



HAL
open science

Nutrition, santé et structure cérébrale dans le vieillissement : approche épidémiologique

Aline Thomas

► **To cite this version:**

Aline Thomas. Nutrition, santé et structure cérébrale dans le vieillissement : approche épidémiologique. Médecine humaine et pathologie. Université de Bordeaux, 2021. Français. NNT : 2021BORD0261 . tel-03934584

HAL Id: tel-03934584

<https://theses.hal.science/tel-03934584v1>

Submitted on 11 Jan 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THÈSE PRÉSENTÉE POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR DE

L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

École Doctorale Société, Politique, Santé Publique
Spécialité Santé Publique, Option Épidémiologie

Thèse préparée dans le cadre du Réseau doctoral en Santé Publique animé par l'EHESP
et de l'École Universitaire de Recherche Digital Public Health

**Nutrition, santé et structure cérébrale
dans le vieillissement : approche
épidémiologique**

Par Aline THOMAS

Sous la direction de Cécilia SAMIERI

Soutenue le 16 novembre 2021

Membres du jury

TZOURIO Christophe	PU-PH, Université de Bordeaux	Président
ELBAZ Alexis	DR, Inserm U1018, Paris	Rapporteur
KESSE-GUYOT Emmanuelle	DR, Inrae 1125, Inserm U1153, Cnam, Paris	Rapporteuse
ANDRIEU Sandrine	PU-PH, Université Paul Sabatier, Toulouse	Examinatrice
GABELLE Audrey	PU-PH, Université de Montpellier	Examinatrice
CRIVELLO Fabrice	DR, CEA, CNRS UMR 5293, Bordeaux	Membre invité
SAMIERI Cécilia	DR, Inserm U1219, Bordeaux	Directrice de thèse

Résumé

La nutrition est un facteur environnemental modifiable prometteur pour la prévention du vieillissement cérébral. Une association bénéfique entre une alimentation plus saine ou des apports plus importants en certains nutriments et un moindre risque de démence ou de déclin cognitif a été suggérée dans les études épidémiologiques. Cependant, la stratégie nutritionnelle à privilégier pour la prévention reste encore mal caractérisée. Mieux décrire les mécanismes neurobiologiques chez l'Homme permettrait d'identifier les stratégies préventives les plus efficaces.

L'objectif de cette thèse est d'analyser les associations épidémiologiques entre la nutrition et des marqueurs en neuro-imagerie de deux composantes physiopathologiques clés du vieillissement cérébral : la structure cérébrale et la neurodégénérescence associée d'une part, le fardeau cérébral vasculaire d'autre part. La nutrition est étudiée à travers plusieurs expositions complémentaires, du statut biologique en nutriments candidats jusqu'aux profils de consommation alimentaire. Les données proviennent de l'étude des 3-Cités, une cohorte de personnes âgées issues de la population générale.

Dans une première partie, nous nous sommes intéressés à la relation entre nutrition et évolution des volumes cérébraux à l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) au cours de 10 ans suivi dans la cohorte. Nous avons mis en évidence des associations entre des concentrations plasmatiques plus élevées en acides gras polyinsaturés oméga-3 (AGPI n-3) et en caroténoïdes avec une moindre atrophie du lobe temporal médian, une structure clé pour la mémoire et impliquée dans développement de la maladie d'Alzheimer. Dans une deuxième partie, une approche plus globale de l'alimentation a été adoptée avec l'évaluation de l'adhérence au Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay (MIND) diet. Ce régime alimentaire spécifiquement développé pour la santé cérébrale a été associé à un moindre risque de démence sur 16 ans de suivi et à une meilleure intégrité de la substance blanche, dégradée dans le vieillissement cérébral et dans la maladie d'Alzheimer. Dans une dernière partie, nous avons abordé la composante vasculaire de la santé cérébrale et montré une association entre une consommation de poisson plus élevée et un moindre fardeau cérébrovasculaire global, défini par la combinaison de trois marqueurs IRM : hypersignaux de la substance blanche, infarctus cérébraux silencieux et dilatations des espaces périvasculaires.

Ces résultats décryptent les effets spécifiques de différentes expositions nutritionnelles sur la santé cérébrale dans le vieillissement, suggérant un rôle prépondérant des AGPI n-3 apportés par le poisson, associés à la fois à une diminution de l'atrophie et du fardeau cérébrovasculaire. Le MIND diet (intégrant le poisson et les légumes colorés, sources de caroténoïdes) était associé à une préservation globale de la microstructure cérébrale et pourrait être une stratégie de prévention efficace d'un point de vue de la santé publique.

Mots clés : nutrition, vieillissement cérébral, IRM, structure cérébrale, biomarqueur, démence

Abstract

Nutrition is a promising modifiable factor for the prevention of brain aging. Epidemiological studies suggested a beneficial association of a healthy diet or higher intakes of specific nutrients with a lower risk of dementia or cognitive decline. However, the most appropriate target strategy for prevention remains to be defined. A better description of the neurobiological mechanisms in humans would help identify the most effective preventive strategy.

The aim of this thesis is to analyze the epidemiological relationships between nutrition and neuroimaging markers of two key pathophysiological components of brain aging: brain structure and associated neurodegeneration on the one hand, and cerebrovascular burden on the other. Nutrition is studied through several complementary exposures, from biological status in candidate nutrients to dietary patterns. We used data from the 3-City study, a population-based cohort of older persons in France.

First, we were interested in the relationship between nutrition and changes in brain volumes on Magnetic Resonance Imaging (MRI) over 10 years of follow-up in the cohort. We found associations of higher plasma concentrations of omega-3 polyunsaturated fatty acids (n-3 PUFA) and carotenoids with lower rate of atrophy in the medial temporal lobe, a key structure for memory affected in the development of Alzheimer's disease. Second, we adopted a more global approach of diet through the investigation of the Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay (MIND) diet. This dietary pattern specifically designed for brain health was associated with a lower 16-year risk of dementia and greater white matter integrity, typically degraded with aging and Alzheimer's disease. Third, we studied the vascular component of brain health, relating higher frequency of fish intake to lower global subclinical cerebrovascular burden defined by the combination of three MRI markers: white matter hyperintensities, silent brain infarcts, and dilated perivascular spaces.

These results highlight specific effects of several nutritional exposures on brain health in aging, suggesting a major role of n-3 PUFA provided by fish, which were associated with both reduced brain atrophy and lower cerebrovascular burden. The MIND diet (including fish and colored vegetables, source of carotenoids) was associated with a preserved white matter microstructure and could be an effective strategy for prevention from a public health perspective.

Keywords: nutrition, brain aging, MRI, brain structure, biomarker, dementia

Remerciements

Quelques lignes pour remercier tous ceux qui ont pris part, de près ou de loin, à la réalisation de cette thèse. Ceux pour qui ces trois ans de travail, riches en collaborations et apprentissages, se résumeront à 3 pages de remerciements et un pavé de 400 pages, à une phrase : « il faut manger du poisson, c'est bon pour le cerveau », à des modèles stat et « des courbes qui se croisent », à la fin des études et une occasion de fêter ça ! Merci à tous (et à ceux que j'oublierais probablement de citer) !

Merci à ma directrice de thèse, *Cécilia Samieri*

Cécilia, merci de m'avoir fait découvrir les vastes domaines de l'épidémiologie nutritionnelle et du vieillissement cérébral en m'accueillant pour mon stage de M2 et en m'offrant la possibilité de poursuivre en doctorat. Merci de m'avoir partagé ton expertise et ta rigueur scientifique au gré de nos échanges toujours empreints de bienveillance. Merci pour ton accompagnement, ta pédagogie et ta disponibilité tout au long de ces quatre années maintenant. Ça a été un privilège de travailler à tes côtés.

Merci à mon jury de thèse

Christophe Tzourio pour avoir accepté de présider ce jury, *Emmanuelle Kesse-Guyot* et *Alexis Elbaz* pour vos commentaires constructifs à la lecture de mon manuscrit, *Sandrine Andrieu* et *Audrey Gabelle* pour avoir accepté d'examiner cette thèse, et *Fabrice Crivello* pour avoir pris part à mon comité de suivi en cours de ces trois années et à ce jury de thèse.

Merci à mes équipes d'accueil

L'équipe LEHA qui m'a accueillie dans une ambiance chaleureuse dès le premier jour. Au-delà du scientifique, merci pour tous les moments de partage conviviaux que nous avons pu avoir et pour vos encouragements. Je remercie particulièrement *Catherine Féart* et *Catherine Helmer* pour nos échanges scientifiques riches d'enseignement.

L'équipe VINTAGE que j'ai rejoint en cours de route dans un contexte qui aura malheureusement limité nos échanges à des réunions Zoom. Je tiens à remercier sa directrice, *Stéphanie Debette*, pour votre accueil et le partage de votre expertise.

Merci à mes collaborateurs

Cécile Proust-Lima pour ta pédagogie, ton implication et ton aide précieuse en méthodologie statistique. *Gwen Catheline* et *Marion Baillet* pour votre aide experte dans l'appréhension des données IRM et l'accueil au sein du laboratoire d'imagerie.

Merci à l'équipe pédagogique de l'Isped

Pour vos enseignements de qualité qui m'ont beaucoup appris pendant les deux années de Master, et pour l'opportunité de travailler ensuite à vos côtés dans différents enseignements. Merci à la team du MOOC Pop-Health, *Marianne*, *Marthe-Aline*, *Mélanie*, *Ilaria*, *Julie*, *Maude*, *Bénédicte* et *Jeanne*, pour votre accueil amical.

Merci au bureau Michou

Un immense merci à vous les Michoux ! Merci de m'avoir accueillie dès le premier jour dans ce bureau rempli de bienveillance et de bonne humeur. Vous l'avez tous si bien décrit avant moi, ce bureau, on y travaille mais c'est surtout un lieu de vie chaleureux, un refuge ou un ciel bleu (pour reprendre vos mots) où l'on rencontre des personnes merveilleuses qui vous soutiennent pendant ces trois années de thèse et au-delà. Merci à mes co-doctorantes *Sophie* et *Maude*, pionnières de la team Samieri, vous avez été une source d'inspiration tout au long de cette thèse. Merci à *Béné* et *Soufiane* qui m'ont accompagné du premier au dernier jour, votre soutien et vos encouragements ont été précieux lors de cette dernière ligne droite. *Leslie*, *Moli*, *Perrine*, *Virginie N.*, *Gwendo*, sans oublier *Corentin* et *Camille* (pour la version élargie, ceux qui n'y ont pas travaillé mais en font quand même partie), merci les copains pour tous ces bons moments partagés au travail et en dehors. Soutenant la dernière des « anciens », j'ai su profiter de vos expériences et de vos précieux conseils. Le bureau Michou 2.0 prend la relève ! J'espère que vous y trouverez autant de bonheur et de soutien. Bon courage à vous, *Virginie C.*, *Jeanne B.*, *Sara*, *Morgane*, *Laure*, *Bouchra*, *Constance*, et bien sûr *Jeanne N.*, dernière co-doctorante de la team Samieri. Merci pour ces trois années les Michoux !

Merci à l'ensemble des doctorants du BPH

Travailler au BPH c'est l'opportunité d'échanger avec de nombreux doctorants. Alors merci à tous les collègues avec qui j'ai pu discuter sur des aspects scientifiques, sur les aléas de la thèse ou simplement partager un repas : *Mathieu, Sadia, Jocelyn, Quentin LG, Manel, Tiphaine, Kateline* et tous les autres. Une pensée particulière pour celles qui, malgré quelques mois de plus, soutiendront bientôt. *Marie, Hermine* et *Allison*, bon courage à vous pour cette dernière ligne droite !

Merci à mes copains Landernéens

Que de chemin depuis la maternelle, le lycée ou la licence... *Laurie, Élisabeth, Seb, Xavier, Jordan, Yoan, Maxime, Ewen, Joé, Mégane* et *Ozvan*. Toujours présents malgré la distance, ce n'est qu'avec plus de plaisir que j'ai de vous retrouver lors de mes séjours plus ou moins prolongés en Bretagne. Merci pour vos encouragements ces derniers mois. Vivement qu'on fête cette thèse ensemble !

Merci à ma famille

À vous, sans qui je ne serais pas celle que je suis. Merci pour votre soutien sans faille et votre intérêt pour cette thèse. J'espère que vous comprendrez (au moins un peu) ce que je raconte.

À mes grand-parents, pour qui la recherche est un monde lointain mais qui seraient présents à la soutenance avec leurs encouragements s'ils le pouvaient. Ça y est, *Mamie*, c'est enfin fini !

À mes sœurs, *Laurie* et *Margo*. Éparpillées loin de la maison, je sais que je pourrai toujours compter sur vous ! *Laurie* et *Anthony*, merci de m'avoir hébergée pendant ces semaines de formation à Paris. *Margo*, bientôt un voyage à New-York ?!

À mes parents. Je n'en serais certainement pas là aujourd'hui sans les valeurs que vous nous avez transmises, vos encouragements à aller au bout de ce que nous entreprenons, et l'opportunité que vous nous avez offert de poursuivre nos études qu'importe où elles nous ont menées. Ce n'était pas prévu il y a trois ans mais une bonne partie de cette thèse aura finalement été réalisée depuis la maison, merci de m'avoir ré-accueillie et soutenu pendant cette période (merci les confinements ?). Merci d'être les parents que vous êtes ! Je vous aime.

Table des matières

Résumé	I
Abstract	II
Remerciements.....	III
Table des matières	VII
Valorisation Scientifique	XI
Liste des Figures.....	XIV
Liste des Tableaux.....	XVI
Liste des Annexes	XVIII
Abréviations	XX
Introduction et objectif général.....	1
Chapitre 1 : État des connaissances.....	5
1.1 Avant-propos : notions de neuro-anatomie.....	5
1.2 Le vieillissement cérébral	10
1.2.1 Physiopathologie du vieillissement cérébral.....	10
1.2.1.1 Processus cellulaires du vieillissement cérébral.....	10
1.2.1.2 Atrophie cérébrale.....	14
1.2.1.3 Diminution de la connectivité structurelle.....	16
1.2.1.4 Altération de la connectivité fonctionnelle.....	17
1.2.1.5 Lésions cérébrales	19
1.2.1.6 Séquence temporelle et liens entre les différentes altérations cérébrales.....	23
1.2.2 Apport de la neuro-imagerie pour l'étude du vieillissement cérébral.....	26
1.2.3 Démence.....	35
1.2.3.1 Épidémiologie de la démence	35
1.2.3.2 Définition et diagnostic clinique de la démence.....	38
1.2.3.3 Étiologies de la démence.....	39
1.2.3.4 Critères diagnostiques de la maladie d'Alzheimer	41
1.2.4 Traitement pharmacologique de la démence	45
1.2.5 Réserves cognitive et cérébrale	46
1.3 Prévention du vieillissement cérébral.....	48
1.3.1.1 Facteurs de risque non-modifiables.....	48
1.3.1.2 Facteurs de risque modifiables	49

1.4	Nutrition et neuro-imagerie du vieillissement cérébral	58
1.4.1	Approche par nutriments candidats	59
1.4.1.1	Les acides gras oméga-3 à longue chaîne	59
1.4.1.2	Les antioxydants	89
1.4.1.3	Les autres vitamines (B et D).....	106
1.4.2	Approche par profils alimentaires	129
1.4.2.1	Intérêt de l'approche par profils.....	129
1.4.2.2	Études épidémiologiques	132
1.5	Bilan de l'état de l'art et objectifs de thèse	145
1.5.1	Bilan des connaissances	145
1.5.2	Objectifs spécifiques de la thèse.....	147
Chapitre 2 : Méthodes		149
2.1	La cohorte des 3-Cités	149
2.1.1	Présentation, population d'étude et recueil des données	149
2.1.2	Données cognitives.....	150
2.1.2.1	Tests neuropsychologiques	150
2.1.2.2	Diagnostic de démence.....	153
2.1.3	Données IRM	153
2.1.3.1	Données IRM dans 3C Bordeaux	154
2.1.3.2	Données IRM dans 3C Dijon	160
2.1.4	Données nutritionnelles	163
2.1.4.1	Données sur le statut biologique en nutriment	163
2.1.4.2	Données sur les fréquences de consommation alimentaire	164
2.1.5	Variables d'ajustement.....	167
2.2	Analyses statistiques.....	172
2.2.1	Modèles statistiques utilisées	172
2.2.2	Enjeux spécifiques de la thèse pour la modélisation des événements d'intérêt	176
2.2.2.1	Différentes approches de l'analyse des données IRM.....	176
2.2.2.2	Étude de l'évolution de la structure cérébrale dans un contexte de changement de scanner IRM.....	181
Chapitre 3 : Résultats.....		187
3.1	Nutriments, démence, déclin cognitif et évolution du volume cérébral	187
3.1.1	Introduction.....	187
3.1.2	Acides gras polyinsaturés oméga-3 plasmatiques, atrophie cérébrale, déclin cognitif et risque de démence (Article 1)	189
3.1.2.1	Article 1.....	189
3.1.2.2	Résultats supplémentaires	200
3.1.2.3	Conclusion de l'Article 1	200
3.1.3	Caroténoïdes plasmatiques et atrophie du lobe temporal médian (Article 2) ...	202
3.1.3.1	Article 2.....	202

3.1.3.2	Résultats supplémentaires	207
3.1.3.3	Discussion des résultats de l'Article 2	211
3.1.4	Analyses complémentaires	213
3.1.4.1	Vitamine D plasmatique et atrophie cérébrale	213
3.1.4.2	Nutriments et microstructure	214
3.1.4.3	Concordance entre les biomarqueurs plasmatiques et les consommations alimentaires dans le temps au cours des suivis	217
3.1.5	Discussion	220
3.2	MIND diet, démence et structure cérébrale	223
3.2.1	Introduction	223
3.2.2	MIND diet, risque de démence et structure cérébrale (Article 3)	224
3.2.3	Résultats complémentaires	250
3.2.4	Discussion	251
3.3	Nutrition et santé cérébrale vasculaire	254
3.3.1	Introduction	254
3.3.2	Consommation de poisson et fardeau cérébrovasculaire à l'IRM (Article 4)	255
3.3.3	Résultats complémentaires	284
3.3.3.1	Autres aliments et fardeau cérébrovasculaire à l'IRM	284
3.3.3.2	Consommation de poisson et marqueurs des lésions cérébrovasculaires	285
3.3.3.3	Nutriments, MIND diet et hypersignaux de la substance blanche	285
3.3.4	Discussion	287
Chapitre 4 : Discussion générale et conclusion		289
4.1	Discussion et perspectives	289
4.1.1	Résumé général des résultats	289
4.1.2	Combinaison des études en neuro-imagerie	291
4.1.3	Apport du travail d'épidémiologie observationnelle à la recherche sur la prévention du vieillissement cérébral	292
4.1.4	Nutrition et santé cérébrale tout au long de la vie	298
4.1.5	Nutrition personnalisée	300
4.2	Conclusion	302
Références bibliographiques		305
Annexes		343

Valorisation Scientifique

Articles scientifiques

Articles publiés

Thomas A, Baillet M, Proust-Lima C, Féart C, Foubert-Samier A, Helmer C, Catheline G, Samieri C. Blood polyunsaturated omega-3 fatty acids, brain atrophy, cognitive decline, and dementia risk. *Alzheimers Dement.* 2021;17(3):407-16.

Thomas A, Proust-Lima C, Baillet M, Helmer C, Delcourt C, Foubert-Samier A, Catheline G, Féart C, Samieri C. Plasma carotenoids and medial temporal lobe atrophy in older adults. *Clin Nutr.* 2021;40(4):2460-3.

Thomas A, Crivello F, Mazoyer B, Debette S, Tzourio C, Samieri C. Fish intake and MRI burden of cerebrovascular disease in older adults. *Neurology.* [Epub ahead of print]. 2021.

Articles en préparation

Thomas A, Lefèvre-Arbogast S, Féart C, Foubert-Samier A, Helmer C, Catheline G, Samieri C. Association of a MIND diet with brain structure and the risk of dementia in a French older population. (soumis aux co-auteurs)

Thomas A, Labache L, Mazoyer B, Tzourio C, Zago L, Crivello F, Samieri C. Dietary pattern and brain structure in young adults.

Autre publication

Neuffer J, Gourru M, **Thomas A**, Lefèvre-Arbogast S, Foubert-Samier A, Helmer C, Delcourt C, Féart-Couret C, Samieri C. A biological index to screen multi-micronutrient deficiencies associated with the risk of dementia in older persons from the community. *Journal of Alzheimer's Disease* (accepté, en cours de publication)

Communications scientifiques

Communications orales en congrès

Thomas A, Féart C, Delcourt C, Helmer C, Edde M Catheline G, Samieri C. Association entre statut plasmatique en vitamine D et connectivité cérébrale fonctionnelle chez le sujet âgé – cohorte des 3-Cités – Bordeaux. *16^{ème} Journées Francophones de Nutrition*. 28-30 novembre 2018, Nice (France).

Thomas A, Baillet M, Proust-Lima C, Féart C, Helmer C, Catheline G, Samieri C. Association entre les acides gras polyinsaturés oméga-3 à longue chaîne, l'atrophie cérébrale, le déclin cognitif et le risque de démence – cohorte des 3-Cités –Bordeaux. *17^{ème} Journées Francophones de Nutrition*. 27-29 novembre 2019, Rennes (France).

Thomas A, Tzourio C, Mazoyer B, Crivello F, Debette S, Samieri C. Consommation de poisson et fardeau cérébro-vasculaire à l'IRM chez le sujet âgé. *18^{ème} Journées Francophones de Nutrition*. 25-27 novembre 2020, Live 100% Digital. (*Prix de Communication Nutrients*).

Thomas A, Féart C, Helmer C, Catheline G, Samieri C. Association of a MIND diet with the risk of dementia and brain structure in a French older population. *Alzheimer's Association International Conference*. 26-30 juillet 2021, Online.

Communications affichées en congrès

Thomas A, Baillet M, Proust-Lima C, Féart C, Foubert-Samier A, Helmer C, Catheline G, Samieri C. Long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids, brain atrophy, cognitive decline and dementia risk. *Rencontres Scientifiques du Réseau Doctoral en Santé Publique animé par l'École des Hautes Études en Santé Publique*. 3-4 mars 2020, Marseille (France).

Thomas A, Baillet M, Proust-Lima C, Féart C, Foubert-Samier A, Helmer C, Catheline G, Samieri C. Long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids, brain atrophy, cognitive decline and dementia risk. *Alzheimer's Association International Conference*. 27-31 juillet 2020, Virtual Event.

Thomas A, Proust-Lima C, Baillet M, Helmer C, Delcourt C, Foubert-Samier A, Catheline G, Féart C, Samieri C. Plasma carotenoids and medial temporal lobe atrophy in older adults. *Alzheimer's Association International Conference*. 27-31 juillet 2020, Virtual Event.

Thomas A, Crivello F, Mazoyer B, Debette S, Tzourio C, Samieri C. Fish intake and MRI burden of cerebrovascular disease in older adults. *Alzheimer's Association International Conference*. 26-30 juillet 2021. Online.

Animation scientifique

- 2019 Membre du comité d'organisation du séminaire interdisciplinaire « Le Patient Expert : au cœur du système de santé » organisé dans le cadre du Réseau Doctoral en Santé Publique animé par l'EHESP, 10 octobre 2019, Hôpital Hôtel-Dieu, Paris (voir **Annexe XII**)
- 2021 Modératrice de la session de communications orales « Epidemiology ; Nutrition, healthy lifestyle, and brain health ». *Alzheimer's Association International Conference*. 28 juillet 2021. Online.

Bourses et prix scientifiques

- 2018-2021 Contrat doctoral ministériel, École des Hautes Études en Santé Publique (EHESP)
- 2018 Bourse de voyage de la *Société Française de Nutrition* pour la conférence Journées Francophones de Nutrition 2018, Nice, France
- 2020 Prix de Communication *Nutrients* à la conférence Journées Francophones de Nutrition 2020, Live 100% Digital, France

Liste des Figures

Figure 1. Anatomie cérébrale.	6
Figure 2. Trajectoires de la maturation et du vieillissement cérébral humain dans certaines régions clés, déduites d'études en neuro-imagerie existantes sur les changements de volume du cortex, de la substance blanche au cours de la vie (panels A à C) et sur les modifications pathologiques au cours du vieillissement (panel D) [19–30].	9
Figure 3. Mécanismes cellulaires du vieillissement et biomarqueurs des maladies neurodégénératives.	13
Figure 4. Coupes cérébrales indiquant les régions corticales affectées par la maladie d'Alzheimer uniquement (rouge), le vieillissement non pathologique uniquement (bleu) et les deux processus (mauve). Issu de Bakkour et al. [44].	15
Figure 5. Schéma des stades définis par Braak et Braak [86] pour décrire l'évolution de la répartition des plaques amyloïdes et des dégénérescences neurofibrillaires. Issu de Masters et al. [92].	23
Figure 6. Modèle hypothétique de l'évolution des biomarqueurs de la cascade pathologique dans la maladie d'Alzheimer. Issu de Jack et al. [27].	24
Figure 7. Tomodensitométrie à rayon X (coupe axiale) chez un individu sain, un patient atteint de maladie d'Alzheimer et un patient atteint de démence vasculaire. Adapté de Lehericy et al. [102] et Haller et al. [103].	27
Figure 8. Diffusion isotropique et anisotropique des molécules d'eau dans les tissus cérébraux. Issus de Morand et al. [56].	32
Figure 9. Exemple de trajectoire temporelle des fluctuations fonctionnelles (évaluées à partir du signal BOLD), pour un individu, dans différentes régions cérébrales, et leurs interrelations. Issu de Ferreira et Busatto [68].	34
Figure 10. Prévalence mondiale de la démence, standardisée sur l'âge et stratifiée par sexe, en 2016. Issu de Global Burden of Disease 2016 [114].	35
Figure 11. Projections de l'augmentation du nombre de personnes atteintes de démence dans le monde entre 2015 et 2050, en distinguant les pays à revenus élevés et les pays à revenus faibles à modérés. Issu de Livingston et al. [116].	36
Figure 12. Caractéristiques des principales étiologies de la démence : contribution aux cas de démence, symptômes cliniques et leurs évolutions, lésions cérébrales caractéristiques et principales localisations anatomiques. Adapté de Prince et al. [136] et Dugger et al. [137]. ...	40
Figure 13. Facteurs de risque modifiables de démence considérés comme robustes par la commission du Lancet 2020, parts de risque attribuables en l'état actuel des connaissances, et mécanismes cérébraux possibles pour la prévention de la démence. Adapté de Livingston et al. [9].	51
Figure 14. Biosynthèse et structure des acides gras polyinsaturés oméga-3 (AGPI n-3) et oméga-6 (AGPI n-6).	61
Figure 15. Structure de six principaux caroténoïdes et biosynthèse de la vitamine A à partir du β -carotène.	90

Figure 16. Pyramides des scores alimentaires a priori (MeDi, DASH et MIND).....	131
Figure 17. Schéma du recueil des données mises à profit dans ce travail de thèse dans la cohorte des 3-Cités, Bordeaux et Dijon, 1999-2018.	150
Figure 18. Tests cognitifs administrés aux différentes visites de suivi dans la cohorte des 3-Cités, Bordeaux (1999-2018), et utilisés dans la thèse [140,511–513].....	152
Figure 19. Schéma du processus de traitement des séquences IRM pondérées en T1 par <i>Voxel-based morphometry</i> (VBM). Inspiré de <i>Hobbs et Novak</i> [518].....	156
Figure 20. Schéma du processus de traitement des séquences IRM pondérées en T1 par le logiciel FreeSurfer.....	157
Figure 21. Schéma du processus de traitement (Tract-Based Spatial Statistics) des cartes des paramètres en tenseur de diffusions acquises par Imagerie par Résonance Magnétique de diffusion. Adapté de Wen et al. [523].	159
Figure 22. Schéma de parcellisation du cortex cérébral selon l’atlas Destrieux et al. [519].	178
Figure 23. Schéma de parcellisation des faisceaux de substance blanche selon l’atlas JHU (Johns Hopkins University). Issu du package <i>ggseg</i> du logiciel R [558].....	178
Figure 24. Différence de résolution des images anatomiques (séquence 3D T1) obtenues par Imagerie par Résonance Magnétique 1.5 Tesla ou 3 Tesla, cohorte des 3-Cités, Bordeaux, 2000-2011.	182
Figure 25. Schéma synthétique du modèle linéaire mixte à processus latent multivarié appliqué à la problématique du changement de scanner d’Imagerie par Résonance Magnétique dans la cohorte des 3-Cités Bordeaux.	183
Figure 26. Illustration des résultats obtenus avec les approches par modèles linéaires mixtes à processus latent (gauche) et ajusté sur le type de scanner (droite) pour prendre en considération le changement d’outil de mesure, cohorte des 3-Cités, Bordeaux, 2000-2011..	185
Figure 27. Trajectoires moyennes des volumes de matière grise totale (panel A) et de l’épaisseur corticale de la signature de la maladie d’Alzheimer définie par Dickerson et al. (panel B) par concentrations plasmatiques croissantes d’EPA+DHA à l’inclusion (n = 467), cohorte des 3-Cités, Bordeaux, 1999-2011.	201
Figure 28. Trajectoires moyennes des volumes de matière grise totale (panel A) et de l’épaisseur corticale de la signature de la maladie d’Alzheimer définie par Dickerson et al. (panel B) par concentrations plasmatiques croissantes en lutéine à l’inclusion (n = 461), cohorte des 3-Cités, Bordeaux, 1999-2011.	208
Figure 29. Trajectoires moyennes des performances cognitives globales (panel A, n = 1.031) et de la mémoire (panel B, n = 1.071), estimées par modèles linéaires mixtes, selon des concentrations plasmatiques croissantes en β -carotène à l’inclusion, cohorte des 3-Cités, Bordeaux, 1999-2018.	210
Figure 30. Trajectoires moyennes des volumes de matière grise totale (panel A), du volume du lobe temporal médian (panel B) et de l’épaisseur corticale de la signature de la maladie d’Alzheimer définie par Dickerson et al. (panel C) par catégories du statut plasmatique en vitamine D à l’inclusion (n = 451), cohorte des 3-Cités, Bordeaux, 1999-2011.	215
Figure 31. Associations entres les concentrations plasmatiques en nutriments et les consommations des aliments sources (n = 969 à 1.135), cohorte des 3-Cités, Bordeaux, 1999-2002.....	218
Figure 32. Corrélations (coefficient de corrélation de Pearson) entre les concentrations plasmatiques en DHA (panel A, n = 424) ou en caroténoïdes totaux (panel B, n = 567) mesurées à l’inclusion et au suivi à 10 ans, cohorte des 3-Cités, Bordeaux, 1999-2010.	218
Figure 33. Associations entre la consommation de poisson et la charge en hypersignaux de la substance blanche, la présence d’infarctus cérébraux et la sévérité des dilatations des espaces périvasculaires (n = 1.623), cohorte des 3-Cités, Dijon, 1999-2000.....	286

