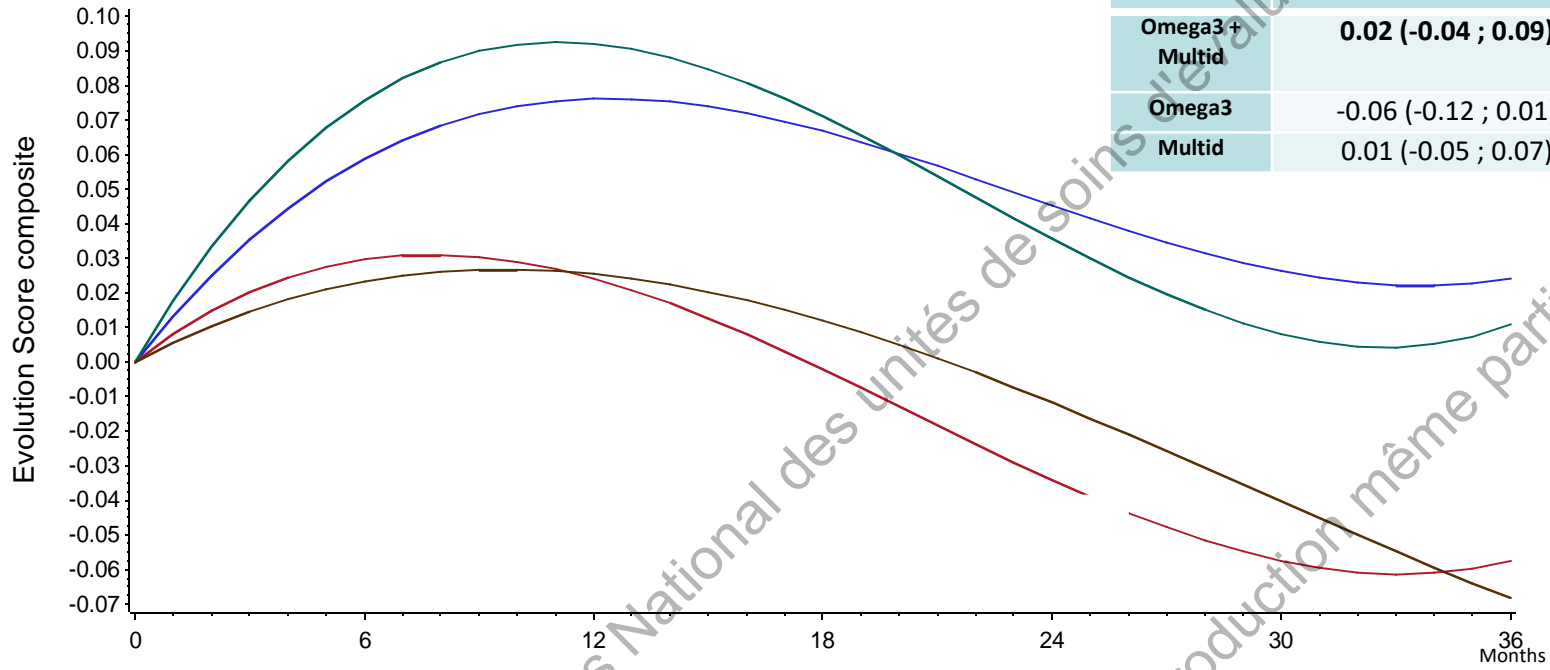
## Données de l'étude MAPT

- **Entraînement cognitif**
  - Raisonnement (ACTIVE / S. Willis, Seattle)
    - Renforcement des capacités de raisonnement et de logique  
Ex: Bus (ne pas retenir l'horaire précise mais le fait qu'il passe à intervalle régulier, ex: toutes les 15 minutes)
  - Mémoire (MEMO / S. Belleville, Montréal)
    - Amélioration des capacités mnésiques en faisant appel à l'imagerie mentale  
Ex: Pour se souvenir d'une marque de vin, ex: Orpailleur (décomposition du mot en image: « Or, Paille, Heure »)
- **Activité physique**
  - Promouvoir la pratique d'une activité physique d'endurance (marche+++)  
d'intensité modérée ≥ 30 min/ j
- **Nutrition**
  - Recommandations nutritionnelles inspirées du PNNS sous forme de fiches conseils



# Omega-3 et prévention du déclin cognitif et de la maladie d'Alzheimer:

## Données de l'étude MAPT



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

(Andrieu S et al, Lancet Neurol 2017)

groupe : — omega3+IM — omega3 — IM — contrôle

M0: n=374      n=381      n=390      n=380  
 M36: n=304      n=301      n=301      n=308