Liste des Tableaux

Tableau 1. Marqueurs de la structure et de la santé cérébrale à l’Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) et à la Tomographie à Émission de Positons (TEP).	29
Tableau 2. Classification Amyloïde/Tau/Neurodégénérescence et correspondance avec les critères diagnostiques du NIA-AA et du IWG. Adapté de <i>Jack et al.</i> [107,143].	44
Tableau 3. Recommandations nutritionnelles et sources alimentaires des principaux nutriments d’intérêt pour le cerveau, données issues de l’Agence nationale de sécurité sanitaire de l’alimentation, de l’environnement et du travail (Anses), 2016.	63
Tableau 4. Études épidémiologiques sur l’association entre consommation de poisson ou acides gras polyinsaturés oméga-3 et biomarqueurs de la structure cérébrale (macrostructure : volumes cérébraux et épaisseur corticale ; et microstructure) à l’IRM dans le vieillissement cérébral, classées par année de publication (en rapprochant celles issues d’une même cohorte).	72
Tableau 5. Études épidémiologiques sur l’association entre consommation de poisson ou acides gras polyinsaturés oméga-3 et lésions cérébrales vasculaires à l’IRM dans le vieillissement, classées par année de publication.	82
Tableau 6. Études épidémiologiques sur l’association entre consommation de poisson ou acides gras polyinsaturés oméga-3 et lésions cérébrales typiques de la maladie d’Alzheimer à la TEP dans le vieillissement, classées par année de publication.	86
Tableau 7. Études épidémiologiques sur l’association entre nutriments antioxydants et biomarqueurs du vieillissement cérébral à l’IRM, classées par année de publication.	98
Tableau 8. Études épidémiologiques sur l’association entre nutriments antioxydants et lésions cérébrales typiques de la maladie d’Alzheimer à la TEP dans le vieillissement, classées par année de publication.	104
Tableau 9. Études épidémiologiques sur l’association entre vitamines B et biomarqueurs du vieillissement cérébral à l’IRM, classées par année de publication (en rapprochant celles issues d’une même cohorte).	115
Tableau 10. Études épidémiologiques sur l’association entre vitamine D et biomarqueurs du vieillissement cérébral à l’IRM, classées par année de publication (en rapprochant celles issues d’une même cohorte).	121
Tableau 11. Études épidémiologiques sur l’association entre vitamines D et B et lésions cérébrales typiques de la maladie d’Alzheimer à la TEP, classées par année de publication.	126
Tableau 12. Études épidémiologiques sur l’association entre profils alimentaires et biomarqueurs du vieillissement cérébral à l’IRM, classées par année de publication (en rapprochant celles issues d’une même cohorte).	136
Tableau 13. Études épidémiologiques sur l’association entre profils alimentaires et lésions cérébrales typiques de la maladie d’Alzheimer à la TEP dans le vieillissement, classées par année de publication.	142

Tableau 14. Catégories de recueil et recodage en variables quantitatives des fréquences de consommation alimentaire du fréquentiel au premier suivi de la cohorte des 3-Cités, Bordeaux, 2001-2002.	166
Tableau 15. Groupes d'aliments créés à partir de 23 items du fréquentiel alimentaire préalablement recodés en nombre de portions par semaine, au premier suivi de la cohorte des 3-Cités, Bordeaux, 2001-2002.	166
Tableau 16. Caractéristiques des modèles régression utilisés dans la thèse.	174
Tableau 17. Associations entre les caroténoïdes plasmatiques et le risque de démence, estimées par modèles de Cox (n = 1.101), cohorte des 3-Cités, Bordeaux, 1999-2014.	209
Tableau 18. Associations entre les concentrations plasmatiques en caroténoïdes totaux (n = 141), en EPA+DHA (n = 113), et en vitamine D (n = 141) à l'inclusion et l'intégrité de la substance blanche 10 ans plus tard, cohorte des 3-Cités, Bordeaux, 1999-2011.	216
Tableau 19. Concentrations plasmatiques moyennes en EPA+DHA à l'inclusion en fonction de la fréquence de consommation de poisson recueillie par fréquentiel alimentaire à chaque visite de suivi, cohorte des 3-Cités, Bordeaux, 1999-2018.	219
Tableau 20. Concentrations plasmatiques moyennes en caroténoïdes totaux à l'inclusion en fonction de la fréquence de consommation de fruits et légumes recueillie par fréquentiel alimentaire à différentes visites de suivi, cohorte des 3-Cités, Bordeaux, 1999-2018.	219
Tableau 21. Association entre le score du MIND diet et la structure cérébrale évaluée 9 ans plus tard (n = 171), cohorte des 3-Cités, Bordeaux, 2001-2011.	250
Tableau 22. Associations entre les consommations de fruits et légumes, de légumineuses, de viande et d'huile d'olive et l'indicateur du fardeau cérébrovasculaire à l'Imagerie par Résonance Magnétique (n = 1.623), cohorte des 3-Cités, Dijon, 1999-2000.	284

Liste des Annexes

Annexe I. Critères diagnostiques de la démence du DSM-IV-TR (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, IV edition, Text Revision, 2000) et des troubles cognitifs majeur ou léger du DSM-V (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, V edition, 2013), American Psychiatric Association.	344
Annexe II. Critères diagnostiques de la maladie d'Alzheimer du NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke – Alzheimer's Disease and Related Disorders Association), <i>McKhann et al.</i> , 1984.	345
Annexe III. Critères diagnostiques de la maladie d'Alzheimer du NIA-AA (National Institute of Aging – Alzheimer's Association), <i>McKhann et al.</i> , <i>Albert et al.</i> , et <i>Sperling et al.</i> , 2011...	346
Annexe IV. Critères diagnostiques de la maladie d'Alzheimer du IWG (International Working Group for New Research Criteria for the Diagnosis of Alzheimer's Disease), <i>Dubois et al.</i> , 2007 (IWG) et 2014 (IWG-2).....	348
Annexe V. Paramètres d'acquisition des images d'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM), cohorte des 3-Cités, 1999-2011.	350
Annexe VI. Fréquentiel alimentaire du questionnaire général à l'inclusion, cohorte des 3-Cités, 1999-2000.....	352
Annexe VII. Rappel des 24-heures et fréquentiel alimentaire détaillé à la première visite de suivi (2 ans), cohorte des 3-Cités, Bordeaux, 2001-2002.....	355
Annexe VIII. Éléments supplémentaires de l'article 1 : Blood polyunsaturated omega-3 fatty acids, brain atrophy, cognitive decline, and dementia risk. <i>Alzheimer's and Dementia</i> , 2021.	362
Annexe IX. Éléments supplémentaires de l'article 2 : Plasma carotenoids and medial temporal lobe atrophy in older adults. <i>Clinical Nutrition</i> , 2021.....	372
Annexe X. Éléments supplémentaires de l'article 3 : Association of a MIND diet with the risk of dementia and brain structure in a French older population. (en préparation).	375
Annexe XI. Éléments supplémentaires de l'article 4 : Fish intake and MRI burden of cerebrovascular disease in older adults. <i>Neurology</i> , 2021.....	380
Annexe XII. Activités et formations pendant la thèse	387

Abréviations

¹⁸ F	Fluor 18
25(OH)D	25-hydroxyvitamine D (vitamine D)
2D, 3D	2 dimensions, 3 dimensions
3C	Trois-Cités (étude des)
Aβ	Amyloïde-bêta
ACP	Analyse en Composantes Principales
ADN	Acide Désoxyribonucléique
AGM	Acide Gras Monoinsaturé
AGPI	Acide Gras Polyinsaturé
AGPI LC	Acide Gras Polyinsaturé à Longue Chaîne
AGPI n-3	Acide Gras Polyinsaturé Oméga-3
AGPI n-6	Acide Gras Polyinsaturé Oméga-6
AGS	Acide Gras Saturé
<i>APOEε4</i>	Allèle ε4 du gène de l'apolipoprotéine E
APP	<i>Amyloid Precursor Protein</i>
A/T/N	Classification Amyloïde/Tau/Neurodégénérescence
BOLD	<i>Blood Oxygenation Level-Dependant signal</i>
BVRT	<i>Benton Visual Retention Test</i>
DASH	<i>Dietary Approches to Stop Hypertension</i>
DHA	Acide docosahexaénoïque (22:6 n-3)
DOHaD	<i>Developmental Origins of Health and Disease</i>
DPA	Acide docosapentaénoïque (22:5 n-3)
DSM	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>
DTI	<i>Diffusion Tensor Imaging</i>
EPA	Acide eicosapentaénoïque (20:5 n-3)
FDG	¹⁸ F-fluorodésoxyglucose
FINGER	<i>Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability</i>
FLAIR	<i>Fluid-attenuated inversion recovery</i>

FFQ	<i>Food Frequency Questionnaire</i>
FSL	<i>fMRIB Software Library</i>
JHU	<i>John Hopkins University</i>
IC _{95%}	Intervalle de Confiance à 95%
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
IRMf	Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle
IST	<i>Isaacs' Set Test</i>
IWG	<i>International Working Group</i>
MAPT	<i>Multidomain Alzheimer Preventive Trial</i>
MCI	<i>Mild Cognitive Impairment</i>
MeDi	Diète Méditerranéenne
MIND diet	<i>Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay diet</i>
MMSE	<i>Mini-Mental State Examination</i>
NFκB	<i>Nuclear Factor kappa B</i>
NIA-AA	<i>National Institute of Aging – Alzheimer Association</i>
NINCDS-ADRDA	<i>National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke – Alzheimer's Disease and Related Disorders Association</i>
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PiB	Pittsburgh Compound B
PPAR	<i>Peroxisome Proliferator-Activated Receptors</i>
<i>PREDIMED</i>	<i>PREvención con DIeta MEDiterránea</i>
PreDIVA	<i>Prevention of Dementia by Intensive Vascular Care</i>
PSEN1/PSEN2	Gènes codant pour les présénilines 1 ou 2
RAR	<i>Retinoid Acid Receptor</i>
ROS	<i>Reactive Oxygen Species</i>
RXR	<i>Retinoid X Receptor</i>
SPM	<i>Statistical Parametric Mapping</i>
SUVR	<i>Standard Uptake Value Ratio</i>
SU.VI.MAX	SUpplementation en VIamines et Minéraux Anti-oXydants
T2*	Écho de gradient T2
TBSS	<i>Tract-Based Spatial Statistics</i>
TEP	Tomographie par Émission de Positons
TMT	<i>Trail Making Test</i>
VBM	<i>Voxel-Based Morphometry</i>

Introduction et objectif général

En 2020, plus de 720 millions de personnes étaient âgées de plus de 65 ans dans le monde, soit 9,3% de la population (données de la Banque Mondiale), et cette proportion est amenée à croître dans les prochaines années pour atteindre 16,0% en 2050 si l'on suit la dynamique actuelle du vieillissement de la population [1]. Ce vieillissement de la population n'est pas seulement une question de démographie. D'un point de vue biologique, il s'accompagne de modifications physiopathologiques pouvant conduire au développement de maladies liées à l'âge. Le vieillissement fait alors le lit d'un véritable problème de santé publique.

La démence est une pathologie commune du vieillissement affectant environ 50 millions de personnes dans le monde, soit environ 5% des personnes âgées de plus de 60 ans [2], et 1,2 million de personnes en France [3]. La démence est un syndrome clinique pathologique (par opposition au vieillissement physiologique, dit « normal ») décrivant un ensemble de symptômes neuropsychologiques caractérisés par un déclin significatif et progressif des fonctions cognitives se traduisant par une dégradation de l'autonomie dans les activités de la vie quotidienne [4]. La principale étiologie de la démence est la maladie d'Alzheimer, comptant pour 50 à 70% des cas. La maladie d'Alzheimer est définie par la présence de deux lésions cérébrales typiques : les dégénérescences neurofibrillaires (accumulation anormale de protéines Tau) et les plaques amyloïdes (agrégats de protéines Amyloïde-bêta [A β]). La démence est une maladie dite multifactorielle, reposant sur plusieurs composantes physiopathologiques sous-jacentes et se développant selon des interactions complexes entre des facteurs de risque génétiques et environnementaux. La présence de facteurs de risque environnementaux modifiables offre des possibilités d'action en termes de prévention pour retarder ou éviter l'apparition des troubles cognitifs.

Le 7 juin 2021 dernier, l'agence américaine du médicament, *Food and Drug Administration*, a approuvé la mise sur le marché de l'Adulhelm®, premier traitement contre la maladie d'Alzheimer s'attaquant directement à une pathologie sous-jacente caractéristique de la maladie : la formation de plaques amyloïdes, via l'injection d'anticorps contre la protéine A β [5]. L'autorisation de mise sur le marché de ce

traitement est basée sur des résultats d'essais cliniques de phase 3 montrant une réduction de l'accumulation des plaques amyloïdes mais reste controversée par manque de données sur les effets cliniques (déclin cognitif) et est soumise à la condition de confirmation des résultats [6,7]. Toutefois, la physiopathologie de la démence est complexe et ne se résume pas à l'amyloïde dont le rôle dans la symptomatologie reste encore mal compris. De plus, la découverte de traitements n'empêche pas la nécessité primordiale de développer des stratégies de prévention précoce de la démence et plus généralement du vieillissement cognitif [8].

Le dernier rapport de 2020 de la commission du *Lancet* sur la prévention de la démence propose douze facteurs de risque modifiables qui permettraient de retarder ou prévenir 40% des cas de démence dans le monde : un faible niveau d'éducation, les troubles de l'audition, les traumatismes crâniens, l'hypertension, la consommation excessive d'alcool, l'obésité, le tabac, la dépression, l'isolement social, l'inactivité physique, la pollution de l'air et le diabète [9]. La nutrition est un autre facteur modifiable d'intérêt largement discuté dans le rapport. En effet, différents nutriments apportés par l'alimentation possèdent des propriétés pléiotropiques potentiellement intéressantes pour la santé cérébrale, avec des effets sur la santé cardio et cérébrovasculaire, des propriétés neuro-protectrices (anti-inflammatoires, contre le stress oxydant, etc.) ou encore des rôles structurels et fonctionnels dans la composition des neurones.

Dans le rapport, les auteurs relèvent le fait que les études épidémiologiques d'observation se sont historiquement intéressées à des nutriments candidats avec des effets potentiellement bénéfiques pour la santé cérébrale (tels que les acides gras oméga-3, les vitamines B, C, D et E), avant de considérer l'alimentation plus globalement au travers des profils alimentaires tels que le régime Méditerranéen, combinant différents aliments d'intérêt (poisson, fruits, légumes, céréales, huile d'olive) avec de possibles effets synergiques sur le risque de déclin cognitif ou de démence. Le rapport du *Lancet* pointe du doigt les résultats parfois contradictoires des études d'observation et des résultats d'essais cliniques ne permettant pas de mettre en évidence un effet bénéfique spécifique sur le vieillissement cérébral. Ainsi, faute de preuves suffisantes, la nutrition n'est pas retenue dans la liste des douze facteurs de risque modifiables. L'intérêt potentiel de la nutrition est toutefois relevé par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) qui intègre l'adhérence à un régime de type Méditerranéen dans ses recommandations de 2019 pour réduire le déclin cognitif ou le risque de démence [10].

Dans ce contexte, une meilleure compréhension des mécanismes sous-tendant la relation entre la nutrition et le vieillissement cérébral (physiologique et pathologique) est essentielle pour établir des stratégies de prévention efficaces. Les techniques de neuro-imagerie, en premier lieu l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM), ont ouvert la possibilité d'étudier *in vivo* les changements cérébraux structurels et fonctionnels se développant sur des dizaines d'années avant l'apparition des symptômes cliniques [11]. Ces méthodes se sont démocratisées dans les études épidémiologiques et permettent d'appréhender les relations mécanistiques sous-jacentes aux pathologies du vieillissement cérébral ou d'identifier des facteurs de risque modifiables précoces dans le développement des maladies neurodégénératives.

L'objectif général de ce travail de recherche en épidémiologie est donc d'appréhender les mécanismes sous-tendant la relation entre nutrition et vieillissement cognitif, en abordant la nutrition à travers plusieurs angles complémentaires (du nutriment candidat au profil de consommation) et le vieillissement cérébral à travers plusieurs de ses composantes neurobiologiques.

Dans un premier chapitre de cette thèse, nous présenterons les différents processus physiopathologiques du vieillissement cérébral et nous proposerons une revue exhaustive des outils disponibles en neuro-imagerie afin de pouvoir positionner notre travail dans une problématique globale. Puis, nous décrirons l'épidémiologie de la démence et ses facteurs de risque. Enfin, nous ferons un état de l'art des études épidémiologiques sur la relation entre la nutrition et les marqueurs en neuro-imagerie du vieillissement cérébral.

Le deuxième chapitre présentera les données de la cohorte des 3-Cités mises à profit dans nos travaux et les enjeux méthodologiques spécifiques de la thèse.

Dans le troisième chapitre, nous exposerons les résultats obtenus, selon deux grandes parties : l'une s'intéressant aux indicateurs structurels, incarnant des biomarqueurs validés de la démence ; et l'autre portant sur la charge cérébrale vasculaire. Cette partie prend appui sur quatre articles préparés dans le cadre de cette thèse (trois publiés, et un en préparation).

Enfin, nous concluons cette thèse par une discussion générale de nos résultats et par la proposition de perspectives de recherche pour les années à venir.

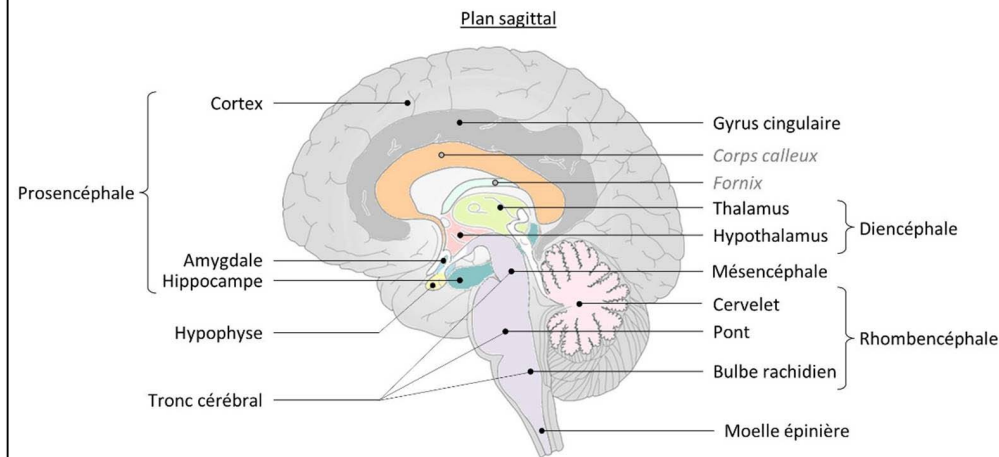
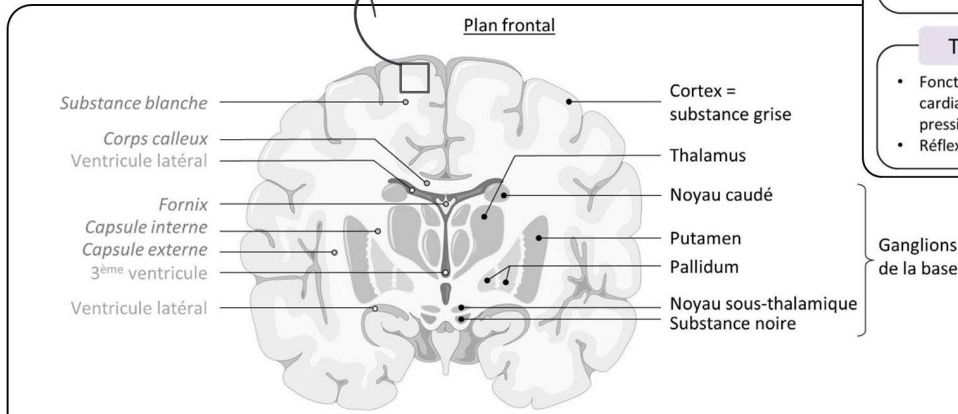
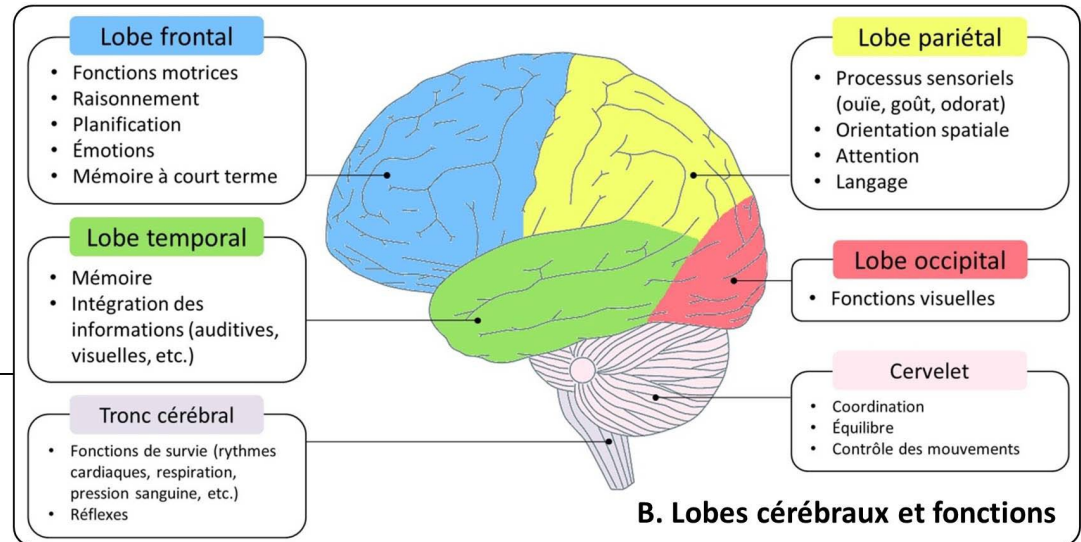
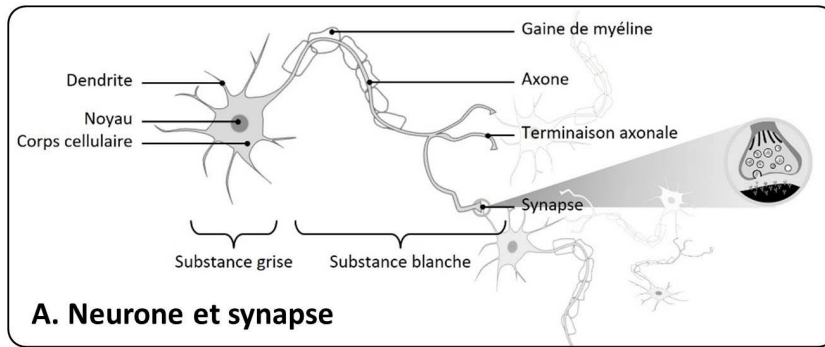
Chapitre 1 : État des connaissances

1.1 Avant-propos : notions de neuro-anatomie

Le cerveau est un maillage d'une centaine de milliards de neurones connectés entre eux et organisés en réseaux fonctionnels au sein de régions (ou structures) cérébrales spécialisées pour permettre le fonctionnement cognitif. La **Figure 1** présente les grandes lignes de l'anatomie cérébrale.

Les neurones sont les unités fonctionnelles de base du cerveau, essentiels à la communication intercellulaire du système nerveux. Ils sont composés d'un corps cellulaire renfermant le noyau contenant l'ADN et la machinerie nécessaire à la synthèse de protéines et au métabolisme, et de deux types de prolongements permettant l'échange d'information (émission/réception) avec les autres neurones (**Figure 1, panel A**). L'unique axone d'un neurone assure la transmission de l'information qui se propage par message électrique le long de l'axone avant d'être traduite en message chimique au niveau des nombreuses terminaisons axonales où les synapses permettent une communication sélective de neurone à neurone via l'émission de neurotransmetteurs (tels que l'acide γ -aminobutyrique, le glutamate, ou l'acétylcholine ; **Figure 1, panel A**). L'axone, dont la longueur peut atteindre un mètre, est protégé par une gaine de myéline qui accroît la vitesse de transmission de l'information, près de 100 mètres par seconde contre 1 mètre par seconde pour un axone non-myélinisé [12]. Les dendrites sont les extrémités réceptrices des neurones, recevant l'information provenant d'autres neurones au niveau des synapses. Chaque neurone forme ainsi environ 10.000 connections avec les autres cellules nerveuses, soit un nombre de contacts synaptiques estimé à environ 10^{14} pour le cerveau entier [13]. L'ensemble des axones forment la substance (ou matière) blanche, tandis que la matière grise correspond à la concentration des corps cellulaires des neurones (**Figure 1, panels A et C**).

D'autres cellules, les cellules gliales, sont essentielles au bon fonctionnement du système nerveux et assurent diverses fonctions de support telles que : le maintien, par les



C. Principales structures cérébrales

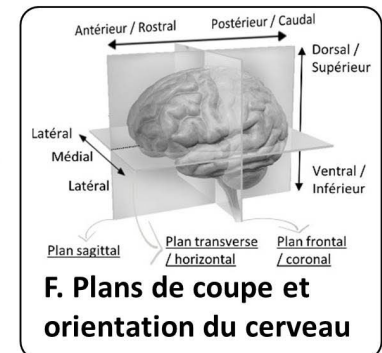
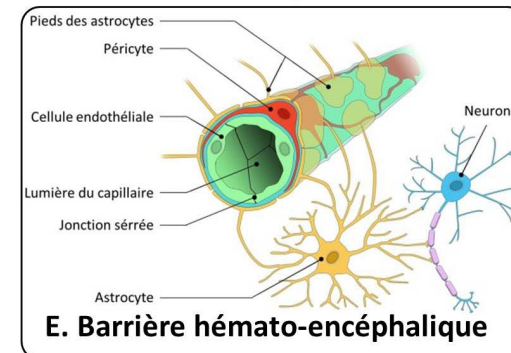
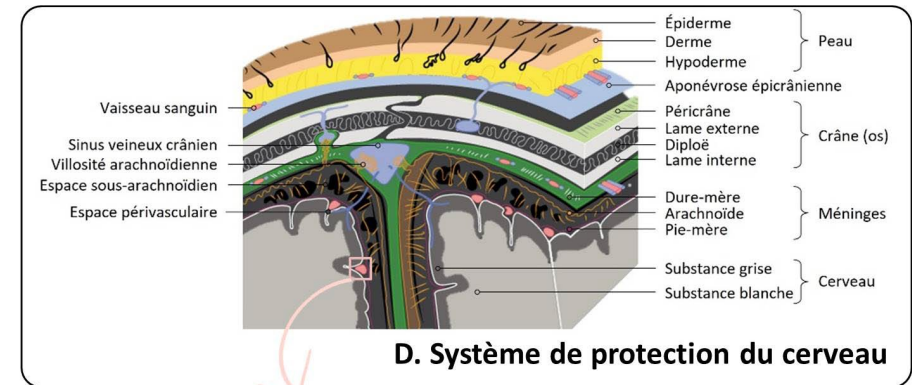


Figure 1. Anatomie cérébrale.

Panel A. Schéma de la structure d'un neurone (distinguant matières grise et blanche), et d'une synapse. **Panel B.** Schéma et fonctions des quatre lobes corticaux, du cervelet et du tronc cérébral. **Panel C.** Schéma des principales structures cérébrales dont le thalamus et les structures sous-corticales (amygdale, hippocampe, ganglions de la base). **Panel D.** Schéma du système de protection du cerveau. **Panel E.** Schéma de la barrière hémato-encéphalique, issu de *Brown et al.* **Panel F.** Plans de coupe et repères anatomiques du cerveau.

astrocytes, de la barrière hémato-encéphalique (unité neuro-vasculaire assurant les régulations du flux sanguin, des neurotransmetteurs et du glucose ou la réparation des lésions, **Figure 1, panel E**) ; la formation de la gaine de myéline par les oligodendrocytes, cellules productrices de myéline ; ou la protection des neurones par la microglie aux capacités phagocytaires.

Les neurones interconnectés forment des réseaux qui s'assemblent au sein de structures anatomo-fonctionnelles distinctes définies par leur développement, leur architecture et leurs fonctions. Ainsi, le cortex cérébral périphérique, de quelques millimètres d'épaisseur, comprend près de 75% des corps cellulaires des neurones (c'est-à-dire la matière grise) et peut être parcellisé en quatre grands lobes : frontal, pariétal, temporal et occipital. Chaque lobe est impliqué dans des fonctions spécifiques décrites en **Figure 1, panel B**. Anatomiquement situées en dessous de la couche du cortex cérébral, les structures sous-corticales sont des noyaux de substance grise incluant : les ganglions de la base, l'hippocampe et l'amygdale (**Figure 1, panel C**). Les ganglions de la base (noyaux caudés, putamen, pallidum, noyaux sous-thalamiques, substance noire) sont impliqués dans l'initiation et le contrôle des mouvements et dans la modulation des sensations. L'hippocampe est la structure de la mémoire à long terme, notamment la mémoire épisodique liée aux émotions et aux souvenirs des événements vécus ; il joue également un rôle dans la navigation spatiale. L'amygdale est impliquée dans la mémoire, l'apprentissage et la régulation des émotions. Parmi les autres structures cérébrales, le thalamus joue un rôle de relai des informations sensorielles et motrices vers le cortex, et l'hypothalamus régule le milieu interne (**Figure 1, panel C**). À noter que, à l'exception du cervelet et du tronc cérébral (**Figure 1, panel B**), ces structures de la substance grise sont présentes par paires, distinguant les hémisphères droit et gauche.

Les différentes structures anatomo-fonctionnelles interagissent via la substance blanche, organisée en faisceaux de fibres (ou axones). Trois types de faisceaux peuvent être distingués : les faisceaux d'association reliant des régions au sein d'un même hémisphère, les commissures inter-hémisphériques connectant en miroir les régions des deux hémisphères, et les fibres de projection associant le cortex cérébral et les structures sous-jacentes. Le principal faisceau de la substance blanche est le corps calleux (**Figure 1, panel C**) qui permet la communication entre les lobes corticaux des deux hémisphères : le genou du corps calleux assure la connexion au niveau du lobe frontal ; le bec fait le lien entre les cortex frontaux et une partie des lobes temporaux ; le corps uni les lobes pariétaux et temporaux ; et le splénium relie les deux hémisphères du lobe occipital. Le

fornix (commissure inter-hémisphérique) et le cingulum (faisceau d'association) sont des faisceaux qui connectent les structures du système limbique incluant l'hippocampe, l'amygdale, l'hypothalamus et le gyrus cingulaire (**Figure 1, panel C**). Parmi les fibres de projection, on peut noter la capsule interne entre le thalamus, le noyau caudé, le putamen et le pallidum, et la capsule externe (**Figure 1, panel C**).

La protection du cerveau est assurée par un système incluant les os du crâne, les trois membranes des méninges (dure-mère, arachnoïde, pie-mère) et le liquide cébrospinal circulant dans l'espace sous-arachnoïdien (**Figure 1, panel D**). Le liquide cébrospinal a un rôle mécanique d'amortisseur, assure le maintien de la pression intracrânienne par la régulation de son volume, et est impliqué dans la protection immunologique et l'élimination des déchets cellulaires jouant ainsi un rôle déterminant dans l'homéostasie cérébrale. Le liquide cébrospinal est produit à l'intérieur du cerveau et est sécrété par les ventricules cérébraux au sein desquels il circule (**Figure 1, panel C**). La composition du liquide cébrospinal est régulée par la barrière hémato-encéphalique, composée de neurones, d'astrocytes, des péricytes et de cellules endothéliales à jonctions serrées qui assurent le transport des métabolites sanguins du réseau vasculaire cérébral, dense en capillaires et artères pénétrantes, vers les espaces périvasculaires et le milieu intracérébral (**Figure 1, panel E**).

Une des caractéristiques du cerveau humain est sa longue période de développement et de maturation, avec la production de nouveaux neurones (la neurogenèse), la multiplication des axones, dendrites et synapses, le développement de la gaine de myéline ou encore l'organisation progressive des réseaux neuronaux, sur une période d'une vingtaine d'années (**Figure 2**). De plus, si la genèse de nouveaux neurones a longtemps été vue comme étant l'apanage du développement cérébral et s'arrêtant vers l'âge de la puberté [14], il est désormais établi qu'il existe une neurogenèse adulte, active tout au long de la vie dans certaines régions cérébrales, notamment dans l'hippocampe [15]. Une diminution de cette production de nouveaux neurones est toutefois observée avec l'avancée en âge [16,17]. De même, le vieillissement s'accompagne d'une perte de neurones et de synapses qui engendre une atrophie cérébrale et une altération de la connectivité entre les structures (**Figure 2**). Cette fragilisation des réseaux neuronaux, premier substrat du vieillissement cognitif, pourrait rendre le cerveau plus vulnérable aux lésions (notamment de type Alzheimer) et ainsi augmenter le risque de développer les pathologies du vieillissement cérébral telles que la démence [17,18]. Ces aspects de la physiopathologie du vieillissement cérébral seront détaillés dans le paragraphe **1.2.1**.

Ainsi, l'anatomie cérébrale évolue tout au long de la vie selon une dynamique générale (**Figure 2**) qui peut être modulée par des facteurs individuels. Cette capacité de modulation de la structure cérébrale en réponse à divers stimuli, notamment liés à l'environnement dans lequel l'individu évolue tout au long de la vie, correspond à la plasticité cérébrale structurelle. La plasticité structurelle peut être observée à l'IRM qui cartographie les changements structurels ou fonctionnels du cerveau. La *macrostructure* correspond au volume de la substance grise et à l'épaisseur corticale, dont les évolutions reflètent la neurogenèse ou l'atrophie cérébrale. La *microstructure* (ou *connectivité structurelle*) décrit la structure des faisceaux de fibres dans la substance blanche, dont la réorganisation reflète la modification des connections entre neurones par la création de nouvelles synapses ou l'altération des fibres de substance blanche. Plus récemment, l'imagerie a permis d'appréhender la *connectivité fonctionnelle*. La plasticité fonctionnelle est la capacité à mobiliser différents réseaux cognitifs pour la réalisation d'une tâche, ou bien même au repos. Ces notions de neuro-imagerie seront abordées dans la partie **1.2.2 Apport de la neuro-imagerie pour l'étude du vieillissement cérébral**).

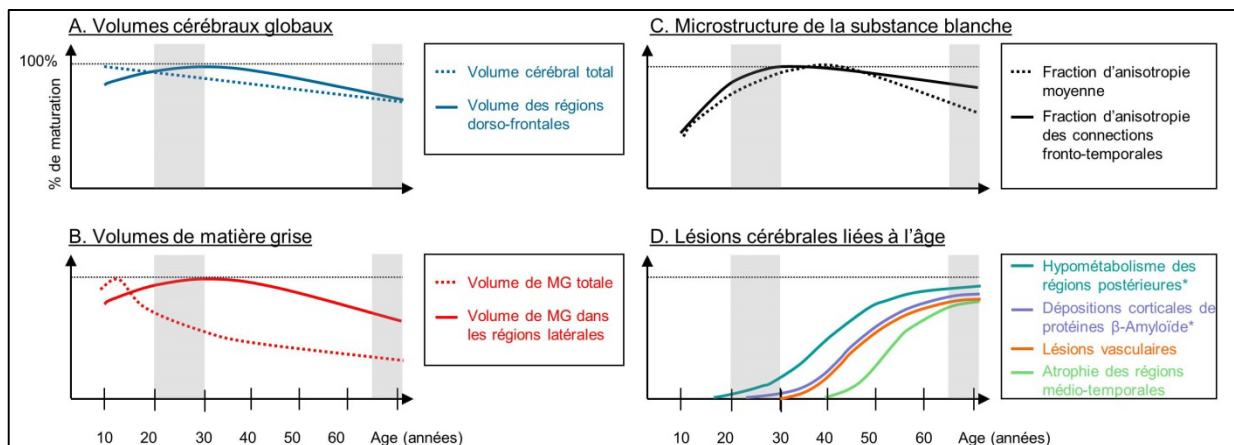


Figure 2. Trajectoires de la maturation et du vieillissement cérébral humain dans certaines régions clés, déduites d'études en neuro-imagerie existantes sur les changements de volume du cortex, de la substance blanche au cours de la vie (panels A à C) et sur les modifications pathologiques au cours du vieillissement (panel D) [19–30].

La structure cérébrale évolue tout au long de la vie et de manière différentielle selon les régions cérébrales considérées. Une maturation cérébrale tardive, jusqu'à l'âge de 20-30 ans, peut être identifiée dans plusieurs régions (panels A à C) ; cette période semblant être une période critique avant le début d'une diminution très progressive des volumes cérébraux avec l'âge et l'apparition des premières lésions cérébrales chez certaines personnes (panel D et bande colorée en gris sur dans les quatre panels). Bien que le volume cérébral total décroisse de manière linéaire à partir de l'âge de 10 ans en raison d'un élagage sélectif [26], le volume cérébral continue à augmenter jusqu'à l'âge de 30 ans dans les régions frontales et temporales [21,22] (panel A). De même, les volumes de matière grise (MG) commencent à diminuer après la puberté [19,23] mais continuent à augmenter dans les régions cérébrales latérales [22,23] avant de diminuer rapidement [22] (panel B). La microstructure de la substance blanche (évaluées à travers la fraction d'anisotropie) mûrit également jusqu'à l'âge de 30 ans avant d'être progressivement altérée [25,26] (panel C). En parallèle de cette maturation tardive des structures cérébrales, les premières lésions cérébrales liées à l'âge commencent à apparaître chez les jeunes adultes (panel D). Par exemple, un hypométabolisme dans les régions postérieures et une accumulation de protéines β -amyloïde (deux mécanismes impliqués dans les processus de neuro-dégénérescence à l'origine de la maladie d'Alzheimer) peuvent être observés dès l'âge de 30 ans chez les individus présentant des facteurs de risque de la maladie (*trajectoires hypothétiques obtenues chez des sujets à risque génétique élevé de maladie d'Alzheimer [28,29]). Des lésions vasculaires peuvent également être détectées dans la substance blanche, chez les participants âgés de moins de 40 ans [30].

1.2 Le vieillissement cérébral

Le vieillissement est un phénomène physiologique pouvant être caractérisé, en l'état actuel des connaissances, par neuf mécanismes cellulaires signant la perte d'intégrité physiologique et étant potentiellement à l'origine du développement d'une vulnérabilité aux maladies : instabilité génomique, raccourcissement des télomères, altérations épigénétiques, diminution de la protéostase (c'est-à-dire la production de protéines fonctionnelles et leur dégradation), dérégulation du métabolisme des nutriments, dysfonctionnement des mitochondries, sénescence cellulaire, épuisement des cellules souches, dégradation de la communication intercellulaire (**Figure 3, panel A**) [31]. Le cerveau n'est pas étranger à ces processus du vieillissement se traduisant par une altération progressive de la structure du cerveau avec la réduction du volume cérébral, la dégradation des connexions entre les neurones, l'apparition de lésions vasculaires, et l'accumulation de protéines A β et Tau (souvent considérées comme typique de la maladie d'Alzheimer) (**Figure 3, panels B, C et D**) [32–34]. Le développement progressif de ces altérations cérébrales liées à l'âge peut débuter précocement, dès 25-30 ans, chez certaines personnes à risque (**Figure 2**) [28–30], et leur apparition peut se manifester chez certains individus par une diminution des capacités cognitives et le développement de pathologies telles que la démence, et sa cause principale la maladie d'Alzheimer. L'intensité et la localisation de ces processus physiopathologiques et le concept de réserves cognitive et cérébrale pourraient aider à appréhender cette distinction entre vieillissement physiologique « normal » et pathologique qui reste parfois difficile à établir.

1.2.1 Physiopathologie du vieillissement cérébral

1.2.1.1 Processus cellulaires du vieillissement cérébral

Une des principales caractéristiques du vieillissement cellulaire est la modification de l'expression génique liée à des altérations épigénétiques (c'est-à-dire la méthylation de l'ADN, la modification des histones, etc.) induisant des modifications dans la traduction des gènes en protéines fonctionnelles (**Figure 3, panel A**) [32–34]. Ainsi, dans le cerveau, on observe avec le vieillissement une diminution de l'expression des gènes associés à la transmission synaptique ou aux fonctions mitochondriales, et une augmentation compensatoire de l'expression des gènes impliqués dans la réponse au stress, l'inflammation ou les processus de myélinisation des axones [35].

Le cerveau est un des organes les plus consommateurs en énergie, notamment pour la transmission du message électrochimique le long et entre les neurones. Ainsi, le cerveau consomme près de 20% de l'apport énergétique total alors qu'il représente seulement 2% du poids corporel [36]. La production d'énergie est assurée à l'intérieur des neurones par les mitochondries à partir de sucre (principalement le glucose) et d'oxygène. Les mitochondries sont également impliquées dans l'homéostasie du calcium, la régulation de la transcription des gènes et l'apoptose neuronale [33]. À noter que pour répondre à ses besoins importants en oxygène et nutriments, le cerveau dispose d'un système vasculaire complexe sensible aux processus cellulaires liés à l'âge.

Avec le vieillissement, le cerveau est susceptible aux dysfonctionnements des mitochondries, caractérisés par une accumulation de mutations dans l'ADN mitochondrial, une altération des fonctions de la chaîne de transport des électrons impliquée dans la production d'énergie, une dépolarisation des membranes mitochondriales (**Figure 3, panel A**). Ainsi, un hypométabolisme du glucose est observé notamment dans les lobes temporaux, pariétaux et frontaux et dans le cortex moteur [33]. Cette altération du métabolisme glucidique est corrélée avec les symptômes cognitifs et pourrait être un marqueur précoce de la maladie d'Alzheimer. Le dérèglement du métabolisme énergétique est également associé à une augmentation des espèces réactives de l'oxygène (ROS pour *Reactive Oxygen Species*), sous-produits de la respiration mitochondriale qui soumettent le cerveau vieillissant à un stress oxydant important altérant les membranes cellulaires, l'ADN et les protéines par un processus d'oxydation (**Figure 3, panel A**). Par exemple, l'oxydation de l'ADN des oligodendrocytes entraîne une diminution de l'activité de ces cellules impliquées dans la production et la réparation de la gaine de myéline [33]. La démyélinisation des fibres de substance blanche qui en suit joue un rôle clé dans le développement des altérations cérébrales liées à l'âge.

Le dysfonctionnement mitochondrial est également caractérisé par une altération du métabolisme du calcium, avec pour conséquence une réduction de la plasticité synaptique [33]. En effet, l'influx de calcium dans les terminaisons axonales pré-synaptiques déclenche l'exocytose, c'est-à-dire la libération des neurotransmetteurs par fusion des vésicules synaptiques contenant les messagers chimiques avec la membrane plasmique. Ces dysfonctionnements synaptiques entraînent une réorganisation des réseaux de neurones et intervient en amont de la perte des synapses et des neurones. Dans la maladie d'Alzheimer, une dérégulation des systèmes de neurotransmission est observée dans l'hippocampe [37,38].

Le vieillissement cérébral est également caractérisé par des modifications post-traduction des protéines, telles que l'oxydation par des ROS ou le repliement des protéines, qui altèrent leurs fonctions et structure, et les rendent susceptibles à l'accumulation (comme les protéines Tau hyperphosphorylées, clés dans la pathologie Alzheimer) ou au contraire à la dégradation (**Figure 3, panel A**). La dégradation des protéines endommagées est régulée par des processus d'ubiquitination (complexe protéasome-ubiquitine) ou d'autophagie (c'est-à-dire de recyclage des éléments cellulaires par les lysosomes pour la production de nutriments dans des conditions de manque de nutriments extracellulaires ou dans des conditions de stress cellulaire). Ces deux processus sont également dégradés dans le vieillissement : réduction de l'expression des gènes impliqués dans le système protéasome-ubiquitine et altération des voies de signalisation impliquées dans l'autophagie.

La présence de ROS et l'accumulation de certaines protéines (par exemple A β) dans le cerveau vieillissant sont associés à la présence de signaux pro-inflammatoires, de faible intensité mais chroniques, qui maintiennent en activation les cellules microgliales sécrétrices de cytokines (interleukine 6, facteur de nécrose tumoral α et interleukine 1 β) (**Figure 3, panel A**) [33]. *A priori* bénéfique pour le cerveau car permettant l'élimination des agrégats de protéines et favorisant la réparation tissulaire, cette neuro-inflammation chronique impliquant les cellules microgliales est délétère à long terme. En effet, l'effet neurotoxique d'une exposition soutenue aux facteurs pro-inflammatoires est à l'origine d'une susceptibilité à une élimination synaptique et une mort neuronale non contrôlées, et d'une diminution des récepteurs de phagocytose conduisant à une clairance insuffisante des agrégats peptidiques.

Le vieillissement implique ainsi de nombreux processus cellulaires interconnectés qui aboutissent progressivement à des altérations de la structure et du fonctionnement du cerveau : atrophie cérébrale, diminution de l'intégrité de la substance blanche, modification de la connectivité fonctionnelle, dégradation du système vasculaire cérébral, apparitions de lésions cérébrales (**Figure 3**). Les techniques de neuro-imagerie (voir partie **1.2.2**) rendent possible l'étude *in vivo* de ces altérations caractérisées et permettent d'appréhender les mécanismes sous-tendant le vieillissement physiologique mais également pathologique. En effet, les études en neuro-imagerie ont montré que ces altérations cérébrales sont des biomarqueurs (c'est-à-dire des caractéristiques objectivement mesurables et évaluées comme indicateurs de processus biologiques [39]) précoces, et parfois prédicteurs, du déclin cognitif et du développement des pathologies telles que la maladie d'Alzheimer.

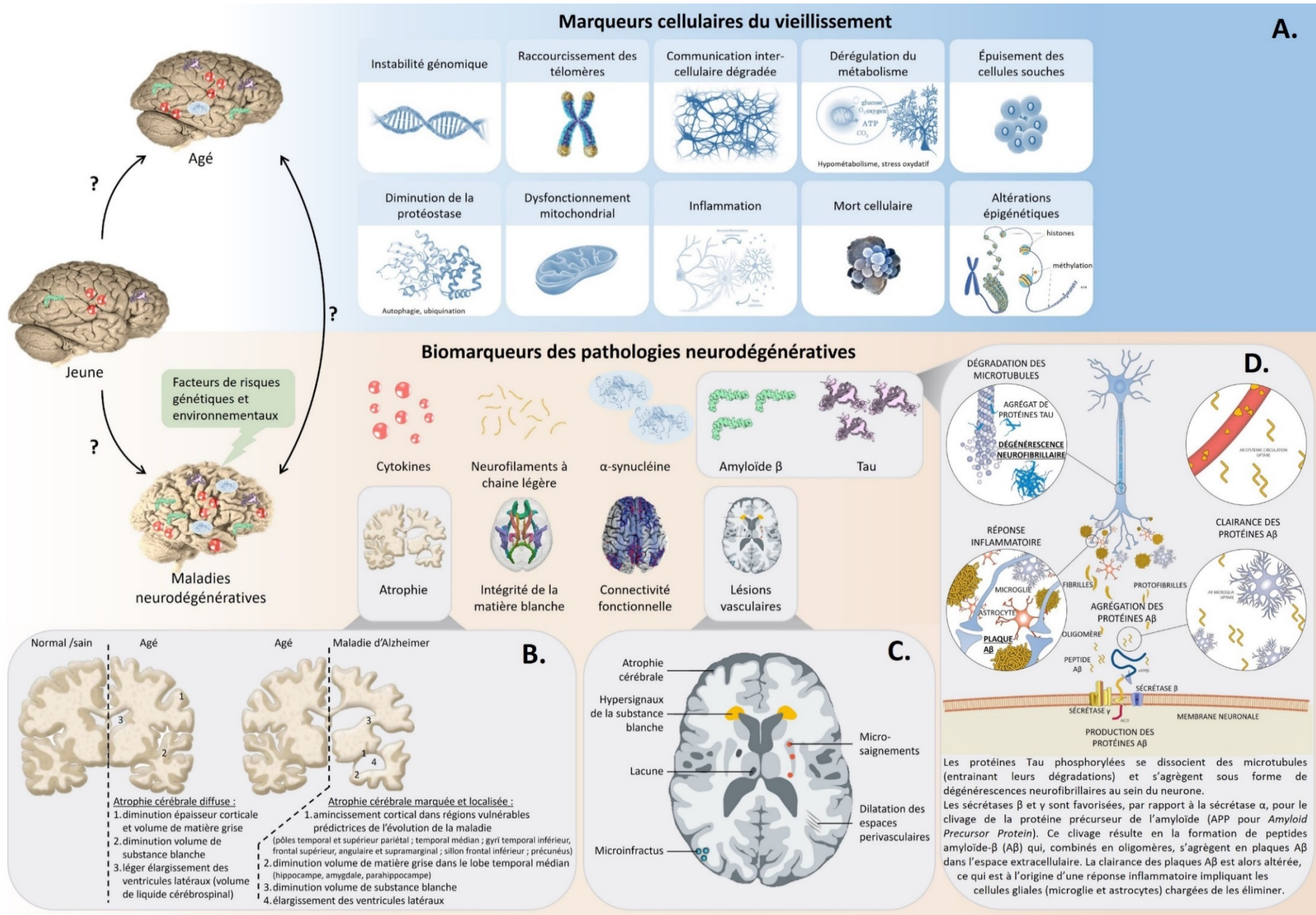


Figure 3. Mécanismes cellulaires du vieillissement et biomarqueurs des maladies neurodégénératives.

Panel A. Marqueurs cellulaires du vieillissement. Adapté de *Le* [40]. **Panel B.** Atrophie cérébrale liée au vieillissement physiologique ou pathologique. **Panel C.** Marqueurs vasculaires de la maladie des petites artères. Issu de *ter Telgte et al.* [41]. **Panel D.** Schéma de la formation des plaques amyloïdes et des dégénérescences neurofibrillaires caractéristiques de la maladie d'Alzheimer. Issu de *Panza et al.* [42].

1.2.1.2 Atrophie cérébrale

Dans un cerveau vieillissant, des capacités de neurogenèse réduites, des diminutions de la taille des corps neuronaux et de la densité dendritique (nombre, diamètre, longueur et connexions) couplées à la mort neuronale entraînent une diminution du volume de la matière grise (ainsi que de son épaisseur) et de la matière blanche (**Figure 3, panel B**) [43]. Ainsi, il est estimé que le poids du cerveau diminue de 2 à 5% par an à partir de l'âge de 70 ans [35], et la majorité de cette diminution serait due à la substance blanche, dont la réduction du volume est plus importante que celle de la matière grise. L'atrophie cérébrale est également marquée par un élargissement des ventricules (**Figure 3, panel B**). En effet, la diminution des volumes cérébraux est compensée par l'augmentation du volume de liquide cébrospinal dans les ventricules, le volume intracrânien total, défini par la somme des volumes de matière grise, de substance blanche et de liquide cébrospinal, restant stable dans le temps [35].

Cette atrophie cérébrale liée à l'âge est diffuse et non spécifique, bien que les régions sous-corticales, le cortex fronto-pariétal (régions sensorimotrices) et le cortex cingulaire postérieur pour la matière grise (**Figure 4**) et la région préfrontale pour la substance blanche soient plus particulièrement affectés. Les régions temporales, à l'exception de l'hippocampe, semblent quant à elles moins susceptibles à l'effet de l'âge [35,44,45].

Dans la maladie d'Alzheimer, la perte de volume de matière grise est plus rapide et localisée que dans le vieillissement, notamment au niveau du lobe temporal médian composé des structures cérébrales impliquées dans les processus de mémoire : l'hippocampe, l'amygdale, le parahippocampe et le cortex entorhinal (**Figure 3, panel B**). Ainsi, l'atrophie du lobe temporal médian et/ou de ses structures, est un marqueur précoce de la maladie d'Alzheimer [46,47], permettant de distinguer les individus cognitivement normaux de ceux avec des altérations cognitives légères [47], et de prédire le déclin de la mémoire [48] et le développement de la maladie [49–51] chez les individus cognitivement normaux.

L'amincissement cortical a également été proposé comme marqueur de la maladie d'Alzheimer. Ainsi, la signature de l'Alzheimer définie par *Dickerson et al.* [52], regroupe neuf régions cérébrales vulnérables pour lesquelles l'amincissement cortical (c'est-à-dire réduction de l'épaisseur, en mm, du cortex cérébral) est prédicteur de la maladie : les pôles temporal, supérieur pariétal et temporal médian ; les gyri temporal inférieur,

frontal supérieur, angulaire et supramarginal ; le sillon frontal inférieur ; et le précunéus (**Figure 3, panel B** et **Figure 4**). Cette signature est associée à la sévérité des symptômes [52], prédictrice du déclin chez les individus en phase prodromique [53] et détectable chez les individus avec des pathologies précliniques mais cognitivement sains [54,55].

Les spécificités de localisation de l'atrophie cérébrale permettent ainsi de distinguer le vieillissement physiologique du vieillissement pathologique (**Figure 4**).

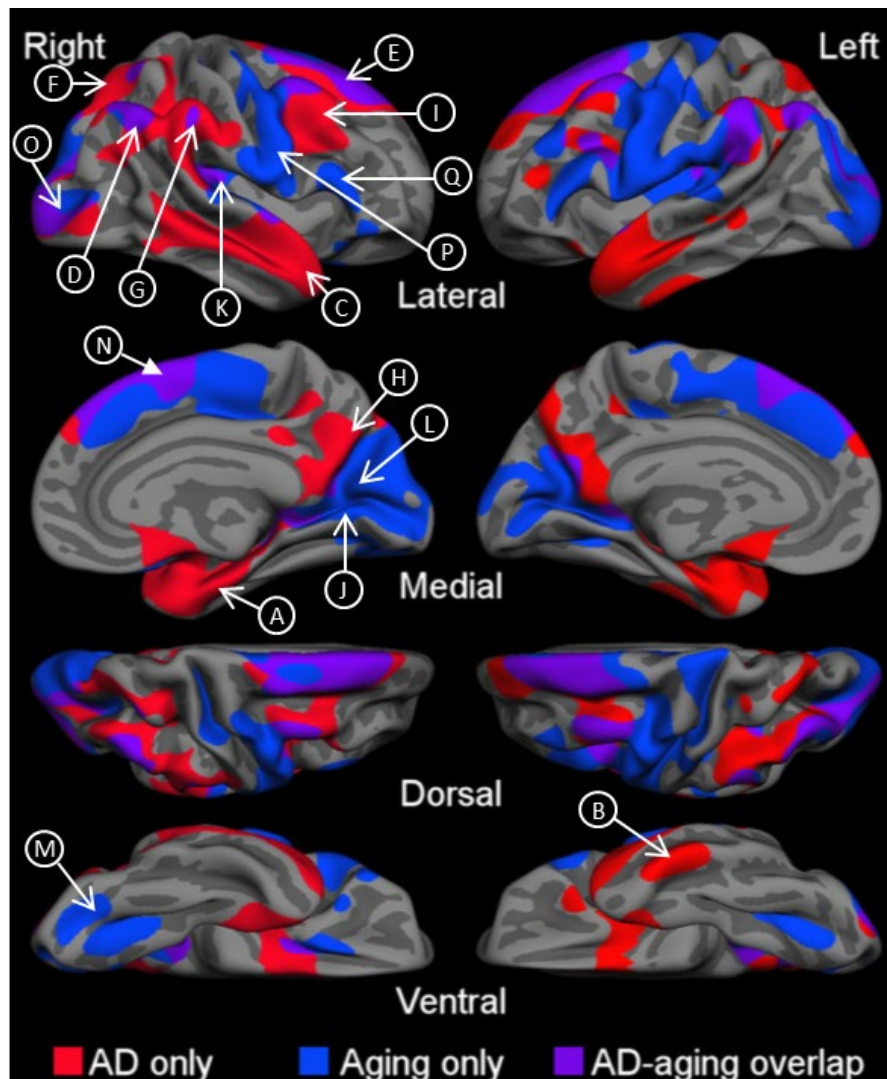


Figure 4. Coupes cérébrales indiquant les régions corticales affectées par la maladie d'Alzheimer uniquement (rouge), le vieillissement non pathologique uniquement (bleu) et les deux processus (mauve). Issu de *Bakkour et al.* [44].

Les régions cérébrales considérées dans la signature de la maladie d'Alzheimer définie par *Dickerson et al.* [52] sont indiquées par des lettres.

Les régions où l'amincissement cortical est spécifique au processus de vieillissement avec un effet minimal de la maladie d'Alzheimer incluent (rouge) : la scissure calcarine, l'insula, le cunéus, le fusiforme, le cortex frontal dorso-médian, le cortex occipito-latéral, le cortex précentral, le cortex frontal inférieur (I).

Les régions spécifiquement affectées par la maladie d'Alzheimer sont (bleu) : le cortex temporal médian (A), le cortex temporal inférieur (B), le pôle temporal (C), le cortex pariétal supérieur (F) et le précunéus (H).