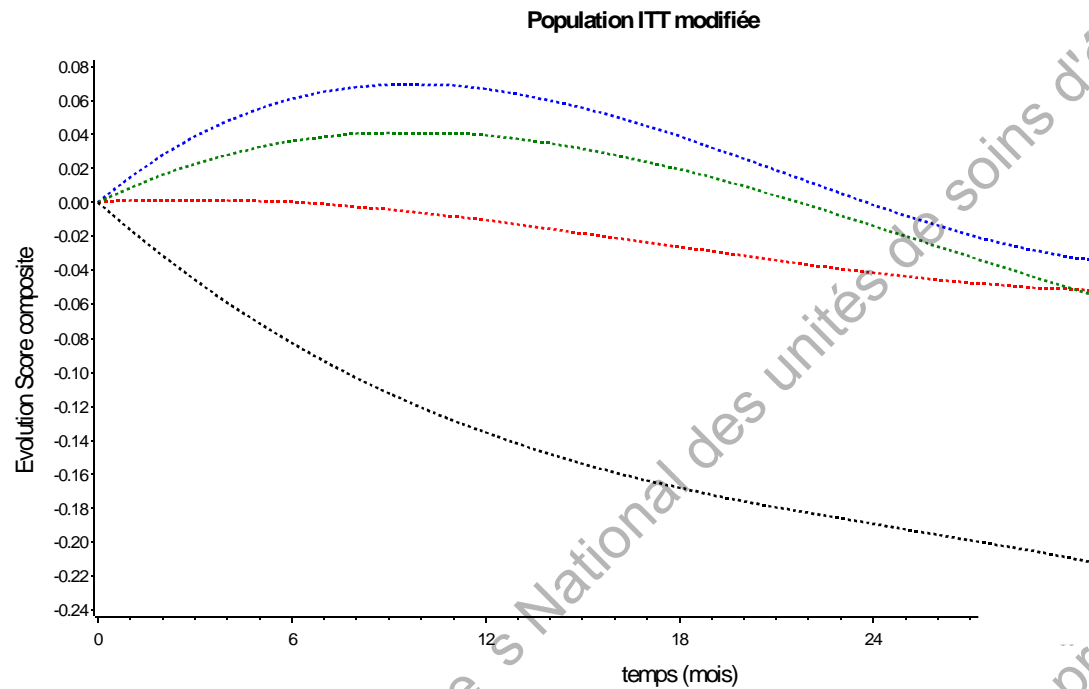
(N= 1525, population en ITT)





# Omega-3 et prévention du déclin cognitif et de la maladie d'Alzheimer:

## Données de l'étude MAPT



**Efficacité des interventions sur les fonctions cognitives chez les sujets présentant initialement les taux les plus bas d'acides gras omega-3 (index DHA+EPA ≤ 4.83)**

groupe :    omega3+IM    omega3    IM    contrôle  
                  DHAplusEPAinf    DHAplusEPAinf    DHAplusEPAinf    DHAplusEPAinf

M0:    n=96    n=98    n=83    n=85  
M36:    n=75    n=73    n=64    n=59

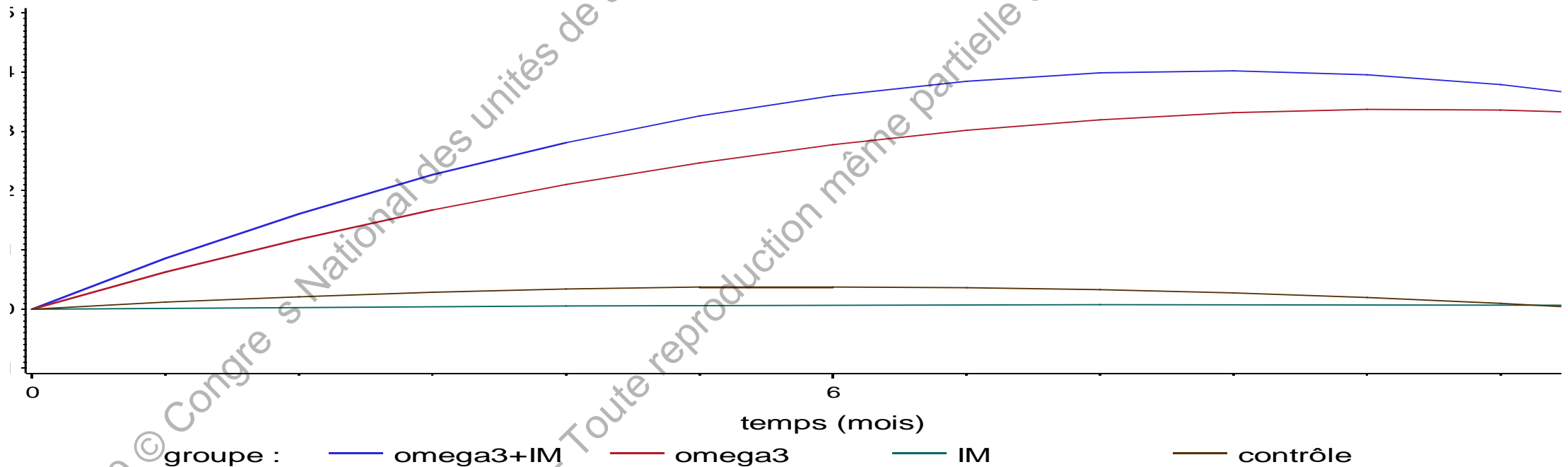


Omega-3 et prévention du déclin cognitif et de la maladie d'Alzheimer:

## Données de l'étude MAPT

La supplémentation s'est accompagnée d'une augmentation significative des taux de DHA au niveau des globules rouges à 12 mois ( $p < 0.001$ ),  $n = 1525$

Population ITT modifiée

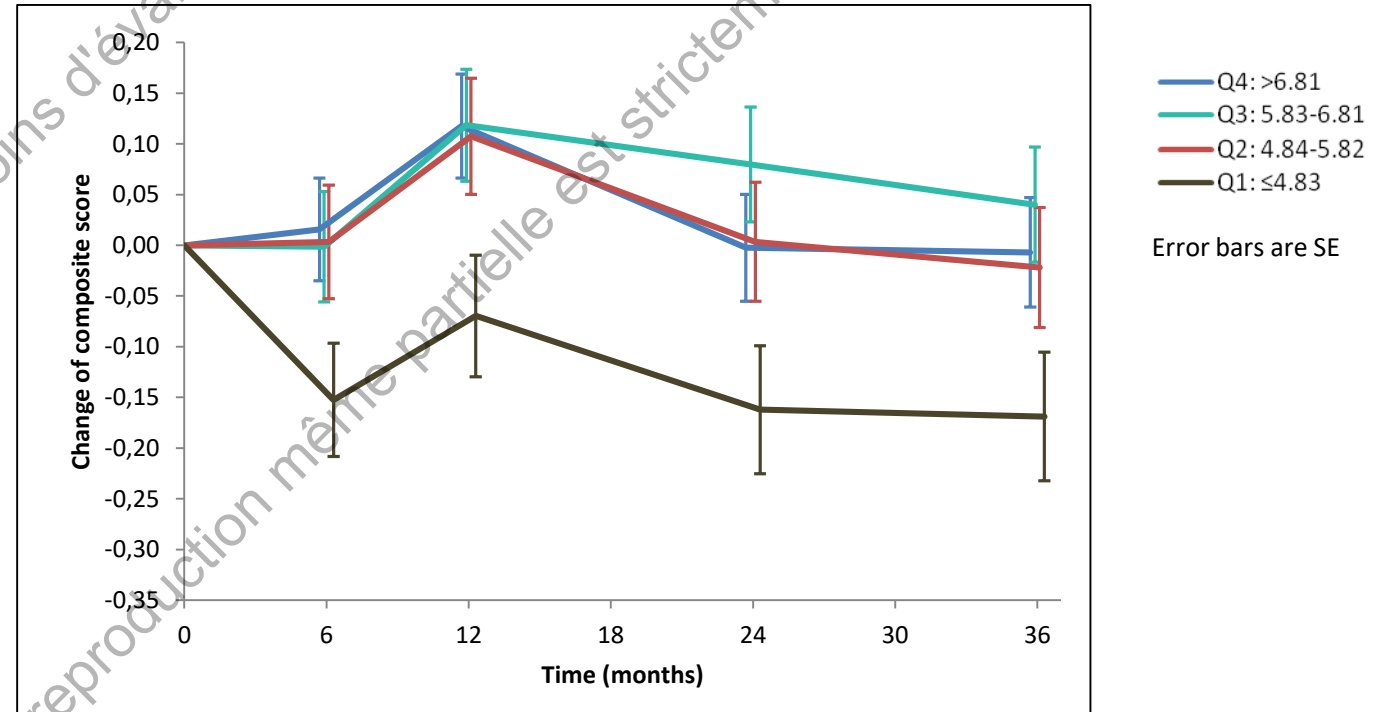


DEFINING THE OPTIMAL TARGET POPULATION FOR TRIALS  
OF POLYUNSATURATED FATTY ACID SUPPLEMENTATION USING  
THE ERYTHROCYTE OMEGA-3 INDEX: A STEP TOWARDS PERSONALIZED  
PREVENTION OF COGNITIVE DECLINE?