Les cortex angulaire (D), supramarginal (G), frontal supérieur (E) et moyen sont touchés par les processus de vieillissement physiologique et pathologique (mauve).

1.2.1.3 Diminution de la connectivité structurelle

Une altération de la structure de la substance blanche est également observée avec l'avancée en âge. En effet, en plus de la diminution des densités dendritiques et axonales, des dysfonctionnements synaptiques et une perte de la gaine de myéline sont également présents. La démyélinisation des fibres de la substance blanche, due notamment à une activité diminuée des oligodendrocytes (cellules productrices de myéline), affecte la transmission du message nerveux le long des axones et donc la communication entre les différentes structures cérébrales. On parle d'altération de la connectivité structurelle, c'est-à-dire des connections physiques directes entre les différentes régions cérébrales, matérialisées à l'échelle cellulaire par les axones qui connectent les cellules neuronales entre-elles via les synapses, et à l'échelle tissulaire par des réseaux de fibres de substance blanche qui définissent la microstructure.

De manière similaire à la diminution du volume de substance blanche, l'altération de la microstructure de la substance blanche avec le vieillissement est principalement observée dans les régions frontales et notamment la partie antérieure (le genou) du corps calleux, le principal faisceau de communication inter-hémisphérique [56,57]. Au contraire, l'âge semble avoir peu d'effet dans les régions postérieures et occipitales. Ainsi, plusieurs études ont mis en évidence un gradient antéro-postérieur de la perte de l'intégrité de la substance blanche, au niveau global mais également au sein du corps calleux [57]. Par ailleurs, les altérations de la microstructure peuvent être très précoces, dès 25-30 ans, et se développer insidieusement tout au long de la vie, en particulier chez certaines personnes présentant des facteurs de risque vasculaires notamment (**Figure 2**, p9) [30].

Chez les individus atteints de maladie d'Alzheimer, l'altération de la connectivité structurelle est observée dans les régions postérieures, en plus des modifications de la microstructure liées à l'âge dans les régions frontales [57,58]. La maladie d'Alzheimer est également associée à une diminution de l'intégrité de la substance blanche dans les faisceaux du système limbique connectant les structures du lobe temporal médian : le fornix et le cingulum [59]. L'altération de la microstructure dans ces faisceaux prédit le déclin cognitif chez les individus présentant des troubles cognitifs légers [60].

Dans le vieillissement physiologique comme pathologique, la dégradation de la connectivité structurelle est associée à une diminution des performances cognitives [56,57]. Avec l'âge, les fonctions exécutives, la mémoire de travail et l'attention sont altérées en lien avec la réduction de l'intégrité de la substance blanche dans les régions

frontales (**Figure 1**) [57]. De plus l'altération des faisceaux temporaux sous-tend le déclin de la mémoire épisodique et de la mémoire de travail [56].

1.2.1.4 Altération de la connectivité fonctionnelle

Au-delà des altérations structurelles, des modifications du fonctionnement du cerveau ont été mise en évidence dans le vieillissement. La connectivité fonctionnelle correspond aux connections d'ordre physiologique entre les régions cérébrales. Si différentes régions cérébrales sont actives et fonctionnent de manière coordonnée lors de la réalisation d'un processus cognitif ou au repos, alors elles appartiennent à un même réseau fonctionnel. Il y a donc une composante temporelle dans la notion de connectivité fonctionnelle : la connectivité fonctionnelle s'intéresse à la corrélation temporelle entre les activités de neurones appartenant à des régions cérébrales anatomiquement séparées [61]. Sept grands réseaux de connectivité fonctionnelle intrinsèque (impliqués dans des fonctions communes et dont l'activité est temporellement synchronisée) ont été décrits dans la littérature : visuel, somatomoteur, attentionnel dorsal, attentionnel ventral, limbique, frontopariétal, de mode par défaut [62]. Le réseau de mode par défaut est le mieux caractérisé, il est activé lorsque les individus n'effectuent pas de tâche particulière et ne sont pas focalisés sur le monde extérieur mais sur eux-mêmes, c'est-à-dire qu'il est impliqué dans la mémoire épisodique, l'anticipation du futur ou la considération des relations sociales. Le réseau de mode par défaut repose sur différentes régions anatomiques : le cortex cingulaire postérieur/précunéus, le lobe pariétal inférieur, les gyri frontaux médian et supérieur, le lobe temporal médian, et le hippocampe [63,64].

Si la connectivité fonctionnelle repose en partie sur la connectivité structurelle, la présence de connections directes par des fibres de la substance blanche entre deux régions n'est pas indispensable pour que celles-ci soient fonctionnellement connectées. Réciproquement, la connectivité structurelle dépend en partie de la connectivité fonctionnelle, la formation de liens physiques entre les régions étant conditionnée par les fonctions exécutées. Ainsi, les relations entre connectivités structurelle et fonctionnelle n'étant pas directes, ni à sens unique, les altérations de la connectivité fonctionnelle liées à l'âge ne reposent pas uniquement sur les modifications structurelles observées dans le vieillissement [65].

Les changements de connectivité fonctionnelle liés à l'âge se révèlent complexes et difficiles à interpréter avec des évolutions différentielles selon les régions cérébrales qui relèveraient d'une réorganisation fonctionnelle adaptative [66]. En effet, il semble que la connectivité fonctionnelle est globalement réduite chez les sujets âgés comparés aux sujets plus jeunes, mais cette diminution est surtout observée au sein des réseaux fonctionnels postérieurs (réseaux de mode par défaut postérieur, attentionnels et somatomoteur) [66–68], alors que certaines études mettent en évidence une augmentation de la connectivité en antérieur (réseaux de mode par défaut antérieur, frontal et pariétal), et entre les réseaux [65–67]. Cette augmentation de l'activité neuronale dans les régions antérieures, par ailleurs touchées par l'atrophie cérébrale et l'altération de l'intégrité de la substance blanche, pourrait être le reflet d'une sur-activation compensatoire favorisant le maintien des capacités cognitives, en réponse aux multiples altérations structurelles se développant avec l'âge [66]. Ainsi, si une connectivité fonctionnelle plus importante se traduit généralement par de meilleures performances cognitives [69], ce n'est peut-être pas nécessairement le cas chez les sujets âgés. Toutefois, toutes les études ne sont pas concordantes en ce qui concerne la présence de ces mécanismes de compensation chez les sujets âgés sains [67].

De façon similaire, un potentiel mécanisme de compensation antéro-postérieur visant à favoriser le maintien des capacités cognitives a été décrit dans la maladie d'Alzheimer [67], mais avec des altérations plus importantes et une progression parallèle à la maladie. Ainsi, au niveau du réseau de mode par défaut, une diminution « en cascade » de la connectivité fonctionnelle est observée au cours du temps dans la partie postérieure (partie la plus connectée avec les autres régions cérébrales), d'abord compensée par une augmentation de la connectivité entre les régions antérieures et frontales, mais qui s'étend progressivement aux parties médiales puis antérieures du réseau de mode par défaut [70]. Des profils d'altération de la connectivité fonctionnelle spécifiques à la maladie d'Alzheimer impliquent de nombreux réseaux et sont identifiables dès le stade préclinique de la maladie [71]. Certaines hypothèses suggèrent que des altérations fonctionnelles très précoces dans le réseau de mode par défaut interviendraient en amont dans l'évolution de la pathophysiologie de la maladie d'Alzheimer et pourraient même être une des causes primaires de l'accumulation de protéines A β ou Tau, via l'altération de l'activité neurale et/ou métabolique [64,72].

1.2.1.5 Lésions cérébrales

1.2.1.5.1 Lésions vasculaires

Pour répondre à ses besoins importants en oxygène et nutriments, le cerveau dispose d'un système vasculaire complexe comprenant de très nombreuses veines, artères et capillaires sanguins. Tout comme les neurones, le système vasculaire est sensible aux processus cellulaires liés à l'âge (**Figure 3, panel A**) [73]. Ainsi, le vieillissement est associé à une altération de la structure et du fonctionnement des vaisseaux sanguins entraînant notamment une réduction du débit sanguin (ischémie), une perte de 15 à 50% des capillaires selon les régions cérébrales, un risque accru de formation de caillots sanguins, et des dysfonctionnements de la barrière hémato-encéphalique [35]. Finalement, ces altérations se manifestent par des pathologies cérébrovasculaires regroupées sous la dénomination de « maladie des petites artères cérébrales ». Cette pathologie, commune chez les personnes âgées, est caractérisée par la présence de différentes lésions vasculaires : hypersignaux de la substance blanche, lacunes ou infarctus silencieux, microsaignements et dilatations des espaces périvasculaires (**Figure 3, panel C**). Ces signes infra-cliniques pourraient se développer dès l'âge de 20-30 ans chez certains individus présentant des facteurs de risque (notamment vasculaires comme l'hypertension) [74], et seraient virtuellement observables chez tous les individus de plus de 60 ans. Les lésions cérébrovasculaires sont des facteurs de risque vasculaires majeurs des accidents vasculaires cérébraux mais aussi de la démence et du déclin cognitif [41,75]. Ainsi, la maladie des petites artères cérébrales serait la cause de près de 25% des accidents vasculaires cérébraux et contribuerait, au moins en partie, à 45% des démences (démences vasculaires et mixtes, voir partie **1.2.3.3 Étiologies de la démence**) [76,77].

Les premières lésions de la maladie des petites artères cérébrales sont les hypersignaux de la substance blanche. Ce sont des altérations de la substance blanche reflétant une démyélinisation et une dégénérescence axonale d'origine ischémique ou faisant suite à une perturbation de la barrière hémato-encéphalique liée aux mécanismes cellulaires impliqués dans le vieillissement [75]. Ces lésions sont majoritairement localisées dans la substance blanche profonde (entre le cervelet et le tronc cérébral) ou autour des ventricules (hypersignaux périventriculaires), avec une progression plus rapide dans les régions antérieures [78].

Les lacunes ou infarctus silencieux d'origine ischémique sont des cavités sous-corticales remplies de fluide où des pertes neuronales et axonales apparaissent suite à un défaut d'afflux sanguin lié à une obstruction des vaisseaux [41].

Les microsaignements reflètent majoritairement un processus hémorragique avec des microhémorragies causées par des altérations des parois des vaisseaux sanguins et, dans de moindres mesures, des micro-anévrismes ou des rigidifications des parois des vaisseaux par accumulation de fibrine [41].

Quatrième marqueur lésionnel de la maladie des petites artères cérébrales, les dilatations des espaces périvasculaires sont moins bien connues et documentées. Elles correspondent à une accumulation de liquide interstitiel dans les extensions de l'espace sous-arachnoïdien entourant les vaisseaux perforants du parenchyme. Cette accumulation est causée par un défaut de drainage faisant suite à l'altération des parois des vaisseaux sanguins (dépôt de collagène, processus inflammatoires, etc.) [41,77].

Les différentes lésions d'origine supposée vasculaire présentent des mécanismes sous-jacents hétérogènes mais sont très corrélées entre-elles [79,80] et possèdent des facteurs de risque communs, avec en premier lieu l'âge. Par exemple, la prévalence des hypersignaux de la substance blanche augmente de 5% chez les personnes âgés de 50 ans à près de 100% à 90 ans, et celle des microsaignements d'environ 7% pour les 45-50 ans à 36% pour les 80-90 ans [75,76]. L'hypertension et les maladies cardiovasculaires sont également des facteurs de risque majeurs des pathologies vasculaires du vieillissement cérébral. Les lésions caractéristiques de la maladie des petites artères cérébrales peuvent aussi avoir des causes non vasculaires comme une origine génétique (*cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy* [CADASIL]) ou la déposition de protéines A β dans les parois des vaisseaux sanguins dans le cadre de l'angiopathie amyloïde cérébrale [76].

Globalement les lésions vasculaires se développent progressivement dans les structures sous-corticales, notamment au niveau des régions frontales, et résultent en un déclin cognitif affectant divers domaines selon la localisation des lésions : mémoire, attention, fonctions exécutives, capacités visuospatiales ou encore équilibre [41,76,81]. Par exemple, la présence d'un seul infarctus lacunaire dans certaines régions cérébrales comme le thalamus, le fornix ou la capsule interne peut entraîner des dysfonctionnements cognitifs [81]. Toutefois, parmi les différentes lésions vasculaires, les hypersignaux de la substance blanche sont les lésions les plus associées au risque de démence et prédictrices du déclin

cognitif [75,77]. Par ailleurs, les lésions vasculaires pourraient également être des causes spécifiques de la maladie d'Alzheimer, avec par exemple des interactions synergiques entre les lésions vasculaires et typiques de la maladie d'Alzheimer [77,82].

1.2.1.5.2 Lésions typiques de la maladie d'Alzheimer

Depuis sa description en 1906 par le Dr. Alois Alzheimer, la maladie d'Alzheimer est définie par la présence de deux types de lésions caractéristiques : les dégénérescences neurofibrillaires et les plaques amyloïdes (**Figure 3, panel D** ; voir partie **1.2.3.3 Étiologies de la démence**). On sait aujourd'hui que ces lésions typiques de la maladie d'Alzheimer sont présentes chez la majorité des individus âgés, même ceux ne démontrant pas d'atteinte cognitive. Ainsi, la prévalence des dégénérescences neurofibrillaires hippocampiques est de près de 100% chez les individus de plus de 80 ans, et celle des plaques amyloïdes est de plus de 50% après 75 ans (sans jamais atteindre 100% même aux âges les plus avancés) [83].

Les dégénérescences ou enchevêtrements neurofibrillaires sont des accumulations intracellulaires anormales de protéines Tau hyper-phosphorylées (**Figure 3, panel D**). La protéine Tau (pour *Tubulin Associated Unit*) est une protéine associée aux microtubules (structure permettant le transport de différents composants au sein de la cellule) qui assurent la stabilité des neurones. Dans le vieillissement, et encore plus dans la maladie d'Alzheimer, la protéine Tau fixe trois à quatre fois plus de groupes phosphates que la normale, elle est donc hyper-phosphorylée et perd son affinité pour les microtubules, entraînant leur désorganisation. Les protéines Tau phosphorylées, libérées des microtubules, s'auto-agrègent en filaments au sein des neurones, altérant ainsi les fonctions axonales et la communication entre les neurones, et provoquant, à terme, la mort neuronale.

Les plaques amyloïdes, ou plaques séniles, sont des agrégats extracellulaires de peptides A β issus du clivage des protéines transmembranaires APP (*Amyloid Precursor Protein*), selon une voie dite « amyloïdogénique » faisant intervenir les sécrétases β et γ pour former le peptide A β (deux isoformes : A β_{40} et A β_{42} ; **Figure 3, panel D**). Les activités de ces sécrétases β et γ sont augmentées en lien avec des mutations de l'APP (et des gènes codant de la préséniline [PSEN1 et PSEN2 impliqués dans la formation du complexe de la sécrétase γ] dans la maladie d'Alzheimer héréditaire). Cette activité accrue favorise la

voie « amyloïdogénique » par opposition à la voie « normale » impliquant la sécrétase α qui clive l'APP au niveau du peptide A β . Dans le milieu extracellulaire, un déséquilibre entre une clairance insuffisante et une production excessive du peptide résulte en une accumulation des peptides A β qui s'auto-agrègent et forment des dépôts. À terme, la présence de plaques A β induit une réponse inflammatoire qui peut être nuisible pour les structures cérébrales. Dans le vieillissement physiologique, les plaques A β sont relativement diffuses dans les cortex orbitofrontal et occipital, le précunéus, l'hippocampe et les ganglions de la base.

Dans la maladie d'Alzheimer, une topographie stéréotypée de la progression des lésions typiques dans le cerveau a été proposée par *Braak et Braak* [84–86].

Pour les dégénérescences neurofibrillaires, six stades de l'évolution spatio-temporelle ont été identifiés et corrélés à la sévérité des symptômes cliniques de la démence (**Figure 5**) [87,88]. Selon cette topographie stéréotypée, compatible avec la transmission trans-synaptique « prion-like » de la pathologie de neurone en neurone suivant les réseaux neuronaux [89,90], les lésions Tau sont d'abord confinées dans les cortex trans-entorhinal et entorhinal du lobe temporal (stades I et II), puis s'étendent aux régions limbiques, incluant l'hippocampe (stades III et IV), avant de toucher l'ensemble du néocortex (couche externe du cortex, incluant les quatre lobes : frontal, occipital, temporal, pariétal) (stades V et VI). Des dégénérescences neurofibrillaires ont également été décrites dans des régions sous-corticales comme le thalamus et l'hypothalamus [91].

La topographie des plaques A β est moins stéréotypée avec plus de variabilité interindividuelle et une moins bonne corrélation avec les signes cliniques de la maladie [87]. Trois stades ont tout de même été définis pour suivre l'évolution de la pathologie amyloïde : au stade A, les dépôts A β sont présents dans les régions basales des lobes frontaux, temporaux et occipitaux ; au stade B, les plaques s'étendent à l'hippocampe et aux aires associatives du cortex (sans toucher le cortex primaire) ; et au stade C, l'ensemble du néocortex est affecté (**Figure 5**).

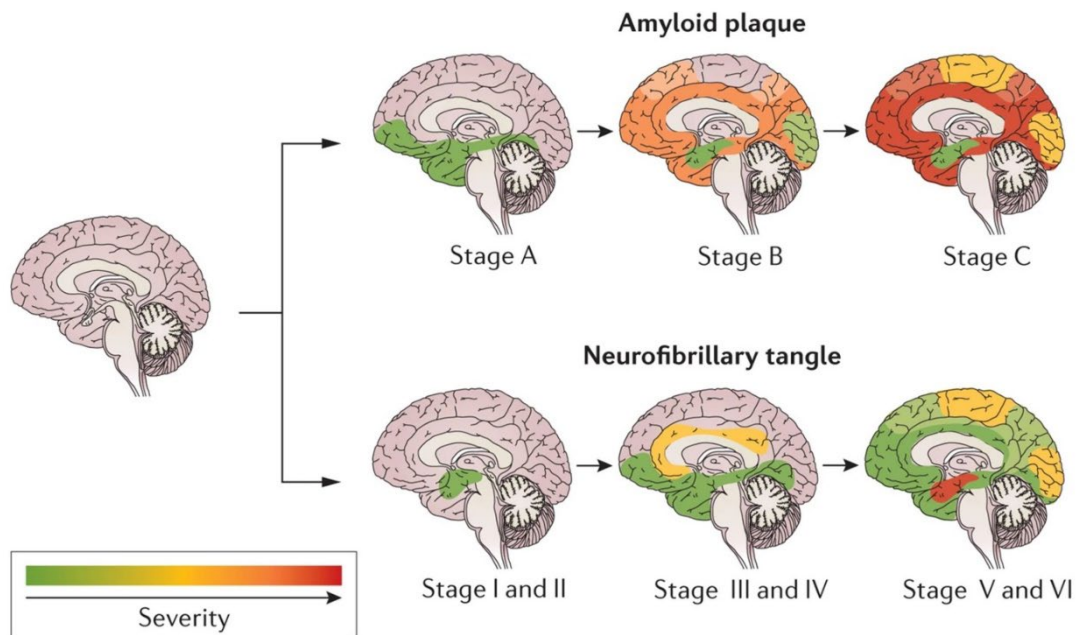


Figure 5. Schéma des stades définis par *Braak et Braak* [86] pour décrire l'évolution de la répartition des plaques amyloïdes et des dégénérescences neurofibrillaires. Issu de *Masters et al.* [92].

1.2.1.6 Séquence temporelle et liens entre les différentes altérations cérébrales

Les différentes altérations cérébrales liées à l'âge reposent sur des processus cellulaires (parfois communs) et interagissent entre-elles, les unes favorisant le développement des autres dans une dynamique de co-évolution sur des dizaines d'années, selon une temporalité qui n'est pas encore bien élucidée. Les hypothèses sur la séquence temporelle de la progression des altérations cérébrales sont principalement issues d'études menées dans le cadre de la description des processus pathophysiologiques de la maladie d'Alzheimer.

Ainsi, dans le cadre de la maladie d'Alzheimer, l'hypothèse de la cascade amyloïde [93] et sa séquence temporelle proposée par *Jack et al.* [27,94], est la plus fréquemment utilisée pour expliquer et décrire l'étiologie de la maladie. Cette hypothèse suggère que l'agrégation anormale de dépôts A β serait la première lésion cérébrale à l'origine d'une cascade causale menant à la maladie d'Alzheimer. L'accumulation de plaques A β conduirait à l'agrégation de protéines Tau en dégénérescences neurofibrillaires, favorisant progressivement la neurodégénérescence (c'est-à-dire la mort neuronale et synaptique conduisant à l'atrophie cérébrale, notamment hippocampique) se traduisant finalement par des manifestations cliniques caractérisées par des troubles cognitifs et fonctionnels (**Figure 6**).

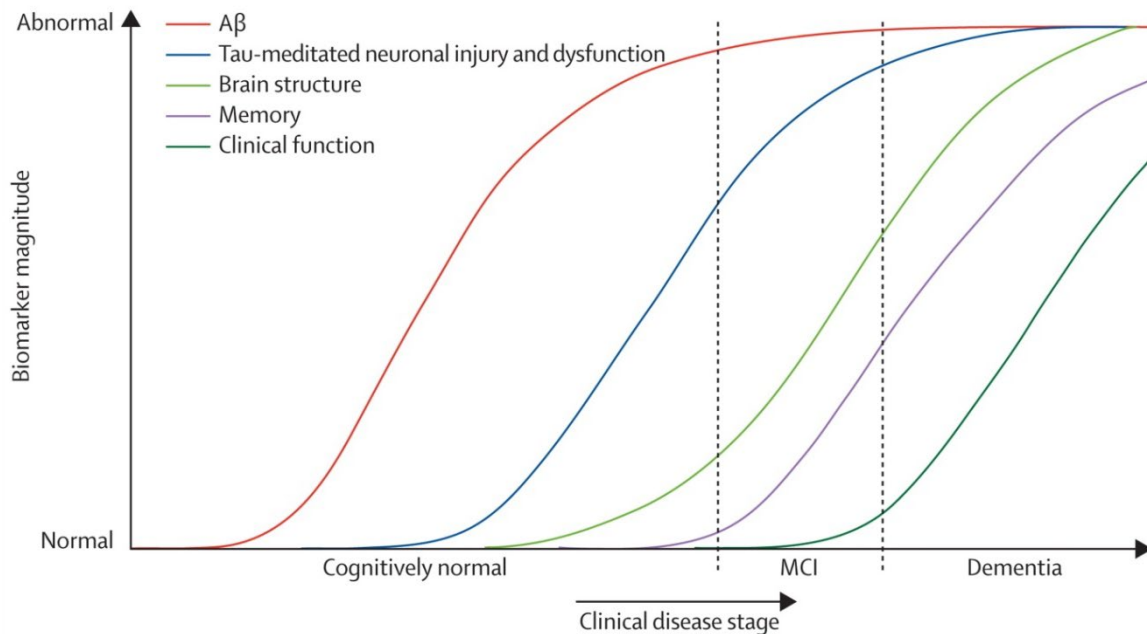


Figure 6. Modèle hypothétique de l'évolution des biomarqueurs de la cascade pathologique dans la maladie d'Alzheimer. Issu de *Jack et al.* [27].

Abréviations : A β , Amyloïde β ; MCI, *Mild Cognitive Impairment*.

Toutefois, le modèle de la cascade amyloïde est un schéma hypothétique régulièrement revu et controversé par certains [94]. En effet, ce modèle a initialement été décrit dans le cadre de la maladie d'Alzheimer héréditaire et fondé sur le fait que les mutations génétiques affectant le métabolisme du peptide A β (APP, PSEN1 et PSEN2) sont associées de façon causale au développement de la maladie [11] ; ce qui n'est pas le cas des mutations du gène *Microtubule-Associated Protein Tau* codant pour la protéine Tau [95]. De plus, le modèle causal de la cascade amyloïde suppose une primauté de la pathologie amyloïde sur la pathologie Tau ; or des dégénérescences neurofibrillaires (présentes chez près de 100% des personnes âgées de plus de 80 ans [83]) sont observées avant la formation des plaques A β [86,96]. Enfin, la corrélation limitée entre la présence de plaque A β et la neurodégénérescence ou les signes cliniques remettent en question cette hypothèse de la cascade amyloïde.

Une hypothèse alternative propose que les pathologies A β et Tau seraient des processus indépendants mais partageant des facteurs de risque communs et interagissant de façon synergique [97,98]. L'accumulation de dégénérescences neurofibrillaires dans le cortex entorhinal serait un processus physiologique du vieillissement cérébral mais la présence de la pathologie amyloïde favoriserait sa propagation anormale à l'ensemble du cerveau. Finalement, l'atrophie cérébrale liée aux lésions Tau serait à l'origine des altérations cognitives.

D'autres hypothèses suggèrent que la mort neuronale ou des altérations de la connectivité fonctionnelle (notamment dans le réseau de mode par défaut) interviendraient en amont dans l'évolution de la pathophysiologie de la maladie d'Alzheimer et pourraient même être une des causes primaires de l'accumulation de protéines A β ou Tau, via l'altération de l'activité neurale et/ou métabolique [63,64,99].

De plus, les lésions vasculaires liées à l'âge, non considérées dans les hypothèses précédentes, qui diminuent le flux sanguin cérébral pourraient jouer un rôle central dans le développement de la maladie d'Alzheimer. Les lésions vasculaires pourraient favoriser l'atrophie cérébrale diminuant ainsi le seuil de lésions typiques nécessaires à l'apparition des symptômes cliniques (voir **1.2.5 Réserves cognitive et cérébrale**) [100] ; et/ou altérer le transport vasculaire et le drainage des fluides avec pour conséquence la diminution de la clairance des dépôts A β par exemple [101].

Le vieillissement cérébral est marqué par le développement progressif de multiples altérations physiopathologiques interagissant entre-elles selon un modèle dynamique au long cours encore mal caractérisé. L'étude de l'histoire naturelle de ces altérations cérébrales est indispensable pour comprendre leurs mécanismes sous-jacents et identifier les facteurs de risque conduisant à leur développement. Ces études ont été favorisées par l'essor des techniques de neuro-imagerie qui permettent d'observer *in vivo* les altérations cérébrales apparaissant des dizaines d'années avant les symptômes cliniques.

1.2.2 Apport de la neuro-imagerie pour l'étude du vieillissement cérébral

La neuro-imagerie regroupe un ensemble de techniques d'imagerie médicale permettant d'observer la structure et le fonctionnement du cerveau (**Tableau 1**). En clinique, la neuro-imagerie peut être utilisée pour établir le diagnostic étiologique des pathologies cérébrales : estimation de l'atrophie cérébrale et identification de la présence de lésions spécifiques. Dans le cadre de la recherche, la neuro-imagerie permet d'appréhender *in vivo* la physiopathologie du vieillissement cérébral, tel qu'abordé dans la partie précédente **1.2.1**. Les altérations cérébrales apparaissant des dizaines d'années avant le début des symptômes cliniques, la neuro-imagerie offre la possibilité d'identifier des biomarqueurs précoces qui prédisent l'évolution de la maladie et qui peuvent être utilisés comme évènement d'intérêt dans les études épidémiologiques sur les mécanismes d'action des facteurs de risque des syndromes démentiels. Dans les essais cliniques, certains marqueurs à l'imagerie représentent des évènements d'intérêt substitutifs, en amont de l'apparition du déclin cognitif, pour l'évaluation de l'efficacité de thérapeutiques, ou pour l'identification des participants à cibler (car à risque de la maladie par exemple).

Bien que les études présentées dans cette thèse se soient intéressées uniquement à quelques marqueurs à l'IRM du vieillissement cérébral, une revue exhaustive des outils disponibles est ici fournie afin de pouvoir positionner nos travaux dans la problématique globale.

Tomodensitométrie à rayon X

En clinique, la tomodensitométrie à rayon X est une technique d'imagerie cérébrale utilisée pour établir le diagnostic et l'étiologie de la démence (**Figure 7**). Elle permet de visualiser l'atrophie cérébrale et les lésions vasculaires distinguant ainsi les démences de type Alzheimer probable (marquées par une atrophie visible par une expansion de la corne antérieure du ventricule latéral), des démences vasculaires (caractérisées par des lésions de la substance blanche), et d'exclure d'autres causes de démence (processus expansif intracrânien, hydrocéphalie à pression normale, etc.) [102].

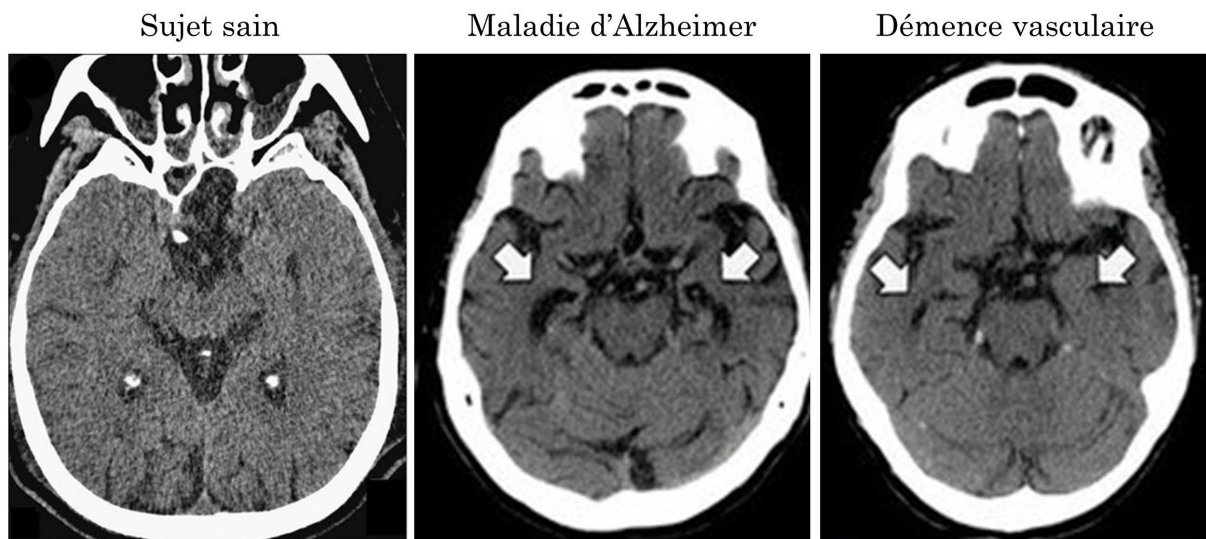


Figure 7. Tomodensitométrie à rayon X (coupe axiale) chez un individu sain, un patient atteint de maladie d'Alzheimer et un patient atteint de démence vasculaire. Adapté de *Lehéricy et al.* [102] et *Haller et al.* [103].

Le patient atteint de maladie d'Alzheimer présente une atrophie hippocampique localisée (flèches : dilatation des cornes temporales des ventricules latéraux).

Pour le patient atteint de démence vasculaire, la tomodensitométrie révèle la présence d'altérations de la substance blanche (flèches).

Tomographie à émission de positons (TEP)

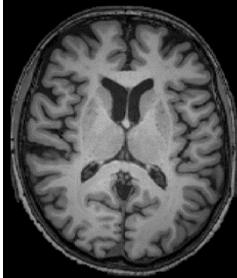
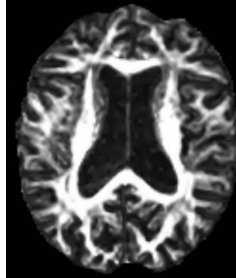
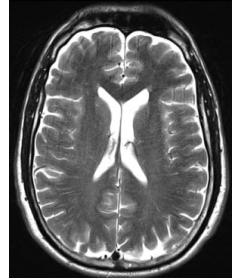
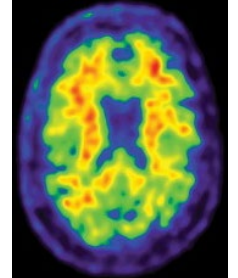
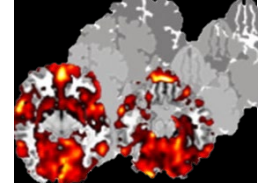
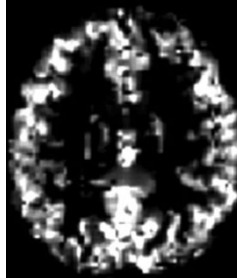
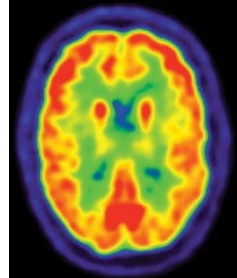
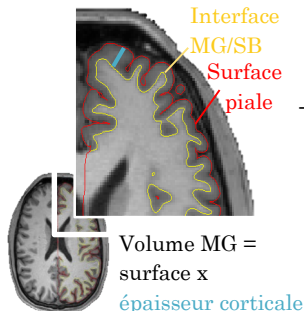
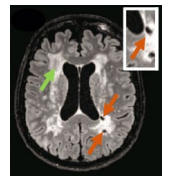
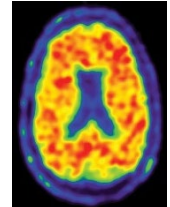
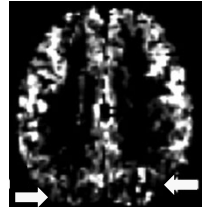
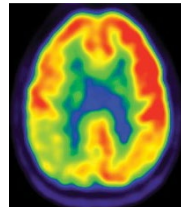
La TEP est utilisée, en clinique et en recherche, pour identifier la présence de plaques A β et de dégénérescences neurofibrillaires comme marqueur diagnostique de la maladie d'Alzheimer, ou pour mesurer le métabolisme du glucose et le débit sanguin en tant que marqueur de l'activité cérébrale (**Tableau 1**). En effet, la TEP permet de mesurer l'activité métabolique ou la présence d'une cible moléculaire suite à l'injection intraveineuse de traceurs radioactifs émetteurs de positons. Les traceurs se fixent aux tissus ou molécules cibles, et leur désintégration génère un positon producteur de deux photons détectés à l'imagerie. Les deux photons partent sur une même direction mais dans le sens opposé et leur détection synchrone par les capteurs de la machine renseignent sur la localisation du traceur. Une image renseignant sur la localisation et la concentration du traceur est ainsi construite informatiquement (**Tableau 1**). La mesure obtenue, au niveau d'une région d'intérêt ou globale, est généralement exprimée en valeur de fixation normalisée (ou SUVR pour *Standard Uptake Value Ratio*) correspondant au rapport de la fixation du traceur au tissu d'intérêt (en kilo-Becquerel/mL) par la dose injectée (en kilo-Becquerel) rapportée à la masse du patient (en gramme) [104].

Le marqueur radioactif le plus souvent utilisé est le fluor 18 (^{18}F), qui détient une demi-vie de moins de deux heures. Le marqueur est incorporé à une autre molécule, tel que le glucose pour former le ^{18}F -fluorodésoxyglucose (^{18}F -FDG) qui intègre les tissus consommateurs de glucose et permet d'évaluer le métabolisme glucidique. Dans le cadre de l'étude du vieillissement cérébral et des pathologies neurodégénératives, l'oxygène 15 peut aussi être utilisé pour évaluer le débit sanguin cérébral dont l'augmentation localisée est associée à l'augmentation de l'activité cérébrale dans la région concernée [104].

Des dérivés se fixant aux fibrilles $\text{A}\beta$ permettent de visualiser la charge cérébrale en plaques $\text{A}\beta$: ^{18}F -florbétapir (AmyvidTM), ^{18}F -florbétaben (NeuraceqTM), ^{18}F -flutemetamol (VizamylTM) et Pittsburgh Compound B (PiB ; molécule thioflavine-T avec le carbone 11 comme marqueur radioactif) [105]. Le marqueur ^{18}F -FDDNP (pour 2-(1-{6-[(2-[fluorine-18]fluoroethyl)(methyl)amino]-2-naphthyl}-ethylidene)malononitrile) se lie de façon non spécifique aux plaques $\text{A}\beta$ et aux dégénérescences neurofibrillaires et fournit ainsi une mesure de la charge en lésions typiques de la maladie d'Alzheimer, mais sans distinction possible entre les deux. Les marqueurs spécifiques de la protéine Tau (dégénérescences neurofibrillaires) incluent : ^{18}F -THK5317, ^{18}F -THK5351, ^{18}F -AV1451, ^{11}C -PBB3, ^{18}F -PM-PBB3, etc. [106].

Par ailleurs, les pathologies amyloïde et Tau peuvent également être étudiées par dosage des protéines $\text{A}\beta_{40}$, $\text{A}\beta_{42}$, Tau phosphorylé et Tau total dans le liquide cébrospinal recueilli par ponction lombaire. Des diminutions du taux de protéines $\text{A}\beta_{42}$ circulante ou du ratio $\text{A}\beta_{42}/\text{A}\beta_{40}$ sont observées dans le cadre de la maladie d'Alzheimer en lien avec leur agrégation au sein de plaques [107]. Au contraire, les protéines Tau phosphorylées ou totales, libérées des microtubules axonaux, sont présentes en plus fortes concentrations dans le liquide cébrospinal des patients atteints de maladie d'Alzheimer comparés aux personnes ne présentant pas ces pathologies cérébrales [107]. Le dosage plasmatique des protéines $\text{A}\beta_{40}$, $\text{A}\beta_{42}$, Tau phosphorylé et Tau total s'est plus récemment développé [108]. Les dosages sanguins d' $\text{A}\beta$ semblent cependant moins robustes que ceux du liquide cébrospinal, mais d'autres marqueurs plasmatiques des pathologies amyloïde et Tau font actuellement l'objet de nombreuses recherches [109].

Tableau 1. Marqueurs de la structure et de la santé cérébrale à l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) et à la Tomographie à Émission de Positons (TEP).

	Structure cérébrale		Lésions cérébrales		Fonctionnement cérébral		
	Macrostructure	Microstructure (connectivité structurelle)	Vasculaires	Typiques de la maladie d'Alzheimer	Connectivité fonctionnelle	Débit sanguin cérébral (perfusion)	Métabolisme glucidique
Acquisition	IRM 	IRM 	IRM 	TEP 	IRM fonctionnelle  Signal BOLD (Blood Oxygenation Level-Dependant) fluctuant au cours du temps	IRMf ou TEP 	TEP 
Paramètre /modalité IRM ou traceur TEP	- T1	- Imagerie en tenseur de diffusion (DTI)	- T2 (image) - T2* - FLAIR	- Traceurs amyloïdes : Pittsburgh Compound-B (PiB), ¹⁸ F-florbetapir, ¹⁸ F-florbetaben, ¹⁸ F-flutemetamol (image), ¹⁸ F-FDDNP, etc. - Traceurs Tau : ¹⁸ F-THK5351, ¹⁸ F-AV1451, ¹¹ C-PBB3, etc.	- de repos (image) - au cours d'une tâche cognitive	- Arterial spin labelling (ASL-fMRI ; image) - ¹⁵ O-TEP	- ¹⁸ F-fluorodeoxyglucose (FDG)
Biomarqueurs (et exemples d'anomalies)	- Volume - Épaisseur corticale - Surface corticale  Volume MG = surface x épaisseur corticale	- Fraction d'anisotropie - Diffusivités - moyenne - radiale - axiale - Peak-width of Skeletonized Mean Diffusivity	- Hypersignaux de la substance blanche - Infarctus, lacunes - Microsaignements - Espaces péri-vasculaires dilatés  FLAIR avec infarctus (→) et hypersignaux (→)	- Plaques amyloïde-β - Dégénérescences neurofibrillaires (protéines Tau)  Amyloïde-TEP dans la maladie d'Alzheimer	- Réseaux fonctionnels au repos (connectivité entre régions = corrélations temporelles du signal BOLD) - Activation régionale liée à l'exécution d'une tâche (augmentation du signal BOLD)	- Débit sanguin indicateur de l'activité cérébrale  ASL avec réduction du débit sanguin en postérieur dans la maladie d'Alzheimer	- Métabolisme du glucose indicateur de l'activité cérébrale  FDG-PET avec hypométabolisme dans la maladie d'Alzheimer

Imagerie par Résonance Magnétique (IRM)

L'IRM est une autre technique d'imagerie avancée et non invasive largement utilisée en clinique et en recherche, avec différentes séquences qui offrent la possibilité d'évaluer différents biomarqueurs caractéristiques du vieillissement cérébral physiologique ou pathologique : des séquences 3D permettent l'étude de la macrostructure (volumes) et des lésions, des séquences de diffusion sont utilisées pour l'étude de la microstructure, et des séquences fonctionnelles informent sur les connectivités fonctionnelles et l'activité cérébrale (**Tableau 1**). L'IRM permet une analyse haute résolution dans tous les plans de l'espace (vues en 2 ou 3 dimensions [3D]) avec un contraste élevé entre matière grise et substance blanche. Le principe de l'IRM repose sur le phénomène physique de la résonance magnétique nucléaire correspondant à la capacité de certains atomes (comme l'hydrogène) à aligner leur spin (propriété quantique interne des noyaux atomiques) sous l'action d'un champ magnétique. L'IRM utilise un aimant supraconducteur pour produire un champ magnétique puissant et stable. L'émission d'impulsions électromagnétiques en radiofréquences perturbe l'alignement des spins les faisant basculer hors du plan parallèle au champ magnétique principal, et l'arrêt de cette impulsion entraîne un retour des spins à leur état d'équilibre (parallèle au champ magnétique) avec la libération de l'énergie acquise sous forme d'émissions électromagnétiques à des fréquences précises. Les ondes émises lors du réalignement des spins sont mesurées et le traitement des données permet de reconstruire une image fine des tissus cérébraux.

IRM anatomique

Les séquences 3D fournissent des images anatomiques auxquelles diverses pondérations peuvent être appliquées pour visualiser différentes structures cérébrales.

La pondération en T1 permet une distinction entre matière grise, substance blanche et liquide cébrospinal (**Tableau 1**). Les volumes cérébraux, l'épaisseur et la surface corticales peuvent ainsi être quantifiés (méthodologie détaillée en partie **2.1.3 Données IRM**). Les estimations des volumes ou épaisseurs se font au niveau global et dans des régions d'intérêt à partir d'une délimitation manuelle ou à l'aide de procédures de segmentation automatisées. Des analyses plus fines au niveau du voxel (unité de base du volume en imagerie 3D, équivalent du pixel en 2D) permettent d'étudier le cerveau entier sans hypothèse *a priori* sur les régions d'intérêt. Ces différentes méthodes d'analyses des images anatomiques T1 sont décrites dans le Chapitre 2, partie **2.2.2.1 Différentes approches de l'analyse des données IRM**. L'évaluation longitudinale des

changements de volumes avec des IRM répétés au cours du temps fournit une estimation de l'atrophie cérébrale.

Les pondérations en T2, T2-FLAIR (*Fluid-attenuated inversion recovery*), écho de gradient T2 (T2*) permettent l'identification et la quantification des lésions vasculaires : hypersignaux de la substance blanche, infarctus, infarctus lacunaires, dilatations des espaces périvasculaires, microsaignements (en T2*), etc. (**Tableau 1**). En effet, dans les séquences T2, l'eau (et donc les espaces ou cavités remplis de fluide comme le liquide cébrospinal) apparaît hyperintense (blanc ; **Tableau 1**). La séquence FLAIR supprime le signal provenant du liquide cébrospinal, et les lésions de la substance blanche se présentent ainsi sous forme d'hypersignaux facilement identifiables (**Tableau 1**). La séquence T2* est sensible à la présence de produits sanguins et de calcifications qui se manifestent par une perte de signal (noir). Les lésions vasculaires sont identifiées sur les images IRM manuellement ou à l'aide de procédures automatisées qui permettent par exemple l'estimation du volume des hypersignaux de la substance blanche.

IRM de diffusion

Les séquences pondérées en diffusion sont sensibles aux mouvements des molécules d'eau dans les tissus dont la diffusion est plus ou moins importante et orientée selon la densité et l'intégrité des tissus (par exemple le long des faisceaux de fibres de la substance blanche). L'IRM de diffusion donne ainsi des indications sur l'organisation microstructurelle du cerveau.

Cette séquence repose sur la théorie du mouvement brownien selon laquelle, dans un milieu sans contrainte, les molécules d'eau diffusent aléatoirement dans toutes les directions : on parle de diffusion isotrope (**Figure 8**). C'est le cas dans les milieux homogènes comme le liquide cébrospinal et la matière grise, bien que dans cette dernière la diffusion est quelque peu restreinte par le maillage de corps neuronaux. Au contraire, dans la substance blanche, les milliers d'axones organisés en faisceaux de fibres contraignent et orientent la diffusion : on parle de diffusion anisotrope (**Figure 8**).

En IRM de diffusion, l'application successive d'au moins six gradients de champ magnétique permet l'enregistrement du signal émis par les molécules d'eau lors du retour des spins à leur état initial dans trois dimensions de l'espace. Les trois valeurs propres ($\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$) et vecteurs propres (v_1, v_2, v_3) associés sont stockés dans un objet mathématique appelé tenseur de diffusion. L'imagerie en tenseur de diffusion modélise, au sein de chaque voxel, un ellipsoïde caractérisé par ces trois dimensions et indiquant le degré

d'anisotropie du voxel. En effet, les voxels isotropes sont représentés par des sphères avec trois valeurs propres égales. Dans un milieu anisotrope tel que la substance blanche, le voxel est représenté par un ellipsoïde allongé selon le vecteur dominant (λ_1) qui indique le degré d'anisotropie et la direction de la fibre (**Figure 8**).

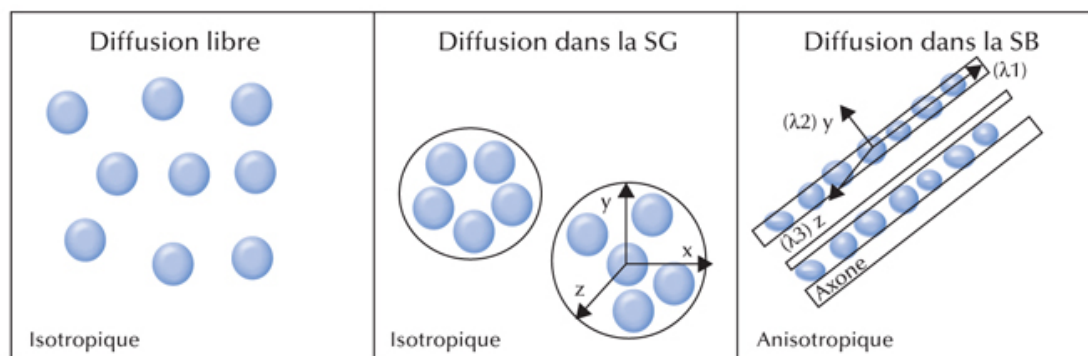


Figure 8. Diffusion isotropique et anisotropique des molécules d'eau dans les tissus cérébraux. Issus de *Morand et al.* [56].

Dans la substance grise (SG) : diffusion isotrope (équiprobable dans toutes les directions) mais restreinte par le maillage de corps neuronaux. Dans la substance blanche (SB) : diffusion anisotrope (orientée par la présence des axones) avec le tenseur de diffusion selon trois vecteurs dimensionnels (λ_1 , λ_2 , λ_3).

L'IRM de diffusion permet ainsi d'obtenir des paramètres en tenseur de diffusion (ou DTI pour *Diffusion Tensor Imaging*) évaluant la directionnalité et la magnitude de la diffusion des molécules d'eau au sein de la substance blanche : diffusivité et fraction d'anisotropie (**Tableau 1**). La diffusivité moyenne est égale à la moyenne des valeurs propres (λ_1 , λ_2 , λ_3) et reflète l'amplitude moyenne des mouvements des molécules d'eau. Deux autres paramètres de diffusivité sont utilisés : la diffusivité axiale, issue de λ_1 , renseignant sur l'intégrité du faisceau de fibres ; et la diffusivité radiale, moyenne de λ_2 et λ_3 , reflétant l'intégrité de la myéline [56]. Dans la substance blanche, une microstructure moins organisée et/ou dégradée est associée à une diffusion plus importante des molécules d'eau : une augmentation de la diffusivité (moyenne, axiale ou radiale) indique donc une altération de la substance blanche. La fraction d'anisotropie représente la fraction du tenseur de diffusion qui peut être assignée à une diffusion anisotrope. Elle est calculée à partir des valeurs propres comme un score de 0 (diffusion isotrope) à 1 (diffusion anisotrope). La fraction d'anisotropie correspond donc au degré d'orientation de la diffusion de l'eau le long des fibres de substance blanche : une fraction d'anisotropie faible indique une altération de la substance blanche.

L'analyse des paramètres de diffusion peut se faire à l'échelle du voxel, mais il est également possible de déterminer les valeurs moyennes de diffusivité et de fraction d'anisotropie pour une région (ou un faisceau de fibres) d'intérêt ou au niveau global (voir partie **2.2.2.1 Différentes approches de l'analyse des données IRM**).

IRM fonctionnelle (IRMf)

Les séquences fonctionnelles permettent d'appréhender l'activité cérébrale avec une haute résolution temporelle. Son principe repose sur l'utilisation des propriétés physiologiques des neurones. L'augmentation de l'activité neuronale au sein d'une région cérébrale se traduit par un besoin en oxygène plus important, donc une augmentation du débit sanguin. Ainsi, il y a un apport important en hémoglobine oxygénée et une modification du rapport hémoglobine oxygénée/désoxygénée, dans les régions actives. Or, l'hémoglobine oxygénée et l'hémoglobine désoxygénée présentent des propriétés magnétiques différentes qui peuvent être détectée par IRM. La modification du niveau d'oxygénation du sang est ainsi mesurée par le signal BOLD (*Blood Oxygenation Level-Dependant signal*), dont les fluctuations au cours du temps sont un marqueur de l'activité neuronale dans les différentes régions cérébrales. Deux types d'IRMf peuvent être conduites : au repos, reflétant l'organisation fonctionnelle intrinsèque du cerveau (la connectivité fonctionnelle intrinsèque), et lors d'une tâche indiquant les régions cérébrales spécifiquement activées dans le processus cognitif mis en œuvre.

En IRMf au repos, la connectivité fonctionnelle est déterminée en évaluant les corrélations temporelles de signal BOLD entre régions : deux régions qui montrent une forte corrélation temporelle du signal ont une activité neuronale corrélée temporellement, c'est-à-dire qu'elles fonctionnent en même temps (par exemple les cortex occipitaux gauche et droit, graphe du haut de la **Figure 9**). La corrélation peut être positive ou négative : une corrélation positive élevée indique que les régions sont actives simultanément, et une forte corrélation négative est présente entre deux régions si l'une est systématiquement non-active lorsque l'autre est active. L'IRMf lors d'une tâche consiste en l'alternance de deux phases, une de repos et une autre d'activation cognitive. La variation du signal BOLD lors de la réalisation de la tâche par rapport au niveau basal est alors une mesure de l'activité cérébrale.

L'IRMf permet ainsi d'examiner les mécanismes de la plasticité cérébrale, ou réorganisation fonctionnelle du cerveau en réponse adaptative à des modifications comme l'apparition de lésions ou au cours du vieillissement physiologique [110]. À l'instar des autres modalités IRM, les données d'IRMf peuvent être étudiées à l'échelle du voxel ou au niveau régional en s'intéressant par exemple aux sept grands réseaux de connectivité fonctionnelle décrits dans la littérature : visuel, somatomoteur, attentionnel dorsal, attentionnel ventral, limbique, fronto-pariétal, de mode par défaut [62].

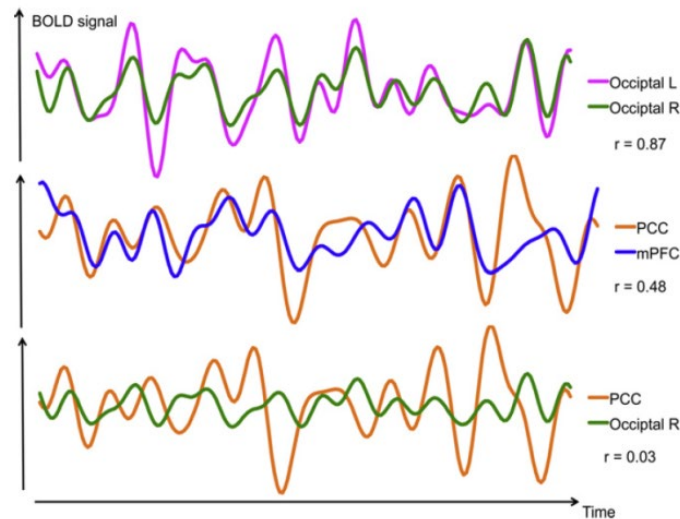


Figure 9. Exemple de trajectoire temporelle des fluctuations fonctionnelles (évaluées à partir du signal BOLD), pour un individu, dans différentes régions cérébrales, et leurs interrelations. Issu de *Ferreira et Busatto* [68].

Pour chaque participant, l'IRMf de repos mesure les fluctuations de l'activité neuronale pendant six minutes par l'intermédiaire du signal BOLD (*Blood Oxygenation Level-Dependant*), ici dans les cortex occipitaux droit (occipital R) et gauche (occipital L), le cortex préfrontal médian (mPFC) et le cortex cingulaire postérieur (PCC). Des coefficients de corrélation de Pearson (r) sont calculés entre les signaux BOLD pour évaluer la connectivité cérébrale fonctionnelle. Il y avait, ici, une forte corrélation entre les cortex occipitaux droit et gauche (en haut, $r=0,87$), une corrélation modérée entre le PCC et le mPFC (au milieu, $r=0,48$) et pas de corrélation entre le PPC et le cortex occipital droit (en bas, $r=0,03$) [68].

Les différentes modalités de neuro-imagerie (IRM anatomique, de diffusion, fonctionnelle et TEP) permettent l'étude *in vivo* des altérations structurelles, fonctionnelles et lésionnelles dans le cadre du vieillissement physiologique et pathologique. Les données de neuro-imagerie fournissent ainsi des biomarqueurs du vieillissement cérébral qui peuvent être utilisées comme des indicateurs précoces du développement de pathologies comme la démence. Un biomarqueur est défini comme « une caractéristique objectivement mesurable et évaluée comme un indicateur des processus biologiques normaux, pathologiques ou de réponse pharmacologique à une intervention thérapeutique », d'après l'Institut National Américain pour la Santé [39].

1.2.3 Démence

1.2.3.1 Épidémiologie de la démence

En 2019, le Rapport Mondial Alzheimer estimait à 50 millions le nombre de personnes vivant avec une démence dans le monde, soit environ 5% des personnes âgées de plus de 60 ans ; et à plus de 10 millions le nombre de cas diagnostiqués chaque année [2]. En France, 1,2 million de personnes seraient atteintes de démence, avec une incidence annuelle de 225.000 cas [3,111,112].

La prévalence de la démence augmente avec l'âge, doublant tous les 5 ans environ à partir de 65 ans (**Figure 10**) [113,114]. Par exemple, en Europe de l'Ouest, deuxième région la plus touchée après l'Est de l'Asie, la prévalence de la démence est estimée à 6,8% chez les plus de 60 ans en 2015, avec des prévalences stratifiées sur l'âge estimées à 2,6% chez les 65-69 ans, 12,4% chez les 80-84 ans et 39,8% chez les plus de 90 ans [115]. La même dynamique est observée pour le taux d'incidence : estimé à 17,3 pour 1.000 personnes-années chez les plus de 60 ans, ils augmentent de 5,3/1.000 personnes-années chez les 65-69 ans à 32,0/1.000 personnes-années chez les 80-84 ans et 122,4/1.000 personnes-années chez les plus de 90 ans. De plus, les femmes sont davantage touchées que les hommes, avec une différence qui s'accroît avec l'avancée en âge (**Figure 10**).

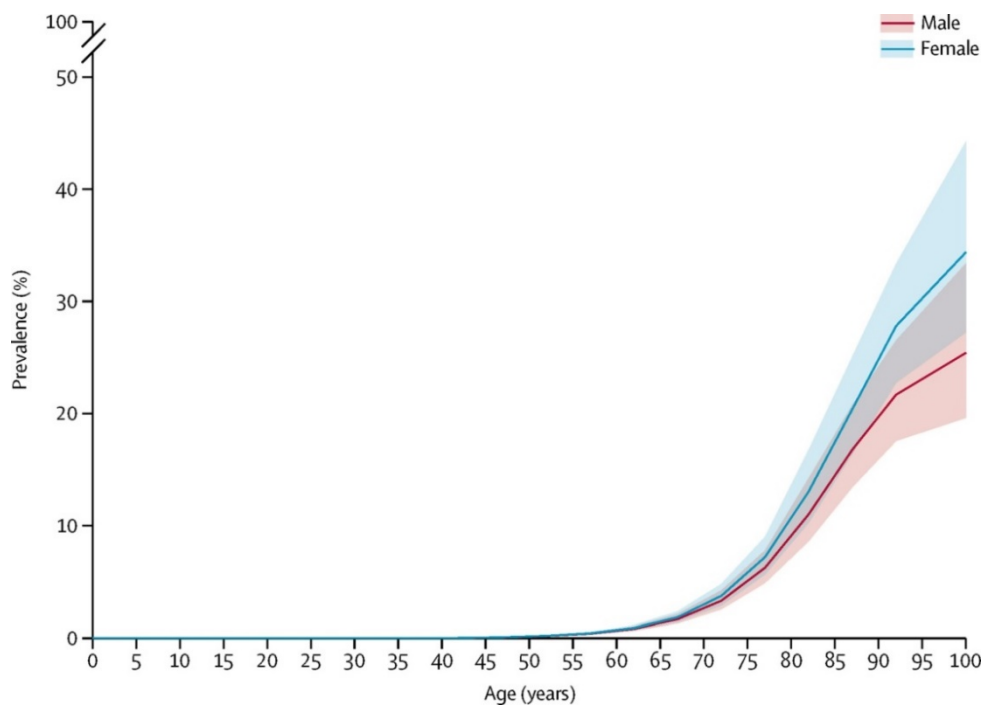


Figure 10. Prévalence mondiale de la démence, standardisée sur l'âge et stratifiée par sexe, en 2016. Issu de *Global Burden of Disease 2016* [114].

Prévalences et intervalles de confiance à 95% exprimées en pourcentage de la population à risque, avec les valeurs placées au point médian de chaque catégorie de 5 ans d'âge.