N. COLEY<sup>1,2</sup>, R. RAMAN<sup>3</sup>, M.C. DONOHUE<sup>3</sup>, P.S. AISEN<sup>3</sup>, B. VELLAS<sup>1,4</sup>, S. ANDRIEU<sup>1,2</sup> FOR THE  
MAPT/DSA STUDY GROUP\*

Changement à 3 ans du score cognitif composite en fonction de l'index omega-3 par quartile à l'inclusion dans le groupe placebo (n=362; modèle ajustés sur l'âge et le score à l'inclusion):

- Le déclin cognitif au score composite est significativement plus important chez les sujets dans le quartile omega-3 le plus bas comparé aux quartiles Q2 et Q4 combinés (différence moyenne 0.14, 95%CI [0.00, 0.28], p=0.048)



2019 © Congrès National des Unités de Soins d'Évaluation et prise en charge  
Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est strictement interdite

### LO MAPT

Promoteur CHU Toulouse  
Prévention déclin cognitif

- Age  $\geq$  70 ans
- Taux érythrocytaire d' $\omega$ -3 faible
- Plainte de la mémoire et/ou antécédents familiaux de MA
- MMSE  $\geq$  24
- Accompagnant nécessaire
- durée 36 mois (18 mois vs placebo puis 18 mois en ouvert)

Votre alimentation et vos apports en **omega-3** peuvent influencer le fonctionnement de votre **mémoire !**

**Vous êtes intéressé ?**

- > Vous avez 70 ans et + ?
- > Vous vous plaignez de votre mémoire ?

ou

- > Vous avez des antécédents familiaux de maladie d'Alzheimer ?

Le GÉRONTOPOLE vous propose de participer à une étude visant à évaluer l'efficacité d'un complément nutritionnel à base d'omega-3 sur la prévention des troubles de la mémoire chez les personnes âgées ayant un taux d'acides gras omega-3 abaissé dans le sang.

**LO-MAPT**

Agathe Milhet  
Tél. 05 61 77 71 15 - milhet.a@chu-toulouse.fr

Hôpital de Toulouse  
GÉRONTOPOLE



# LO-MAPT: Schéma d'étude

Critère d'inclusion: 70 ans et +, plainte de la mémoire ou antécédent familial de MA avec un index DHA/EPA au niveau des globules rouges bas  $\leq 4.83$

Screening-Inclusion  
Dosage des omega-3

Practice

Randomisation



Période avec randomisation (18 mois)  
Omega-3/placebo

Période d'extension (18 mois)  
Omega-3

M0, M6, M18, M24, M36 : Evaluation physique, cognitive, fonctionnelle et nutritionnelle  
M0, M18, M36: Collection biologique (sang)

LO-MAPT:

## Etat d'avancement au 5/12

---

- **Nombre de randomisations attendus**, n=400
- **Sites investigateurs**: 3 (2 in Toulouse, 1 in Barcelona)
- **Début du recrutement à Toulouse en Avril 2018:**
  - ✓ Nombre de sujets screenés, n= 690
  - ✓ Nombre de résultats du dosage de l'index disponible, n=622
  - ✓ **Nombre de sujets avec un index omega-3 bas ( $\leq 4.83$ ), n=139 (/622) (22,3%)**
  - ✓ Nombre de sujets randomisés, n=110
  - ✓ Nombre de sujets en attente de randomisation, n=20
  - ✓ Nombre de sujets ne souhaitant pas faire la visite de randomisation, n=9





## POINTS CLES

- **Les données observationnelles sont en faveur:**
  - **du facteur prédisposant de l'obésité et des conséquences associées (diabète type II) à l'âge adulte**
  - **d'une association entre la perte de poids sur le long terme et le risqué de déclin cognitive et de MA avec l'âge**
  - **du rôle protecteur des antioxydants (vitamines C, E, polyphenols, flavonoides), des vitamines du groupe B et des AG omega-3**
  - **du rôle protecteur du régime méditerranéen**
  - **Mais : nécessité**
    - de développer de nouvelles études prospectives
    - de faire des méta-analyses
    - de planifier des essais d'intervention
    - de contrôler un maximum de facteurs confondants
    - de prendre en compte les déterminants sociaux classiques de l'alimentation (cultures régionales, position sociale, niveau d'éducation)

## POINTS CLES

- **Il reste toutefois de proposer des recommandations en terme de prévention du déclin cognitif et de la MA compte tenu de l'hétérogénéité des résultats selon les études du fait des différences méthodologiques concernant**

- l'évaluation des apports
- la sélection des sujets
- l'absence d'ajustement sur les facteurs de confusion potentiels et de prise en compte des perdus de vue
- l'évaluation cognitive
- l'absence de considération des interactions avec des facteurs individuels (génétiques, habitudes alimentaires)

### **mais également**

- les dysfonctionnements cognitifs peuvent engendrer des changements des habitudes alimentaires
- les divergences entre essais cliniques et études prospectives peuvent s'expliquer par les doses utilisées
- l'influence des différents composants de l'alimentation peut varier au cours de la vie

- **Il est peu probable qu'un seul facteur soit impliqué dans la survenue de la MA incitant ainsi à la conception d'interventions multidomaines associant la pratique d'activité physique**