Avec l'augmentation de la population mondiale et face au vieillissement démographique lié notamment à l'augmentation de l'espérance de vie, la proportion de personnes âgées de plus de 65 ans est amenée à croître dans les prochaines années, passant de 9,3% de la population mondiale en 2020 à 16,0% en 2050 d'après le rapport mondial des Nations Unies sur le vieillissement de la population [1]. Ainsi, se basant sur un taux d'incidence de la démence stable à environ 17/1.000 personnes-années tel que estimé au niveau mondial aujourd'hui [115], les projections prévoient un triplement du nombre de personnes atteintes de démence d'ici 2050, soit 152 millions de personnes dans le monde et une prévalence de 5 à 8% parmi les plus de 60 ans [2,10]. Cette augmentation importante repose principalement sur les pays à revenus faibles à modérés, qui comptent aujourd'hui environ 60% des cas de démence et où l'accroissement démographique important de la population âgée est couplé à l'augmentation de la prévalence de certains facteurs de risque de la démence (par exemple : hypertension, diabète, statut tabagique) (**Figure 11**) [9,116,117]. Toutefois, à l'inverse de l'augmentation de l'incidence de la démence observée dans certains pays comme le Japon ou la Chine [117–120], des études récentes ont mis en évidence une tendance à la diminution de la prévalence et de l'incidence ces dernières décennies dans les pays de l'Ouest (Europe et Amérique du Nord) [117,118,121–123]. Ces diminutions pourraient être liées à l'amélioration globale de la qualité de vie : augmentation du niveau d'étude, meilleure hygiène de vie et meilleure prise en charge de certains facteurs de risque cardiovasculaires [118]. La prise en compte de ces tendances évolutives dans les projections actuelles pourrait induire une réévaluation à la baisse des estimations, sans toutefois compenser l'augmentation du nombre de cas de démence au niveau mondial.

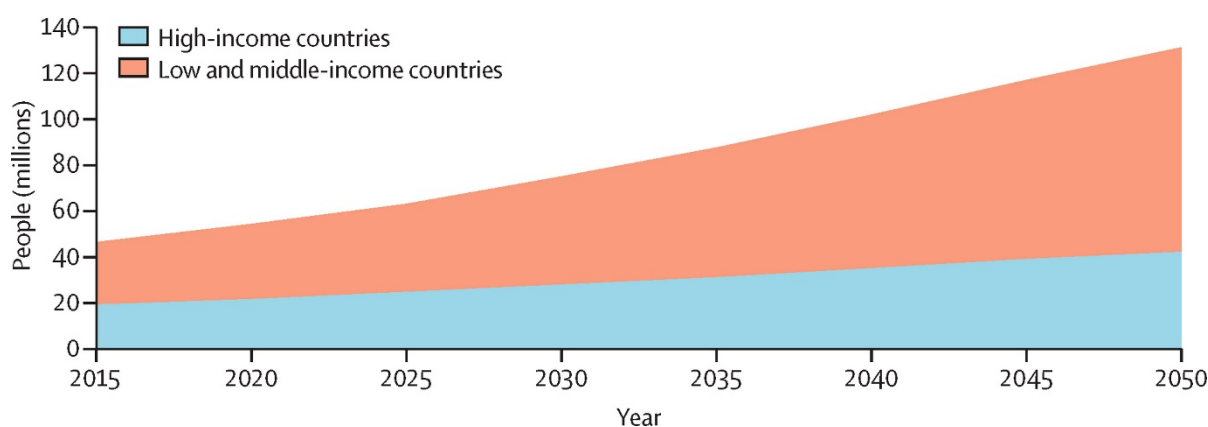


Figure 11. Projections de l'augmentation du nombre de personnes atteintes de démence dans le monde entre 2015 et 2050, en distinguant les pays à revenus élevés et les pays à revenus faibles à modérés. Issu de *Livingston et al.* [116].

La démence a un impact conséquent à la fois pour les patients, leur entourage et la société. Elle entraîne une perte progressive de l'autonomie dans les activités de la vie quotidienne, qui nécessite généralement une institutionnalisation des patients aux stades sévères de la maladie, en faisant la première cause de dépendance parmi les personnes âgées dans le monde [115]. La démence compte pour 11,9% des années vécues avec une incapacité due à des maladies non-transmissibles [10], pour 6,3% des années de vie en bonne santé perdues chez les plus de 70 ans [114], et serait associée à un risque de mortalité multiplié par 2 par rapport à ceux ne présentant pas la maladie [124,125]. En 2019, 1,6 millions de décès étaient attribués à la démence, en faisant la septième cause de décès au niveau mondial et la deuxième après les cardiopathies ischémiques dans les pays à revenus élevés, selon les estimations sanitaires mondiales de l'OMS [126].

La démence a également des conséquences importantes sur l'entourage des patients, qui se trouve très sollicité pour la gestion des activités quotidiennes mais également sur le plan financier. Les aidants présentent ainsi des risques plus élevés de dépression, d'anxiété ou de mortalité [127–129].

Enfin, le coût économique global de la démence était estimé à 1.000 milliards de dollars (US) en 2018 et devrait atteindre 2.000 milliards en 2030 au niveau mondial [130]. Celui-ci comprend les frais médicaux (traitements, soins hospitaliers ; 20% des coûts totaux), les soins sociaux directs (soins professionnels à domicile, résidences et institutions spécialisées ; 40%) et indirects ou informels (porté par les aidants non professionnels ; 40%) [115]. En France, une étude de 2010 estimait que le coût global de la démence serait de 23 milliard d'euros en 2020 et atteindrait 41 milliard en 2050 [131].

Face à ces projections d'augmentation de la prévalence de la démence dans les années à venir et à l'impact sociétal de la maladie, la démence a été classée comme priorité de santé publique par l'OMS avec l'adoption, en 2017, du plan d'action « *Global action plan on the public health response to dementia 2017-2025* ». Ce plan d'action a pour objectifs : (i) d'accroître la sensibilisation du grand public à la maladie et de lancer des initiatives centrées sur les besoins des patients ; (ii) de réduire les risques de démence avec la mise en place d'un guide « *WHO guidelines on risk reduction of cognitive decline and dementia* » ; (iii) d'améliorer le diagnostic, le traitement et la prise en charge de la démence ; (iv) de soutenir les aidants ; (v) de mettre en place un système d'information pour la démence ; et (vi) de promouvoir la recherche et l'innovation. En France, quatre « Plan Alzheimer » successifs (Plan Alzheimer 2001-2005, 2004-2007, 2008-2012 et Plan maladies neurodégénératives 2014-2019) ont fait de la démence une priorité

gouvernementale avec comme objectifs l'amélioration du diagnostic et de la prise en charge des patients, l'amélioration de la qualité de vie des patients et des aidants, et le développement de la recherche. Ces mesures sont aujourd'hui rappelées dans une « Feuille de route maladies neurodégénératives 2021-2022 » qui s'appuie sur des stratégies de santé publique plus globales telles que le plan national de santé publique « Priorité Prévention : rester en bonne santé tout au long de sa vie 2018-2022 », et les stratégies nationales « Agir pour les aidants – stratégie nationale de mobilisation et de soutien 2020-2022 » et « Vieillir en bonne santé – une stratégie globale pour prévenir la perte d'autonomie 2020-2022 ». Ces lignes directrices mettent l'accent sur la prévention des facteurs de risque pour faire face au défi que représente la démence pour notre société.

1.2.3.2 Définition et diagnostic clinique de la démence

La démence est syndrome clinique englobant un ensemble de symptômes neuropsychologiques aux étiologies multiples, et dont le diagnostic clinique est généralement établi sur des critères définis par le DSM (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*). La version actuelle du DSM (DSM-V) a été proposée en 2013 [132], mais ce travail de thèse se réfère aux critères diagnostiques de la version précédente, le DSM-IV-TR (*DSM, 4th edition, Text Revision*), publiée en 2000 et en vigueur au moment de l'étude épidémiologique des 3-Cités [4]. Ces critères définissent la démence par l'altération des capacités cognitives dans au moins deux domaines cognitifs :

- (i) une altération de la mémoire (critère A1, **Annexe I**) et,
- (ii) perturbation d'au moins une des quatre fonctions cognitives suivantes : aphasie, apraxie, agnosie ou fonctions exécutives (critère A2, **Annexe I**)

Les altérations cognitives doivent (iii) représenter un déclin significatif par rapport aux fonctions antérieures et (iv) se traduire par une dégradation significative de l'autonomie dans les activités de la vie quotidienne, sociales ou professionnelles (critère B, **Annexe I**).

En 2013, la cinquième version du DSM propose trois modifications majeures de ces critères [132] :

- le remplacement du terme démence par « trouble neurocognitif majeur », dans une volonté de réduire la stigmatisation liée au diagnostic induite par la connotation négative du terme démence ;
- l'élargissement des critères diagnostiques à un déclin significatif dans un ou plusieurs domaines cognitifs (attention complexe, fonctions exécutives,

- apprentissage et mémorisation, langage, activités perceptivo-motrices ou cognition sociale), sans spécificité sur la mémoire (critère A du DSM-V, **Annexe I**) ; et avec un retentissement sur l'autonomie dans les activités quotidiennes (critère B) ;
- la reconnaissance de l'existence de « troubles neurocognitifs légers » caractérisés par des altérations cognitives modérées sans interférence avec l'indépendance dans les activités quotidiennes (**Annexe I**). Cet état intermédiaire entre statut cognitif normal et trouble cognitif majeur peut être rapproché du concept de « *Mild Cognitive Impairment* » (MCI) défini par *Petersen et al.* [133], et largement utilisé dans la littérature pour identifier des personnes à risque de démence pour lesquelles des interventions de prévention pourraient permettre de retarder ou éviter l'apparition de troubles cognitifs majeurs.

1.2.3.3 Étiologies de la démence

Si la démence présente des manifestations cliniques diverses, elle possède également des étiologies multiples caractérisées par des vulnérabilités anatomiques et des pathologies cérébrales sous-jacentes spécifiques, telles que l'accumulation de protéines A β , Tau ou α -synucléine, les lésions vasculaires, ou l'atrophie cérébrale. Ainsi, la cause de la démence la plus probable peut être établie par le clinicien sur la base de divers outils diagnostics : neuropsychologie, biologie et neuro-imagerie. Le diagnostic de certitude est, quant à lui, possible uniquement par l'analyse anatomopathologique post-mortem du cerveau.

La **Figure 12** présente les principales étiologies de la démence, et leurs caractéristiques cliniques et pathophysiologiques. Deux groupes étiologiques sont distingués :

- les démences d'origine neurodégénérative (c'est-à-dire causées par la détérioration progressive des neurones) : la maladie d'Alzheimer, première cause de démence représentant 50 à 75% des cas diagnostiqués ; la démence à corps de Lewy (<5%) ; et la démence fronto-temporale (5-10%),
- les démences non-dégénératives, principalement d'origine vasculaire (20-30%).

Par ailleurs, les démences mixtes, combinant lésions typiques de la maladie d'Alzheimer et lésions vasculaires, représentent environ 15% des diagnostics cliniques, et pourraient être en réalité plus fréquentes (jusqu'à 40% d'après des études post-mortem [134]), en particulier chez les personnes âgées de plus de 80 ans, qui se trouvent plus à risque de cumuler de multiples pathologies cérébrales [135].

Démence

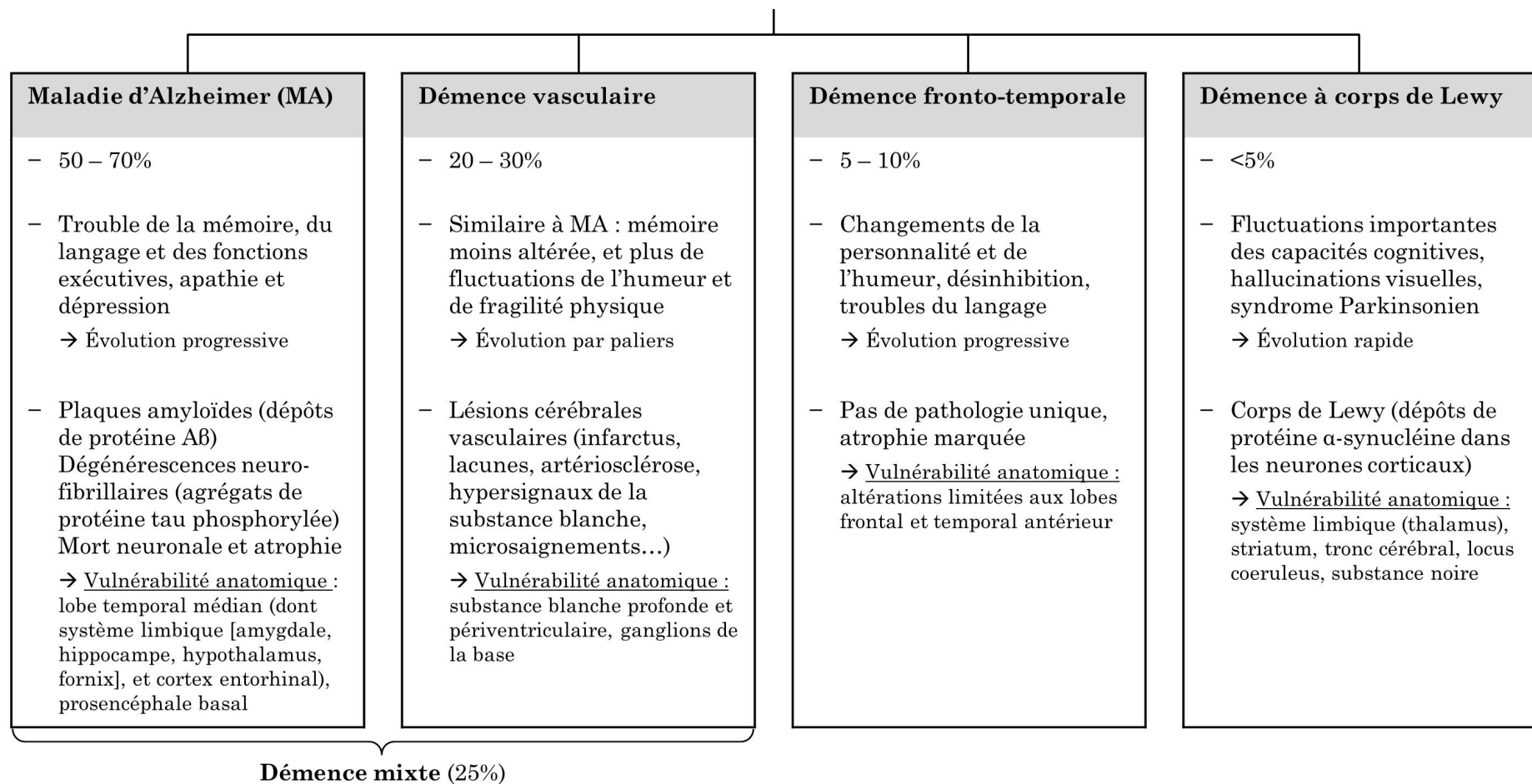


Figure 12. Caractéristiques des principales étiologies de la démence : contribution aux cas de démence, symptômes cliniques et leurs évolutions, lésions cérébrales caractéristiques et principales localisations anatomiques. Adapté de *Prince et al.* [136] et *Dugger et al.* [137].

1.2.3.4 Critères diagnostiques de la maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer représente l'étiologie la plus courante de la démence chez les personnes âgées. On distingue deux formes de maladie d'Alzheimer : la forme sporadique à apparition tardive (après 65 ans) et la forme familiale ou héréditaire à transmission autosomique dominante se manifestant majoritairement avant l'âge de 50 ans mais comptant pour 1% des cas seulement [138]. La forme familiale est causée par des mutations sur les gènes de l'APP (chromosome 21), PSEN1 (chromosome 14) et PSEN2 (chromosome 1), impliqués dans la formation des peptides A β (voir paragraphe **1.2.1.5.2 Lésions typiques de la maladie d'Alzheimer**) [11]. À l'inverse, la forme sporadique a une étiologie multifactorielle résultant d'une interaction complexe entre vieillissement cérébral, facteurs génériques et environnementaux.

En clinique, le diagnostic de la maladie d'Alzheimer est classiquement établi comme « possible », « probable » ou « certain », selon les critères du *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke et Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* (NINCDS-ADRDA) de 1984 (**Annexe II**) [139]. Le diagnostic repose sur l'utilisation de tests neuropsychologiques validés, notamment le *Mini-Mental State Examination* (MMSE) [140], mettant en évidence un syndrome démentiel caractérisé par la présence d'un déficit cognitif dans au moins deux domaines et d'un déclin progressif survenant entre 40 et 90 ans (plus généralement après 65 ans), en l'absence d'autres pathologies pouvant entraîner des troubles mnésiques ou cognitifs. Ce diagnostic de la maladie d'Alzheimer probable peut éventuellement être renforcé par l'utilisation de données biologiques et d'imagerie cérébrale (qui permet également d'exclure d'autres étiologies possibles du déclin cognitif) (**Figure 7**, p27). En dehors des formes héréditaires d'origine génétique, le diagnostic de certitude ne peut être établi que sur la preuve anatomopathologique à l'autopsie de la présence de plaques amyloïdes associées à des dégénérescences neurofibrillaires et à une atrophie cérébrale.

Depuis 1984, plusieurs révisions ou alternatives aux critères NINCDS-ADRDA ont été proposées, notamment avec l'intégration de biomarqueurs en neuro-imagerie et dans le liquide cébrospinal pour un diagnostic précoce, dans un cadre de recherche. Nous pouvons ainsi citer les révisions du *National Institute of Aging - Alzheimer Association* (NIA-AA), de 2011 puis 2018 (pour la recherche) [141–143]. Les critères diagnostiques de l'*International Working Group (IWG) for New Research Criteria for the Diagnosis of Alzheimer's Disease* en 2007 puis 2014 et enfin la classification A/T/N (pour Amyloïde, Tau et Neurodégénérescence) en 2016 ont été établis pour une utilisation en recherche

[46,107,144]. À noter que ces différents critères, à l'exception de l'A/T/N, répondent à l'hypothèse de la cascade amyloïde donnant un rôle central à la pathologie A β (**Figure 6**, p24).

En 2011, le NIA-AA propose une première révision des critères NINCDS-ADRDA, avec deux changements majeurs (**Annexe III**) [141,142] :

- (i) l'introduction de biomarqueurs d'aide au diagnostic (à l'IRM ou dans le liquide cébrospinal par ponction lombaire) faisant suite aux développements techniques de la neuro-imagerie pour visualiser les lésions A β et Tau, l'atrophie cérébrale dans le lobe temporal et le cortex pariétal médian, ou le métabolisme du glucose dans le cortex temporo-pariétal (voir partie **1.2.2**). Les recommandations sont toutefois de restreindre l'utilisation des biomarqueurs au contexte de la recherche. À noter que cette restriction pourrait évoluer avec la mise sur le marché américain du traitement par aducanumab qui nécessite la confirmation du diagnostic par biomarqueur (voir **1.2.4 Traitement pharmacologique de la démence**).
- (ii) la distinction entre trois phases de la maladie d'Alzheimer, établies en lien avec l'évolution des connaissances sur le développement progressif de la maladie :
 1. la phase préclinique précoce asymptomatique, supportée par la reconnaissance d'une longue période de latence entre l'apparition des premières lésions et les manifestations cliniques. Cette phase est définie en trois stades par la présence de biomarqueurs selon l'hypothèse de la cascade amyloïde : stade 1, présence d'A β uniquement ; stade 2, présence d'A β et d'altérations neuronales (Tau, hypométabolisme et/ou atrophie) ; et stade 3, présence des biomarqueurs et d'un léger déclin cognitif (**Annexe III**) [145]. Les critères de la phase préclinique (décrite uniquement dans une visée de recherche) ont été revus en 2018 pour intégrer la classification A/T/N proposée par *Jack et al.* (permettant une distinction entre la pathologie Tau et la neurodégénérescence ; voir ci-dessous) et prendre en compte les dernières avancées techniques [143].
 2. la phase intermédiaire avec des troubles cognitifs légers (ou MCI) sans retentissement sur les activités de la vie quotidienne, reconnaissant la maladie d'Alzheimer comme un continuum entre l'état asymptomatique et la démence clinique avec parfois un écart entre la présence de lésions typiques et les manifestations cliniques [146].
 3. la phase de démence clinique reprenant largement les critères du NINCDS-ADRDA décrits précédemment mais reconnaissant l'existence de présentations non amnésiques de la maladie.

Dans un objectif de recherche, l'IWG propose une révision des critères diagnostiques du NINCDS-ADRDA, qui, à l'instar de la révision du NIA-AA, intègre la reconnaissance d'une évolution progressive de la maladie d'Alzheimer avec la définition de plusieurs stades et l'utilisation de biomarqueurs comme critère diagnostique (**Annexe IV**) [46,144]. Ainsi, l'IWG de 2007, puis sa révision (IWG-2) en 2014, définissent la maladie d'Alzheimer comme une entité clinico-biologique caractérisée par :

- la présence d'une phase préclinique, qui pourrait être ciblée dans le cadre de la recherche de traitement ou de prévention primaire [147], et prodromique (MCI),
- des présentations « typiques » et « atypiques » (remplaçant les termes « probable » et « possible » des critères précédents),
- la présence d'au moins un biomarqueur de la maladie (lésions A β par la TEP, ou lésions A β et Tau par dosage dans le liquide cébrospinal), avec une reconnaissance de l'atteinte précoce du lobe temporal médian.

En 2016, *Jack et al.* propose la classification A/T/N pour évaluer et suivre l'évolution des pathologies cérébrales dans un contexte de recherche [107]. Cette classification repose sur la catégorisation positive (présence) ou négative (absence) de trois classes de sept biomarqueurs :

- deux marqueurs amyloïde (A) : TEP-amyloïde et/ou A β_{42} (ou ratio A β_{42} /A β_{40} dans la révision 2018 du NIA-AA [143]) dans le liquide cébrospinal,
- deux marqueurs Tau (T) : TEP-Tau et/ou Tau phosphorylé dans le liquide cébrospinal,
- trois marqueurs de la neurodégénérescence (N) : hypométabolisme du glucose (TEP-FDG), atrophie cérébrale à l'IRM et/ou Tau total dans le liquide cébrospinal.

Pour chaque individu, un score A/T/N est indiqué comme suit : A+/T-/N- si la présence de dépôts A β est révélée positive par TEP ou dosage des A β_{42} dans le liquide cébrospinal, et que l'étude des biomarqueurs montre une absence de dégénérescences neurofibrillaires ou de neurodégénérescences ; A+/T-/N+ ; A-/T-/N+ ; etc. (**Tableau 2**). Toutes les combinaisons A/T/N étant possibles cette classification est plus flexible que les précédentes, reconnaissant par exemple que des processus neurodégénératifs peuvent être présents indépendamment des pathologies typiques de l'Alzheimer (A-/T-/N+) [148]. De plus, la révision du NIA-AA de 2018 propose un modèle adaptable de la classification A/T/N avec la possibilité d'incorporer de nouveaux biomarqueurs qui viendraient à être développés ou des marqueurs vasculaires (V) par exemple, ou encore la possibilité d'utiliser des alternatives plus fines à la catégorisation binaire présence/absence, (par exemple une catégorisation normal/intermédiaire/anormal, notée A²/T¹/N⁰) [143].

Ainsi, contrairement aux critères précédents, la classification A/T/N n'a pas de visée diagnostique et ne repose pas sur un modèle causal ou séquentiel de l'apparition des pathologies cérébrales (par exemple, l'hypothèse de la cascade amyloïde). Cette classification peut donc être utilisée plus largement en recherche pour étudier la maladie d'Alzheimer mais aussi le déclin cognitif lié à l'âge. Le **Tableau 2** montre la concordance entre la classification A/T/N et les critères diagnostiques du NIA-AA (2011) et IWG.

Tableau 2. Classification Amyloïde/Tau/Neurodégénérescence et correspondance avec les critères diagnostiques du NIA-AA et du IWG. Adapté de *Jack et al.* [107,143].

Classification A/T/N	Cognition normale	Troubles cognitifs légers (MCI)	Démence
A-/T-/N-		MCI sans pathologie Alzheimer	Démence non MA
	<i>Critères :</i> - NIA-AA : NA - IWG : NA	<i>Critères :</i> - NIA-AA : MCI probablement non MA - IWG : NA	<i>Critères :</i> - NIA-AA : démence probablement non MA - IWG : NA
A-/T+/N- A-/T+/N+ A-/T-/N+ *	Pathologies précliniques non Alzheimer <i>Critères :</i> - NIA-AA : NA - IWG : NA	MCI sans pathologie Alzheimer <i>Critères :</i> - NIA-AA : NA - IWG : NA	Démence non MA <i>Critères :</i> - NIA-AA : MA probable sur critères cliniques (certitude intermédiaire) - IWG : NA
A+/T-/N-	Pathologie amyloïde préclinique <i>Critères :</i> - NIA-AA : stade 1 - IWG : asymptomatique à risque de MA (si A+ par TEP)	MCI avec pathologie amyloïde uniquement <i>Critères :</i> - NIA-AA : MCI sur critères cliniques - IWG : MA typique (si A+ par TEP)	Démence avec pathologie amyloïde <i>Critères :</i> - NIA-AA : MA probable sur critères cliniques (certitude intermédiaire) - IWG : MA typique (si A+ par TEP)
A+/T-/N+	Pathologie amyloïde préclinique avec neurodégénérescence non Alzheimer <i>Critères :</i> - NIA-AA : NA - IWG : asymptomatique à risque de MA (si A+ par TEP)	MCI avec pathologie amyloïde et neurodégénérescence non Alzheimer <i>Critères :</i> - NIA-AA : MCI sur critères cliniques - IWG : MA typique (si A+ par TEP)	Démence avec pathologie amyloïde et neurodégénérescence non Alzheimer <i>Critères :</i> - NIA-AA : MA probable sur critères cliniques (certitude élevée) - IWG : MA typique (si A+ par TEP)
A+/T+/N- A+/T+/N+	MA préclinique <i>Critères :</i> - NIA-AA : stades 2/3 - IWG : Asymptomatique à risque de MA	MCI dû à la MA <i>Critères :</i> - NIA-AA : MCI probablement Alzheimer - IWG : MA typique	MA <i>Critères :</i> - NIA-AA : MA probable (certitude élevée) - IWG : MA typique

*décrit dans la littérature sous le terme SNAP (*Suspected Non-Alzheimer disease Pathophysiology*) [148].

A : statut des biomarqueurs de l'amyloïde β (TEP-amyloïde ou $A\beta_{42}$ dans le liquide cébrospinal), IWG : *International Working Group*, MA : Maladie d'Alzheimer, MCI : *Mild Cognitive Impairment*, N : statut des biomarqueurs de la neurodégénérescence (hypométabolisme à [18F]-fluorodeoxyglucose TEP, atrophie cérébrale à l'IRM anatomique, total Tau dans le liquide cébrospinal), NA : non adressé, NIA-AA : *National Institute of Aging – Alzheimer Association*, T : statut des biomarqueurs de la protéine Tau hyperphosphorylée (TEP-Tau et Tau phosphorylé dans le liquide cébrospinal), TEP : Tomographie par Émission de Positons.

1.2.4 Traitement pharmacologique de la démence

Le 7 juin 2021 dernier, l'agence américaine du médicament, *Food and Drug Administration*, a approuvé la mise sur le marché de l'Adulhelm®, premier traitement contre la maladie d'Alzheimer s'attaquant directement à la pathologie à l'origine supposée de la maladie selon le modèle de la cascade amyloïde : la formation des plaques A β , via l'injection d'anticorps dirigés contre la protéine A β (molécule : aducanumab). Ce traitement s'adresse aux patients atteints de maladie d'Alzheimer diagnostiquée à un stade précoce avec une présence de dépôts A β dans le cerveau confirmée par TEP ou dosage dans le liquide cébrospinal [7]. L'utilisation du traitement a quelques limites comme la nécessité d'un suivi régulier avec IRM et un coût élevé pouvant restreindre sa prescription. De plus, l'autorisation provisoire de mise sur le marché selon une procédure accélérée d'autorisation est basée sur des résultats d'essais cliniques de phase 3 montrant une réduction de l'accumulation d'A β mais un manque de données sur les effets cliniques (déclin cognitif). Ainsi, l'autorisation définitive de mise sur le marché est soumise à la condition de confirmation des résultats et reste controversée dans la communauté scientifique. La potentielle commercialisation de l'Adulhelm® en France doit faire d'objet d'une décision de l'Agence Européenne du Médicament et de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

Hormis ce premier traitement, spécifique à la maladie d'Alzheimer, qui offre un espoir pour la recherche d'un traitement curatif des démences, les traitements pharmacologiques jusqu'ici disponibles permettent d'atténuer temporairement les symptômes de la maladie modérée à sévère, sans en freiner la progression. Ces traitements consistent à maintenir une neurotransmission normale selon deux voies possibles : (i) par des inhibiteurs de la cholinestérase (Donepezil, Rivastigmine et Galantamine) qui bloquent la dégradation de l'acétylcholine, un neurotransmetteur impliqué dans le maintien de la mémoire, l'apprentissage et le raisonnement, et dont la concentration diminue dans la maladie d'Alzheimer ; (ii) par des antagonistes du récepteur N-méthyl-D-aspartate (Mémantine) qui bloquent l'action du glutamate, un neurotransmetteur impliqué dans les processus d'apprentissage et de mémorisation mais dont la présence en excès dans la maladie d'Alzheimer produit des effets neurotoxiques liés à une stimulation continue des récepteurs. En France, ces traitements symptomatiques étaient initialement pris en charge à hauteur de 15% par la Sécurité Sociale mais ont fait l'objet d'un déremboursement controversé en 2018 en raison d'« un intérêt médical insuffisant pour justifier leur prise en charge » selon la Haute Autorité de Santé [149].

1.2.5 Réserves cognitive et cérébrale

Le vieillissement cérébral est caractérisé par une variabilité interindividuelle importante, l'apparition des altérations cérébrales se manifestant chez certains individus, mais pas tous, par un déclin des performances cognitives et le développement de pathologies telles que la démence. Si l'intensité et la localisation des processus physiopathologiques permettent d'appréhender une partie de cette distinction entre vieillissement physiologique et pathologique, à charge lésionnelle égale des différences importantes restent observées dans l'apparition et dans les trajectoires d'évolution des maladies. Certains individus ne se détériorant pas malgré la présence de lésions auraient développé des capacités de compensation ou d'adaptation les rendant plus résilients face aux altérations cérébrales [150,151].

Le concept de résilience regroupant les notions de réserve cognitive, réserve cérébrale, préservation ou maintenance cérébrale, a été proposé par *Stern et al.* pour expliquer cette déconnection entre la sévérité des altérations cérébrales et les manifestations cliniques [152,153].

La réserve cognitive correspond aux capacités d'adaptation des processus cognitifs par l'intervention de réseaux neuronaux alternatifs pour maintenir les fonctions cognitives intactes face aux altérations cérébrales. La réserve cognitive suppose donc une adaptation active des réseaux fonctionnels qui est soutenue par des compétences acquises par expérience tout au long de la vie via l'éducation, la profession, l'activité physique ou l'engagement social. La réserve cognitive correspond ainsi aux compétences cognitives acquises en amont et est généralement mesurée à l'aide de *proxy* tels que le niveau d'étude ou le quotient intellectuel. La réserve cognitive peut également être mesurée directement grâce à l'imagerie fonctionnelle (voir paragraphes **1.2.1.4 Altération de la connectivité fonctionnelle** et **1.2.2 Apport de la neuro-imagerie pour l'étude du vieillissement cérébral**).

La réserve cérébrale correspond au capital neurobiologique fixe d'un individu, c'est-à-dire les propriétés anatomo-structurelles individuelles du cerveau (par exemple : volume cérébral, nombre de neurones, de synapses, etc.) qui offrent des capacités physiques supplémentaires pour maintenir des fonctions cognitives intactes face aux altérations des structures cérébrales. Contrairement à la réserve cognitive, la réserve cérébrale est passive, protégeant contre les effets des pathologies sous-jacentes qui se manifesteront cliniquement lorsque les capacités de réserve cérébrale diminueront en dessous d'un

certain seuil critique. La réserve cérébrale peut être mesurée au travers des caractéristiques anatomiques telles que le volume intracrânien total.

Enfin, la préservation cérébrale repose sur l'idée que le développement des altérations cérébrales liées au vieillissement (physiologiques et pathologiques) puisse être ralenti par des facteurs génétiques ou de mode de vie. Alors que la réserve cérébrale représente le statut cérébral à un moment donné, la préservation cérébrale reflète des processus de maintien et d'amélioration de l'anatomie cérébrale tout au long de la vie par l'expérience et les expositions environnementales telles que l'activité physique, l'engagement social, l'alimentation, la pollution ou les facteurs de risque métaboliques et vasculaires (diabète, hypertension, etc.).

Dans un contexte de vieillissement de la population, la prévalence importante, et en augmentation, de la démence est un enjeu de santé publique majeur pour les années à venir. Si le premier traitement étiologique de sa principale cause, la maladie d'Alzheimer, a été approuvé par l'agence américaine du médicament le 7 juin 2021 dernier, son efficacité sur la clinique n'est pas encore formellement démontrée et ne concernera probablement qu'une partie des déments (ceux présentant des plaques A β). La prévention primaire reste donc indispensable pour diminuer l'incidence de la démence dans le monde. En effet, l'observation d'une diminution de la prévalence de la démence dans certains pays, en lien avec l'amélioration de la qualité de vie, et le concept de résilience montrent qu'il est possible d'agir contre le développement des pathologies. Toutefois, la définition de stratégies de prévention de la démence fait face à de nombreuses difficultés, liées à la complexité des composantes physiopathologiques sous-jacentes et à la dynamique au long cours des processus qui se mettent en place sur de nombreuses années. Par ailleurs, la démence est un syndrome multifactoriel possédant de nombreux facteurs de risque (ou protecteurs) pouvant potentiellement être ciblés dans des stratégies de prévention. Ainsi, la caractérisation de leurs effets sur les trajectoires à long terme des altérations cérébrales grâce aux biomarqueurs à l'IRM reste essentielle pour définir des stratégies efficaces de prévention de la démence, et plus largement du vieillissement cérébral [154].

1.3 Prévention du vieillissement cérébral

1.3.1.1 Facteurs de risque non-modifiables

Âge et sexe

L'âge est, par définition, le principal facteur de risque du vieillissement cérébral mais aussi de la démence avec une prévalence qui double tous les 5 ans environ à partir de 65 ans (**Figure 10**) [113,114].

Les femmes seraient plus à risque de développer une démence que les hommes, avec une différence qui s'accroît avec l'avancée en âge, au-delà de 80 ans (**Figure 10**), même si cela n'a pas été retrouvé dans toutes les études [155,156]. Au-delà du potentiel biais de survie sélective dû à l'espérance de vie plus élevée chez les femmes que chez les hommes, plusieurs hypothèses ont été émises pour expliquer ce sur-risque de démence chez les femmes [157]. On peut notamment citer les troubles hypertensifs liés à la grossesse, à la ménopause et/ou à la supplémentation hormonale qui sont délétères sur l'intégrité des structures cérébrales (atrophie cérébrale, hypersignaux de la substance blanche, plaques A β) [158,159] ; la chute du taux d'œstrogènes à la ménopause associée à un dysfonctionnement hippocampique [160] ; une moindre réserve cérébrale associée à un volume intracrânien moyen plus faible chez les femmes [161]. De même, le sexe féminin a été associé à une atrophie cérébrale et hippocampique plus importante chez des individus présentant des troubles cognitifs légers [162,163] ou encore à une expression clinique plus importante en présence de lésions typiques de la maladie d'Alzheimer [164]. Ces différences sur les processus pathophysiologiques du vieillissement cérébral n'ont pas été identifiées dans toutes les études [165], et pourraient être dues aux différences de volume intracrânien total [166]. Le sujet fait encore l'objet de recherches à l'heure actuelle.

Facteurs génétiques

La présence de l'allèle $\epsilon 4$ du gène de l'apolipoprotéine E (*APOE $\epsilon 4$*) est le facteur de risque génétique majeur de la maladie d'Alzheimer, du fait notamment de sa prévalence élevée dans la population. L'apoE est une apolipoprotéine, c'est-à-dire une protéine qui, en association avec le cholestérol et d'autres lipides (tels que les triglycérides ou phospholipides), forme les lipoprotéines nécessaires au transport des lipides insolubles dans le sang vers les organes périphériques dont le cerveau. Au sein des lipoprotéines, l'apoE sert de ligand pour les récepteurs de lipoprotéines et a ainsi un rôle fonctionnel

important [167]. Le gène *APOE* est situé sur le chromosome 19 et présente trois allèles communs codant pour différentes isoformes de la protéine apoE : $\epsilon 3$, l'allèle majoritaire (50 à 90% de la population) ; $\epsilon 4$, présent chez 5 à 35% des individus ; et $\epsilon 2$, porté par 1 à 5% de la population [167,168]. Bien que non déterministe, la présence de l'allèle $\epsilon 4$ est associée à un risque de développer la maladie d'Alzheimer multiplié par trois chez les porteurs hétérozygotes (c'est-à-dire porteur d'une copie de l'allèle $\epsilon 4$ en combinaison avec $\epsilon 2$ ou $\epsilon 3$), et par plus de dix chez les homozygotes $\epsilon 4\epsilon 4$, comparativement aux porteurs homozygotes $\epsilon 3\epsilon 3$ [168]. L'*APOE* $\epsilon 4$ est également associé à une apparition plus précoce de la maladie [169]. À l'inverse, la présence de l'allèle $\epsilon 2$ serait un facteur protecteur de la maladie [168,170]. Les mécanismes de la neurotoxicité de l'allèle $\epsilon 4$ ne sont pas bien élucidés et plusieurs hypothèses sont avancées : (i) l'*APOE* $\epsilon 4$ rendrait l'apoE moins efficace dans la régulation de l'agrégation et la clairance des peptides A β ; (ii) l'*APOE* $\epsilon 4$ serait associé à des altérations du métabolisme lipidique prédisposant à la maladie d'Alzheimer, directement avec des conséquences sur la plasticité synaptiques et le remodelage membranaire suite à l'apparition de lésions neuronales, ou via d'autres conditions cardiométaboliques telles que le diabète ; (iii) une potentielle implication dans le métabolisme du glucose et la neuro-inflammation a été suggérée [170,171]. L'*APOE* $\epsilon 4$ a également été associé au vieillissement cérébral physiologique, avec par exemple une perte plus rapide de l'intégrité de la barrière hémato-encéphalique ou une connectivité fonctionnelle plus élevée dans le réseau de mode par défaut chez les sujets âgés sains porteurs de l'allèle $\epsilon 4$ [68,172].

D'autres facteurs de risque génétiques ont été identifiés par les études pangénomiques, avec une trentaine de loci aujourd'hui répertoriés pour la maladie d'Alzheimer sporadique [173].

1.3.1.2 Facteurs de risque modifiables

Hormis ces facteurs non modifiables, que sont l'âge, le sexe et la génétique, d'autres facteurs de risque, modifiables, ont des effets sur le développement des pathologies du vieillissement cérébral et représentent des pistes potentielles d'actions pour des stratégies de prévention visant à diminuer le risque. Ainsi, le dernier rapport de 2020 de la commission du *Lancet* sur la prévention de la démence (« Dementia prevention, intervention, and care : 2020 report of the *Lancet* Commission ») propose douze facteurs

de risque modifiables pour lesquels les données scientifiques issues de méta-analyses et revues de la littérature montrent des résultats cohérents et robustes : un faible niveau d'éducation, les troubles de l'audition, les traumatismes crâniens, l'hypertension, la consommation excessive d'alcool, l'obésité, le tabac, la dépression, l'isolement social, l'inactivité physique, la pollution de l'air et le diabète (**Figure 13**) [9]. Au total, ces douze facteurs de risque compteraient pour 40% des cas de démence dans le monde, soit 40% des cas de démence qui pourraient, en théorie, être retardés ou évités par des stratégies de prévention. Par ailleurs, comme le montre l'ajout de trois nouveaux facteurs d'intérêt dans cette commission 2020 du *Lancet* par rapport à la version précédente de 2017, d'autres facteurs de risque (ou protecteurs), tels que la stimulation cognitive, les dyslipidémie ou la nutrition, peuvent être considérés bien qu'ils n'aient pas été inclus comme majeurs dans ce rapport car faisant l'objet de résultats parfois contradictoires dans la littérature [9,116,154,174]. Par ailleurs, il est important de noter qu'un des arguments du rapport pour ne pas considérer certains facteurs, tels que la nutrition, comme facteurs de prévention majeurs est un manque d'études d'intervention convaincantes. Or, d'autres facteurs comme les troubles de l'audition ont été sélectionnés en dépit de la présence d'études interventionnelles de grande ampleur.

De plus, bien qu'il soit parfois difficile d'établir les mécanismes sous-tendant les relations entre les facteurs de risque (ou protecteurs) et le risque de démence, deux mécanismes sont proposés dans le rapport : effet sur les neuropathologies et/ou sur la réserve cognitive (**Figure 13**). On peut ainsi définir les facteurs de risque sociaux (niveau d'éducation, interactions sociales) agissant sur la réserve cognitive, les facteurs de risque cardiométaboliques (hypertension, diabète, obésité) avec une action possible sur les altérations cérébrales liées à l'âge, et les facteurs liés au mode de vie (tabac, alcool, activité physique) dont certains pourraient potentiellement intervenir sur les deux mécanismes.

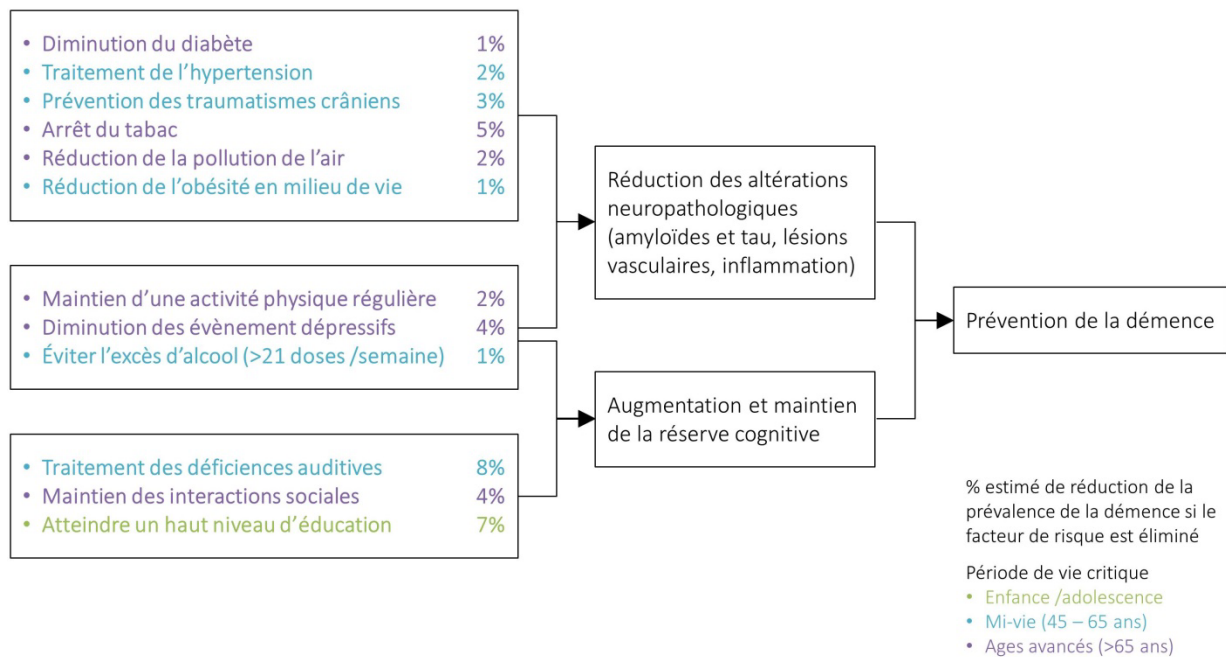


Figure 13. Facteurs de risque modifiables de démence considérés comme robustes par la commission du *Lancet 2020*, parts de risque attribuables en l'état actuel des connaissances, et mécanismes cérébraux possibles pour la prévention de la démence. Adapté de *Livingston et al.* [9].

1.3.1.2.1 Facteurs de risque sociaux

Niveau d'étude

Le niveau d'éducation est généralement considéré comme un facteur de risque important de la démence, un faible niveau d'étude étant associé à un risque de démence doublé par rapport à un niveau plus élevé [175]. Cet effet protecteur de l'éducation serait lié à la réserve cognitive principalement constituée dans les premières années de vie (jusqu'à l'âge de 20 ans), lorsque la plasticité cérébrale est à son maximum [176]. Des capacités cognitives générales plus importantes à l'âge de 20 ans sont ainsi associées à une surface corticale plus élevée à la fin de la cinquantaine [176].

Interactions sociales

L'engagement dans des activités cognitivement stimulantes et les interactions sociales sont un facteur protecteur du déclin cognitif. Par exemple, une méta-analyse de 51 études longitudinales (2 à 21 ans de suivi), incluant 102.035 participants de plus de 50 ans, a montré que des interactions sociales plus nombreuses sont associées à de meilleures fonctions cognitives aux âges avancés [177]. Par ailleurs, une intervention

favorisant les interactions sociales a été associée à une augmentation des volumes cérébraux dans un essai clinique randomisé de 40 semaines [178].

Dépression

Les relations entre démence et dépression soient complexes avec des mécanismes partagés (atrophie hippocampique, dépôts A β , neuro-inflammation, etc.) et un sens de la relation non-établi, la dépression pouvant être un facteur de risque de la démence et/ou un symptôme clinique d'une démence prodromale [179]. Ainsi, une méta-analyse incluant 62.598 participants de 32 études avec 2 à 17 ans de suivi a mis en évidence une association entre dépression et risque accru de démence mais a également montré que l'association était plus faible et non-significative pour les études avec les suivis les plus longs, suggérant un biais de causalité inverse (c'est-à-dire que la dépression apparaîtrait en lien avec une démence sous-jacente) [180].

1.3.1.2.2 Facteurs de risque cardiométaboliques et santé cérébrale

Obésité

L'association entre l'obésité, correspondant à une accumulation anormale de masse grasse pondérale définie, par l'OMS, par un indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m² [181], et le risque de démence est largement étayée dans la littérature. Par exemple, une revue de 19 études longitudinales avec 589.649 participants de 35 à 65 ans proposant jusqu'à 42 ans de suivi a montré que l'obésité est associée à un risque de démence accru de 30% (intervalle de confiance à 95% [IC_{95%}], 1,1 – 1,6) [182]. L'étude des trajectoires d'évolution à long terme montre que cette association est particulièrement observée pour l'obésité en milieu de vie tandis qu'à l'approche du diagnostic de démence une relation inverse est décrite entre l'indice de masse corporelle et le risque de démence, suggérant des effets de causalité inverse aux âges avancés (c'est-à-dire une perte de poids avec l'avancée infraclinique du processus démentiel) [183,184]. D'un point de vue mécanistique, l'obésité est associée à une inflammation chronique et une résistance à l'insuline qui favorisent la neurodégénérescence et augmentent le risque d'autres pathologies comme le diabète, l'hypertension et les maladies cardiovasculaires.

Pression artérielle et hypertension

L'augmentation de la pression artérielle, et particulièrement l'hypertension à en milieu de vie (45-65 ans), est un facteur de risque de la démence. Ainsi, des essais cliniques randomisés ont montré un effet des traitements contre l'hypertension sur le risque de démence ou de maladie d'Alzheimer [9]. De plus, la littérature a identifié plusieurs mécanismes physiopathologiques sous-tendant potentiellement la relation entre hypertension et démence : associations entre hypertension en milieu de vie et athérosclérose (dépôts lipidiques dans les artères) modifiant la vasculature cérébrale ou encore diminution des volumes cérébraux et augmentation des hypersignaux de la substance blanche à l'âge de 70 ans [185,186].

Diabète

Le diabète, caractérisé par une glycémie élevée ($>11,1$ mmol/L ou $>7,0$ mmol/L à jeun [187]), est associé à un risque de démence augmenté de 60% (IC_{95%}, 1,4 – 1,8) d'après une méta-analyse incluant 2,3 millions de participants diabétiques de type-2 dont 102.174 avec une démence [188]. L'association entre diabète et déclin cognitif est dépendante de la durée et de la sévérité du diabète mais est observée à tout âge, de l'âge adulte aux âges plus avancés [189,190]. Toutefois, les essais cliniques s'intéressant aux traitements antidiabétiques sur le risque de démence se sont généralement révélés non concluants [9]. Le diabète est associé à des altérations cérébrales qui pourraient médier sa relation avec le vieillissement pathologique : dysfonctionnement mitochondrial, stress oxydant, inflammation, lésions vasculaires (infarctus ischémiques) et atrophie cérébrale, notamment de l'hippocampe et de l'amygdale [191–195].

Dyslipidémie

La dyslipidémie est une concentration sanguine anormale en triglycérides ($\geq 1,7$ mmol/L) ou en cholestérol total (ou ses fractions contenues dans les lipoprotéines de basse [*Low Density Lipoprotein*, cholestérol-LDL] ou de haute densité [*High Density Lipoprotein*, cholestérol-HDL $< 0,9$ mmol/L pour les hommes et $< 1,0$ mmol/L pour les femmes]) [196]. Les études sur l'association entre les concentrations sanguines en lipides et le risque de démence ou de déclin cognitif ont rapporté des résultats contradictoires. Certaines ont mis en évidence des associations entre des taux élevés en triglycérides [197–199] ou cholestérol-LDL [197,200,201] ou des concentrations faibles en cholestérol-HDL [198,199,202] et déclin cognitif plus important. Ces résultats n'ont pas été retrouvés dans une méta-analyse de 17 études incluant 23.338 participant qui a montré une

association entre cholestérol total en milieu de vie et risque de démence ou déclin cognitif, sans toutefois identifier d'association spécifique pour les triglycérides ou les cholestérols LDL ou HDL, ni aux âges avancés [203]. L'association entre dyslipidémie et vieillissement cognitif est soutenue au niveau mécanistique par certaines études rapportant des associations entre les cholestérols HDL ou total et le volume cérébral dans la *Rotterdam Study* [204], ou les hypersignaux de la substance blanche dans la *Northern Manhattan Study* [205], ou encore entre les triglycérides et les hypersignaux de la substance blanche dans la cohorte des *3-Cités* [206] ; avec toutefois des résultats contradictoires à travers les études.

1.3.1.2.3 Nutrition, mode de vie et santé cérébrale

Tabagisme

Le tabagisme est un facteur de risque du vieillissement cérébral, avec une augmentation de près de 70% du risque de développer une maladie d'Alzheimer chez les fumeurs ou anciens fumeurs par rapport aux non-fumeurs [207]. Toutefois, il a également été montré que l'arrêt du tabac permet de réduire ce sur-risque, voire de l'annihiler avec un risque de démence ou de déclin cognitif comparable à celui des non-fumeurs pour les ex-fumeurs anciens [208–211]. Les mécanismes sous-jacent de la relation tabagisme – vieillissement cognitif incluent ses effets sur les maladies cardio et cérébrovasculaires (infarctus cérébraux, hypersignaux de la substance blanche), mais également l'augmentation du stress oxydant et de la neuro-inflammation associés à une perte de volume de matière grise (même après l'arrêt du tabac [211]) qui favorisent le vieillissement cérébral [212,213].

Alcool

De nombreuses études ont identifié une association entre consommation excessive d'alcool et risque accru de démence, toutefois la relation entre alcool et déclin cognitif ne semble pas linéaire mais plutôt selon une parabole inversée (en forme du J). Ainsi, une revue systématique incluant 45 études a conclu qu'une consommation d'alcool faible à modérée est associée à un risque réduit de démence par rapport à une abstinence [214]. Une consommation modérée d'alcool a également été associée à une structure cérébrale préservée (volume cérébral plus important ou meilleure intégrité de la substance blanche) dans certaines études [215–217]; tandis que d'autres ont mis en évidence des associations

délétères quelque soient les quantités consommées, sans effet bénéfique d'une consommation légère à modérée [218–220]. Les différences observées selon les études pourraient dépendre de la considération ou non du type d'alcool consommé, l'effet protecteur étant principalement attribué au vin riche en polyphénols antioxydants (voir **1.4.1.2.2 Les vitamines antioxydantes (C et E) et les polyphénols**). Cet effet potentiellement protecteur d'une consommation modérée doit être pris avec précaution d'un point de vue santé publique, la consommation d'alcool augmentant de façon linéaire le risque de certaines pathologies comme les cancers.

Activité physique

Les bénéfices d'une activité physique régulière sur la santé cognitive ont largement été mis en avant dans la littérature [9,221]. Par exemple, dans une récente étude longitudinale incluant 28.916 participants âgés de 30 à 60 ans, la pratique hebdomadaire d'une activité physique modérée à intense en milieu de vie était associée à un moindre risque de démence sur 25 ans de suivi [222]. À l'inverse, dans la *Whitehall II Study* (n = 10.308), l'activité physique modérée à intense (>2,5 heures /semaine) en milieu de vie n'était pas associée au risque de démence à 28 ans, mais une diminution de l'activité physique observée dans les 9 années précédant le diagnostic de démence suggérait un effet de causalité inverse [223]. De plus quelques essais cliniques randomisés ont rapportés des résultats contradictoires [9]. Une partie de l'effet bénéfique de l'activité physique sur le vieillissement cognitif serait médiée par l'amélioration de la santé cardiométabolique (obésité, hypertension, diabète), et d'autres mécanismes impliqueraient l'amélioration du flux sanguin cérébral, la protection contre la neuro-inflammation, la stimulation de la de neurotrophines impliquées dans la plasticité synaptique et la neurogénèse hippocampique permettant l'augmentation des réserves cérébrale et cognitive [224,225]. Ainsi, des études d'intervention ont par exemple montré qu'une activité physique de type aérobie protège contre l'atrophie hippocampique [226].

Nutrition, alimentation

Comme nous le verrons dans la dernière partie de ce Chapitre 1, **1.4 Nutrition et neuro-imagerie du vieillissement cérébral**, la nutrition est un candidat important pour la prévention du vieillissement cérébral tout au long de la vie. La nutrition est à la fois capable de moduler la plasticité cérébrale et d'intervenir sur de nombreux processus du vieillissement physiologique et pathologique. Ainsi, certains nutriments d'intérêt présentant des propriétés neuro-protectrices, tels que les acides gras polyinsaturés

oméga-3 (AGPI n-3), les composés antioxydants (caroténoïdes, polyphénols, vitamines C et E), ou les vitamines B et D ont été associés à un moindre risque de démence ou de déclin cognitif dans les études d'observation [154,174]. De même, les études ont soulevé un intérêt potentiel des régimes alimentaires sains, comme le régime Méditerranéen combinant différents aliments d'intérêt avec de possibles effets synergiques [154,174]. Toutefois, la nutrition n'a pas été incluse dans la liste des douze facteurs de risque modifiables de la commission du *Lancet* 2020, le rapport pointant du doigt des résultats parfois contradictoires des études d'observation et des essais cliniques (portant principalement sur des nutriments individuels d'intérêt spécifique), qui jusqu'à présent ont majoritairement échoué à mettre en évidence d'effet bénéfique sur le vieillissement cérébral [9].

Approches multi-domaines

Combinant des conseils nutritionnels, des interventions favorisant l'activité physique, et une stimulation cognitive, les stratégies par approche multi-domaine sont parmi les plus prometteuses pour la prévention de la démence. Les essais cliniques sur ces approches qui offrent une prise en charge globale du mode de vie ont montré des résultats encourageants sur le déclin cognitif à deux ans chez plus de 1.200 individus à risque vasculaire dans l'essai finlandais *FINGER* (*Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability*). Une efficacité sur certains critères secondaires a été atteinte chez des participants fragiles de plus de 70 ans dans l'essai français *MAPT* (*Multidomain Alzheimer Preventive Trial*), alors que l'essai allemand *PreDIVA* (*Prevention of Dementia by Intensive Vascular Care*) n'a pas mis en évidence d'effet sur le risque de démence à 6 ans de suivi [227–230]. Capitalisant sur les résultats positifs de l'essai finlandais, le consortium *World-Wide FINGER*, impliquant plus de 25 pays, est en développement depuis 2017 pour répliquer le modèle de *FINGER* dans différentes populations [231].

Les études épidémiologiques montrent que les symptômes cliniques du vieillissement cérébral ne sont pas inéluctables et qu'il est possible d'agir sur certains facteurs de risque (sociaux, de santé cardiométabolique, ou de mode de vie) modifiables pour prévenir le déclin cognitif ou le développement des pathologies comme la démence. Cependant, les preuves sont encore très disparates. De fait, on ne connaît pas bien les mécanismes associés aux facteurs de risque et peu d'études ont été menées sur le continuum en phase préclinique/prodromale, tel que le permettent les études en neuro-imagerie.

L'intérêt de la nutrition pour la prévention du vieillissement cérébral tient en ses effets potentiellement pléiotropiques, avec une capacité d'agir sur différentes composantes de la santé cérébrale tout au long de la vie : effets sur les facteurs de risque cardiovasculaires, rôle dans la plasticité cérébrale, prévention des altérations cérébrales liées à l'âge. Toutefois, comme le démontre le rapport du *Lancet* 2020 sur les facteurs de risque modifiables de la démence et les résultats parfois contradictoires identifiés dans la littérature, des questions subsistent quant à l'effet de la nutrition sur le vieillissement cérébral. Des réponses à ces questions peuvent être apportées par une meilleure compréhension des mécanismes sous-tendant les relations entre nutrition et vieillissement cognitif, physiologique ou pathologique, via l'étude des marqueurs en neuro-imagerie du vieillissement cérébral : indicateurs de la macrostructure, de la microstructure ou des lésions vasculaires à l'IRM ; indicateurs des lésions typiques de la maladie d'Alzheimer à la TEP ; ou des indicateurs du fonctionnement cérébral à l'IRMf. En offrant la possibilité d'observer les altérations cérébrales en amont de l'apparition des symptômes cliniques, ces études donneront également des indications sur la fenêtre temporelle optimale pour la prévention.

1.4 Nutrition et neuro-imagerie du vieillissement cérébral

Les études épidémiologiques sur la relation entre nutrition et vieillissement cérébral se sont historiquement intéressées à des nutriments dont l'intérêt pour la santé cérébrale repose sur des hypothèses fortes et des effets démontrés sur les mécanismes biologiques sous-jacents. Toutefois, cette approche, dite par nutriments candidats, a montré ses limites avec les essais cliniques échouant à prouver l'effet de nutriments isolés sur la diminution du risque de déclin cognitif ou de démence [174]. Ainsi, plus récemment, des approches par profils alimentaires appréhendent la nutrition de façon plus globale et permettent de prendre en compte l'effet matrice ou synergique des nutriments constitutifs des régimes alimentaires. Cette approche par profils présente également un intérêt particulier en termes de santé publique pour l'implémentation de stratégies de prévention du vieillissement cérébral, tel que mis en avant par l'OMS qui intègre l'adhérence à un régime de type Méditerranéen dans ses recommandations de 2019 pour réduire le risque de déclin cognitif ou de démence [10].

Dans les études épidémiologiques, différents outils de mesure complémentaires permettent d'appréhender la complexité de l'exposition nutritionnelle : les fréquentiels alimentaires (ou FFQ pour *Food Frequency Questionnaire*) évaluent les consommations habituelles en différents aliments ; les rappels des 24-heures correspondent à un descriptif de l'ensemble des aliments consommés sur une journée ; et les mesures biologiques de marqueurs des expositions dans le sang (sérum, plasma ou globules rouges [érythrocytes]) reflètent les apports en nutriments à plus ou moins long terme. L'étude des nutriments d'intérêt peut se faire par l'estimation de l'apport alimentaire direct, à partir des données de consommation des aliments en utilisant des tables de compositions alimentaires ; ou par des biomarqueurs sanguins. L'étude des aliments, sources de nutriments spécifiques, par FFQ permettent de guider les recommandations vers la consommation de certains aliments et présente ainsi un d'intérêt d'un point de vue santé publique. Enfin, l'étude des régimes alimentaires repose généralement sur la construction de score d'adhérence à des profils alimentaires définis *a priori*, c'est-à-dire incluant des aliments d'intérêt sur la base d'hypothèses spécifiques, ou bien établis *a posteriori* par des méthodes statistiques sur la base des consommations alimentaires observées dans la population d'étude sans hypothèse sur les aliments à privilégier.

1.4.1 Approche par nutriments candidats

1.4.1.1 Les acides gras oméga-3 à longue chaîne

Les lipides sont un groupe hétérogène de composés insolubles dans l'eau dont l'unité constitutive commune est l'acide gras. Les lipides sont des molécules biologiques impliquées dans le métabolisme énergétique et la composition des structures cellulaires.

L'intérêt des lipides, et spécifiquement des acides gras polyinsaturés oméga-3 (AGPI n-3), pour la santé remonte aux années 1970 et tient son origine dans les études de *Bang et Dyerberg* qui proposent que la composition sanguine en lipides pourrait expliquer la prévalence nulle d'infarctus du myocarde dans une population d'Inuits du Groenland, grands consommateurs de poissons gras [232]. Leurs premières observations révèlent l'intérêt des AGPI, contenus en grande quantité dans les tissus gras des poissons consommés, et associés à une diminution du taux sanguins en cholestérol. Toutefois, contrairement à leur hypothèse de départ, les niveaux sanguins d'acide linoléique (principal AGPI oméga-6) sont diminués dans cette population par rapport à des populations contrôles. Ainsi, ce ne sont pas les AGPI totaux qui semblent protecteurs mais plus spécifiquement deux AGPI n-3 peu décrits à l'époque mais très présents dans les poissons consommés et dont les concentrations plasmatiques étaient élevées chez ces Inuits : l'acide eicosapentaénoïque (EPA) et l'acide docosahexaénoïque (DHA). *Bang et Dyerberg* ont également proposé des mécanismes pouvant expliquer l'effet des AGPI n-3 sur les maladies cardiaques, notamment la réduction du taux de cholestérol sanguin, et des propriétés anti-thrombotiques et anti-vasoconstrictrices, complétés par la suite par la mise en évidence de propriétés anti-inflammatoires ; soit des processus biologiques également impliqués dans le vieillissement cérébral. Depuis lors, l'intérêt des AGPI n-3 pour la santé n'a cessé de croître, en faisant la sixième molécule la plus étudiée dans le domaine médical, et deuxième nutriment après la vitamine D [232].

Par ailleurs, les lipides sont les principaux constituants du cerveau, comptant pour plus de 50-60% du poids sec cérébral, et jusqu'à 70% dans les gaines de myéline (soit l'organe le plus riche en lipides après le tissu adipeux) [233,234]. Une particularité du cerveau est sa richesse en lipides insaturés. Parmi les acides gras constitutifs des lipides, les AGPI n-3 sont enrichis dans les membranes neuronales et présentent ainsi un intérêt particulier dans l'étude du vieillissement cérébral.

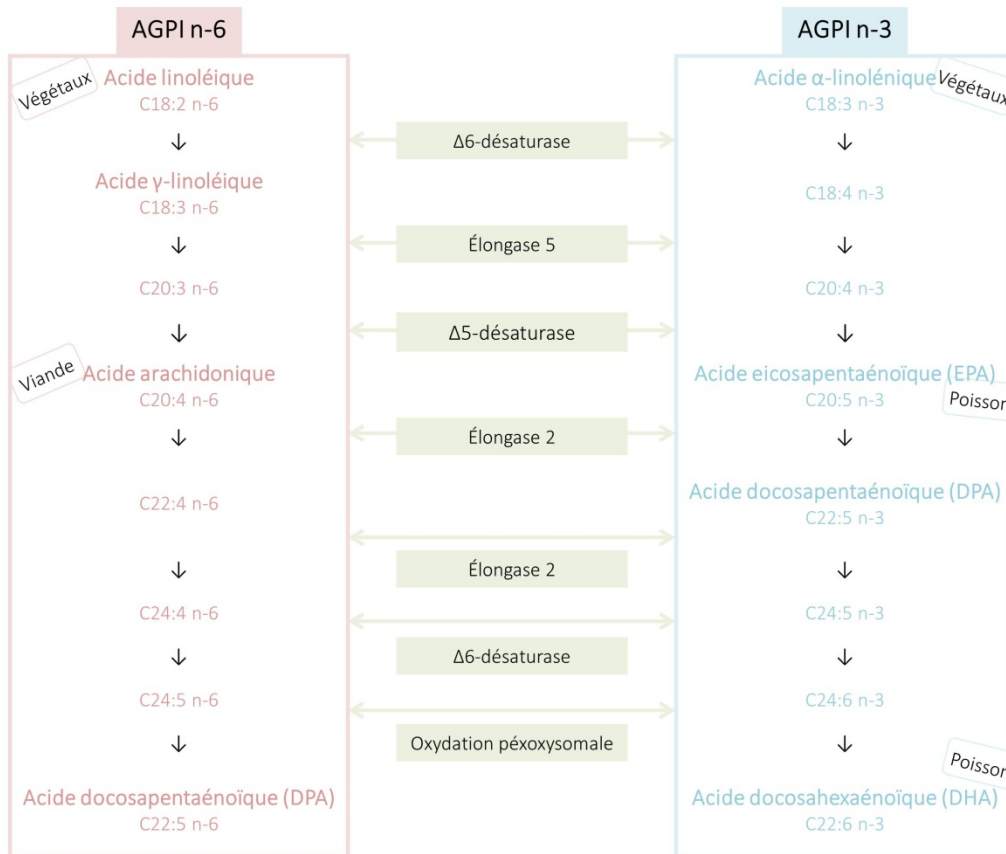
1.4.1.1.1 Biochimie des lipides

Structure des acides gras

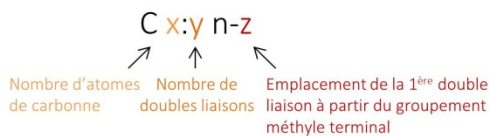
Les acides gras sont composés d'une chaîne carbonée de longueur variable (entre 12 et 22 atomes de carbone) terminée par un groupement méthyle (CH_3) à une extrémité et un groupement carboxyle ($-\text{COOH}$) à l'autre (**Figure 14**). La chaîne carbonée peut présenter différents degrés de saturation, c'est-à-dire de doubles liaisons entre les atomes de carbones : aucune pour les acides gras saturés (AGS), une pour les acides gras monoinsaturés (AGM) et plusieurs pour les AGPI. Différentes familles d'acides gras insaturés sont définies par le positionnement de la première double liaison par rapport au groupement méthyle. La longueur de la chaîne carbonée, le nombre et la position des insaturations caractérisent ainsi les acides gras et influent sur la structure, la flexibilité et la stabilité leur conférant des propriétés spécifiques au sein de l'organisme. Par ailleurs, ces caractéristiques sont utilisées pour la nomenclature des acides gras (**Figure 14**).

Chez l'Homme, les deux principales familles d'AGPI sont les oméga-3 (n-3, première double liaison au 3^{ème} carbone à partir du groupe méthyle) et les oméga-6 (n-6, première double liaison au 6^{ème} carbone), obtenus par biosynthèse dans le cytoplasme des cellules et par apports exogènes via l'alimentation (**Figure 14**).

La biosynthèse des acides gras s'effectue par des réactions enzymatiques d'élongation de la chaîne carbonée (ajout de 2 atomes de carbone) et de désaturation (ajout de doubles liaisons) à partir de précurseurs : l'acide α -linoléique (C18:3 n-3) pour les AGPI n-3 et l'acide linoléique pour les AGPI n-6 (C18:2 n-6) (**Figure 14**). Toutefois, les vertébrés ne possèdent pas les enzymes permettant l'introduction de la double liaison en positions n-3 et n-6, de sorte que les deux précurseurs de ces voies de biosynthèses (acides α -linoléique et linoléique) sont essentiels et apportés exclusivement par l'alimentation. Cette voie de biosynthèse permet de former différents AGPI à longue chaîne (AGPI LC, contenant plus de 18 atomes de carbone), dont l'acide eicosapentaénoïque (EPA, C20:5 n-3), l'acide docosapentaénoïque (DPA, C22:5 n-3), l'acide docosahexaénoïque (DHA, C22:6 n-3), et l'acide arachidonique (C20:4 n-6). Cependant, chez l'Homme, la biosynthèse des AGPI LC est limitée, avec par exemple des taux de conversion d'acide α -linoléique en DHA inférieurs à 1% [235]. Des apports en AGPI LC via l'alimentation sont ainsi nécessaires.



Nomenclature (oméga) des acides gras



Structure d'un acide gras polyinsaturé : DHA (C22:6 n-3)

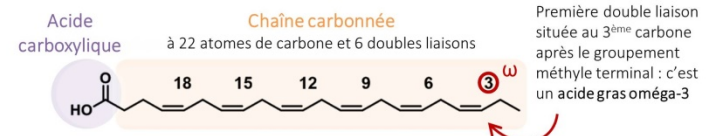


Figure 14. Biosynthèse et structure des acides gras polyinsaturés oméga-3 (AGPI n-3) et oméga-6 (AGPI n-6).

Sources des AGPI et biodisponibilité

Les principales sources alimentaires des acides gras précurseurs sont les huiles végétales : lin, noix, colza et soja pour l'acide α -linoléique, et tournesol, arachide et maïs pour l'acide linoléique (**Tableau 3**). Parmi les AGPI n-3 LC, l'EPA et le DHA proviennent majoritairement de la consommation de produits de la mer, avec en premier lieu les poissons gras, et le DPA est issu de la viande, de la volaille et des œufs.

Des recommandations pour les apports en AGPI n-3 ont été formulées, notamment suite aux résultats d'essais cliniques mettant en évidence l'efficacité d'une consommation importante en poisson ou d'une supplémentation en AGPI n-3 pour la prévention des maladies cardiovasculaires. Le Programme National Nutrition Santé 2019-2023

recommande ainsi de manger du poisson au moins deux fois par semaine, dont une fois du poisson gras, pour atteindre les apports de 500 mg/j en EPA+DHA, conseillés par les « Références Nutritionnelles » en France (**Tableau 3**) [236–238]. De plus, les deux voies de conversion des n-3 et n-6 étant en compétition pour les mêmes enzymes (**Figure 14**), avec une meilleure affinité pour les n-6, il est recommandé d’avoir un apport alimentaire en oméga-3 et oméga-6 équilibré selon un rapport acide linoléique (n-6) / acide α -linoléique (n-3) inférieur à 5 ; contre un rapport de 10 environ observé en France avec un apport très déséquilibré en faveur de l’acide linoléique oméga-6 dans l’alimentation industrielle [239,240].

La biodisponibilité, c’est-à-dire la proportion de substance active dans l’organisme par rapport à la quantité ingérée, dépend de l’absorption intestinale et du transport vers les tissus, variables selon le statut enzymatique, la composition du bol alimentaire, la nature de l’acide gras (AGM, AGPI, etc.) et de son vecteur (triglycéride, phospholipide, cholestérol, etc.). Des études ont par exemple montré qu’une supplémentation en acide α -linoléique n’avait que peu d’effet sur l’augmentation de sa concentration plasmatique, tandis qu’une supplémentation en DHA était associée à une augmentation dose-dépendante de la concentration en DHA dans le plasma [241]. De même, la consommation de poisson est positivement corrélée aux concentrations plasmatiques en EPA et DHA [242]. Ainsi, le dosage des acides gras dans les tissus peut servir de marqueur des apports alimentaires. Les profils en acides gras du tissu adipeux sont par exemple des marqueurs à long terme, une à plusieurs années, des consommations alimentaires [243]. Le dosage des acides gras dans les différents compartiments sanguins reflètent les apports alimentaires à plus ou moins court terme : quelques heures à quelques jours dans le sérum, un à deux mois dans le plasma, et un peu plus dans les globules rouges (érythrocytes) [243–245].

D’autres facteurs comme la génétique peuvent influencer la biodisponibilité des acides gras. Par exemple, une étude a montré que l’allèle du $\epsilon 4$ du gène *APOE* codant pour l’apolipoprotéine E impliqué dans le transport des lipides (et facteur de risque de la maladie d’Alzheimer) est associée à un transport réduit du DHA vers le liquide cérébrospinal [246,247].

Tableau 3. Recommandations nutritionnelles et sources alimentaires des principaux nutriments d'intérêt pour le cerveau, données issues de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses), 2016.

Nutriment	Apports recommandés ¹	Sources alimentaires principales ²
Acides gras		
Acide eicosapentaénoïque (EPA)	250 mg/j	Produits de la mer : huile, foie et œufs de poisson, poisson (gras), coquillages et crustacés
Acide docosahexaénoïque (DHA)	250 mg/j	Produits de la mer : huile, foie et œufs de poisson, poisson (gras), coquillages et crustacés
Acide α -linoléique	1% de l'AE total	Huiles végétales (lin, noix, colza, soja), fruits oléagineux (graines de lin, chia, noix), sauces, margarines
Acide linoléique	4% de l'AE total	Huiles végétales (pépins de raisin, noix, tournesol, maïs, soja), fruits oléagineux (noix, pignon de pin, graine de tournesol et sésame, pistaches), margarines, sauces
Acide arachidonique	-	Œufs, abats, viande rouge, volaille, poisson
Vitamine A et caroténoïdes		
Rétinol (vitamine A)	Hommes : 750 μ g ER/j ³	Huile de poisson, foie, beurre, fromage, jaune d'œuf
β -carotène (provitamine A)	Femmes : 650 μ g ER/j ³	Algues, carotte et tubercules (patate douce, pomme de terre), courges (potiron, butternut), légumes verts à feuille (épinard, salade, chou frisé), fruits jaunes/oranges (mangues, melons), herbes aromatiques (persil, coriandre).
Xanthophylles	-	Légumes verts (épinards, chou frisé, laitue), fruits jaunes/oranges, œufs
Vitamine C	110 μ g/j	Fruits exotiques (goyave, kiwi, litchi, papaye), fruits rouges (cassis, fraise), agrumes (citron, pamplemousse, orange), légumes (poivron, brocoli, chou), herbes aromatiques (persil, thym)
Vitamine E	Hommes : 10 mg/j Femmes : 9 mg/j	Huiles végétales (tournesol, avocat, olive, colza), fruits oléagineux (graines de tournesol, amandes, noisettes, cacahuètes), huile de foie de morue
Vitamine D	15 μ g/j (15 à 20 minutes d'exposition au soleil)	Huile et foie de poisson, poisson gras, produits laitiers enrichis, champignons, jaune d'œuf, chocolat noir. Source principale : synthèse endogène sous l'influence des rayons ultraviolets B du soleil (80% des taux circulants, contre 20% pour les sources alimentaires)
Vitamines B		
Vitamine B9 (folate)	330 μ g/j	Levures alimentaires (dont levure de bière), foie, légumineuses (fèves, haricots secs, pois chiches, soja), herbes aromatiques (menthe, basilic, romarin), céréales (pâtes, riz), légumes vert à feuille (épinard, brocoli, salade), œufs, fromage à pâte molle
Vitamine B6	Hommes : 1,7 mg/j Femmes : 1,6 mg/j	Céréales complètes (dont son et germe), levures alimentaires, oléagineux (pistaches, graines, noix), légumes amylicés (pomme de terre, lentilles), produits dérivés du soja, banane, œufs, poisson gras, foie, volaille
Vitamine B12	4 μ g/j	Abats, produits de la mer (crustacés, mollusques, poisson gras), viande, œufs, produits laitiers

¹ Pour personnes âgées de plus de 18 ans, d'après les Références Nutritionnelles pour la Population publiées dans le rapport de l'Anses de 2021 (pour les vitamines) [248] et de 2016 (pour les acides gras) [237,238]. Des recommandations spécifiques aux personnes âgées ont été proposées par certaines agences, notamment l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments en 2001 avec des seuils spécifiques aux plus de 75 ans : vitamine A, 700 (hommes) et 600 (femmes) μ g ER/j ; vitamine C, 120 μ g/j ; vitamine E, entre 20 et 50 mg/j ; vitamine B6, 2,2 mg/j ; vitamine B9, 400 μ g/j ; vitamine B12, 3 μ g/j. ² D'après les tables de composition nutritionnelle des aliments Ciqual de l'Anses (<https://ciqual.anses.fr/>). ³ Pour tenir compte de la conversion incomplète des caroténoïdes provitamines A en rétinol, l'activité vitaminique de ces composés est exprimée en « équivalent rétinol (ER) » selon la formule 1 μ g rétinol = 1 μ g ER, et 1 μ g β -carotène = 1/12 μ g ER. Abréviations : AE, Apport Énergétique (sans alcool) ; ER, Équivalent Rétinol.

Composés lipidiques

Combinés à d'autres molécules, les acides gras forment des lipides, comme les triglycérides, les phospholipides et les esters de cholestérol, transportés dans l'organisme par sous forme de lipoprotéines.

Les triglycérides sont des lipides composés d'une molécule de glycérol estérifiée par trois acides gras permettant leur stockage sous forme d'énergie libérée par peroxydation lipidique pour la production d'adénosine triphosphate (ATP). Les triglycérides représentent environ 95% des lipides alimentaires ingérés [249].

Les phospholipides sont une famille de lipides polarisés, c'est-à-dire avec une tête polaire hydrophile (acide phosphorique et alcool) et une queue hydrophobe (acides gras), jouant un rôle structural fondamental en intégrant les membranes biologiques organisées en bicouche lipidique. Les phospholipides, comptant pour 50% des lipides cérébraux [250], regroupent de nombreux composés notamment les sphingolipides formés d'une sphingosine estérifiée par deux acides gras, et les glycérophospholipides composés d'un glycérol estérifié par deux acides gras et attaché à un acide phosphorique et un alcool qui définit sa classe. Les phosphatidylcholines, phosphatidyléthanolamines et phosphatidylsérines sont ainsi les glycérophospholipides les plus abondants dans les membranes cellulaires, représentant respectivement environ 10-20%, 10-20% et 5% du total des lipides cérébraux [234].

Les esters de cholestérol sont des molécules de cholestérol estérifiées par un acide gras permettant le transport et le stockage du cholestérol dans l'organisme. Toutefois, la forme estérifiée du cholestérol est minoritaire dans le cerveau où le cholestérol, dont la forme libre représente 10% des lipides cérébraux [250]. Intégré aux membranes cellulaires, ils assurent leur stabilité par régulation de la fluidité et de la perméabilité membranaire.

Enfin les lipoprotéines sont des complexes lipides-protéines hydrosolubles permettant le transport des lipides dans l'organisme. Les lipoprotéines sont composées d'une partie centrale comprenant des triglycérides et esters de cholestérol, entourée d'une enveloppe de phospholipides et de cholestérol libre combinés à des apolipoprotéines permettant la fixation du complexe aux récepteurs membranaires.

AGPI n-3 dans le cerveau

Les différents acides gras peuvent être intégrés dans la formation des structures lipidiques. Dans le cerveau, les AGPI LC représentent 25-30% des acides gras totaux. Le DHA, sous forme de phosphatidyléthanolamines et phosphatidylsérines, pour les oméga-3 et l'acide arachidonique, sous forme de phosphatidylcholines et phosphatidylinositol, pour les oméga-6 y sont les AGPI les plus abondants [250–252]. L'EPA est rapidement converti en DHA et retrouvé en faibles concentrations dans le cerveau. Le DHA représente ainsi environ 10 à 20% des acides gras totaux dans le cerveau, jusqu'à 60% dans les phospholipides des membranes neuronales, soit une concentration 10 fois supérieure à celle du plasma [245,253,254]. Le DHA est préférentiellement incorporé dans les membranes synaptiques et mitochondriales et dans la myéline en particulier dans les régions du cortex préfrontal et de l'hippocampe [254].

Le vieillissement, physiologique comme pathologique, est caractérisé par une altération de la composition cérébrale en acide gras liée à plusieurs processus : (i) diminution de la biodisponibilité des AGPI n-3 avec la perturbation de l'absorption intestinale [255]; (ii) modification de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique qui se rigidifie [256]; (iii) altération des voies de synthèse des phospholipides et ainsi diminution de l'incorporation des AGPI LC aux membranes cellulaires [257]; (iv) diminution de l'activité des désaturases impliquées dans la bioconversion des précurseurs des AGPI LC (acides α -linoléique et linoléique) [258,259]. Ainsi, certaines études ont identifié une concentration en DHA diminuée dans l'hippocampe chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer [253,260,261].

1.4.1.1.2 Rôle physiologique des acides gras oméga-3 à longue chaîne dans le cerveau

Intégrés au sein des lipides complexes ou métabolisés pour produire des dérivés actifs, les acides gras, notamment les AGPI n-3, possèdent des propriétés physiologiques spécifiques impliquées dans le vieillissement cérébral.

Rôle structural et fonctionnel dans les membranes neuronales

Au sein des phospholipides, les AGPI ont un rôle primordial dans la structure et la fonction des membranes cellulaires. En effet, la structure des AGPI influe sur les propriétés physicochimiques des membranes, notamment la fluidité membranaire et la

signalisation cellulaire. La présence de doubles liaisons, six pour le DHA (C22:6 n-3) par exemple, confère aux acides gras une plus grande flexibilité conformationnelle [262]. Les membranes riches en AGPI sont ainsi plus fluides, dynamiques et perméables que celles enrichies en AGS, plus ordonnées avec des radeaux lipidiques formés de cholestérol, sphingomyélines et glycérophospholipides saturés permettant l'encrage de protéines transmembranaires et récepteurs de signalisation cellulaire. Ainsi, l'incorporation de DHA dans les membranes neuronales augmente leur fluidité et déstabilise les radeaux lipidiques entraînant un remodelage membranaire et un déplacement sélectif des protéines avec des conséquences fonctionnelles majeures, liées à la plasticité synaptique avec la modulation du stockage et de la libération des neurotransmetteurs, ou encore la réduction de l'apoptose induite par l'accumulation de protéines A β dans le vieillissement cérébral [263,264]. En effet, la protéine précurseur de l'amyloïde APP et les sécrétases β et γ , impliquées dans le voie « amyloïdogénique » à l'origine de la formation des peptides et plaques A β , sont des protéines transmembranaires surexprimées au niveau des radeaux lipidiques (voir partie **1.2.1.5.2 Lésions typiques de la maladie d'Alzheimer**). La déstabilisation des radeaux lipidiques par le DHA compromet l'interaction entre l'APP et les sécrétases β et γ , favorisant ainsi le clivage par la sécrétase α selon la voie « non-amyloïdogénique » [264]. De plus, les produits dérivés du DHA présentent des propriétés anti-inflammatoires et anti-apoptotiques permettant de contrer les effets neurotoxiques des plaques A β [265].

Propriétés neuro-protectrices

Le métabolisme des AGPI libres produit des composés actifs présentant diverses propriétés (neuro)-protectrices : anti-inflammatoires, vasculaires, anti-oxydantes. Ainsi, les AGPI LC à 20 carbones comme l'EPA (n-3) ou l'acide arachidonique (n-6) et les AGPI LC à 22 carbones comme le DHA (n-3) peuvent être convertis en médiateurs lipidiques oxygénés, appelés eicosanoïdes (20C) et docosanoïdes (22C), par les enzymes Cyclo-Oxygénase (COX) et Lipo-Oxygénase (LOX) [263]. Les eicosanoïdes dérivés des deux familles n-3 ou n-6 possèdent des propriétés antagonistes : anti-inflammatoires, anti-arythmiques, vasodilatatrices et anti-thrombotiques pour ceux issus de l'EPA [266,267]. Le DHA et l'EPA sont également des précurseurs de résolvines aux propriétés anti-inflammatoires et vasculaires [263,267]. Ainsi, les protectines issues du DHA et les résolvines de la série E issues de l'EPA régulent de la voie apoptotique NF κ B (*Nuclear Factor κ B*), bloquant la synthèse des cytokines et chemokines inflammatoires et inhibant de l'infiltration des leucocytes.

Modulation de l'expression génique

Les AGPI n-3 et leurs dérivés sont également impliqués dans l'expression génique, notamment via l'interaction avec des facteurs de transcription, tels que les récepteurs nucléaires PPAR (*Peroxisome Proliferator-Activated Receptors*) et RXR (*Retinoid X Receptor*) qui combinés sont impliqués l'expression des gènes du métabolisme lipidique et de l'inflammation, via l'inhibition du facteur de transcription NFκB modulateur de la libération de cytokines par exemple [263,265]. Les AGPI n-3 activent aussi le récepteur RAR (*Retinoid Acid Receptor*), qui en dimère avec RXR est nécessaire à la neurogenèse, la différenciation neuronale et la plasticité cérébrale [265]. Une régulation par les AGPI n-3 de l'expression des récepteurs de la voie dopaminergique associée à la modulation de la transmission synaptique a également été montrée dans des études chez l'animal [256,268].

Au vu de leur abondance dans le cerveau et de leurs propriétés physicochimiques, les AGPI n-3, et particulièrement le DHA, ont le potentiel d'agir sur différents processus du vieillissement cérébral : altération de la structure cérébrale, de la communication neuronale ou développement de lésions cérébrales (vasculaires ou typiques de la maladie d'Alzheimer). Par ailleurs, la composition en acides gras des membranes neuronales est directement affectée par le régime alimentaire [269]. Ainsi, les AGPI n-3 aux propriétés pléiotropiques se présentent comme des facteurs protecteurs modifiables potentiellement importants du vieillissement cérébral, et ont fait l'objet de nombreuses recherches épidémiologiques en lien avec la cognition, la prévention des démences, et plus récemment avec des données de neuro-imagerie pour tenter de mieux décrypter, chez l'Homme, les mécanismes sous-jacents.

1.4.1.1.3 Études épidémiologiques

Les études épidémiologiques se sont intéressées aux AGPI n-3 à travers différentes mesures de l'exposition nutritionnelle : les apports alimentaires en AGPI n-3 estimés par FFQ, le dosage de biomarqueurs des acides gras fournissant une mesure objective et reflétant les consommations habituelles à plus ou moins long terme selon le compartiment sanguin, ou la consommation de poisson en tant que principale source alimentaire des AGPI n-3 LC (**Tableau 3**).

Les études d'observation sur les AGPI n-3 et le vieillissement cognitif rapportent majoritairement une association bénéfique avec le déclin cognitif et le risque de démence ou de maladie d'Alzheimer, bien que certaines études ne retrouvent pas ces relations. Par exemple, dans une méta-analyse combinant les données de cinq grandes cohortes (*3-Cités* [3C], *Nurses' Health Study*, *Women's Health Study*, *Chicago Health and Aging Project*, et *Rush Memory and Aging Project*) et incluant 23.688 participants avec 3 à 15 ans de suivi, une consommation de poisson plus élevée était associée à un moindre déclin de la cognition globale et de la mémoire ; tandis que ces associations n'étaient pas identifiées dans les cohortes individuellement [270]. Une autre méta-analyse incluant 181.580 participants de 21 études a rapporté une diminution de 5% (IC_{95%}, 1% – 10%) du risque de démence et de 7% (IC_{95%}, 5% – 10%) du risque de maladie d'Alzheimer pour l'augmentation d'une portion par semaine de la consommation de poisson. De même, la consommation de DHA était associée au risque de démence, mais les associations n'étaient pas significatives pour les mesures sanguines de DHA [271].

Si les études observationnelles tendent à mettre en évidence un bénéfice des AGPI n-3 sur le déclin cognitif et le risque de démence, les essais cliniques randomisés se sont révélés décevants, échouant, pour la plupart, à démontrer l'effet protecteur d'une supplémentation en AGPI n-3 sur les fonctions cognitives [227,272]. Une récente méta-analyse de 17 essais cliniques randomisés incluant des participants non-déments a mis en évidence un effet protecteur spécifique d'une supplémentation en AGPI n-3 LC (DHA ou EPA+DHA) sur la mémoire et les fonctions exécutives, mais pas sur la cognition globale [273]. Toutefois, la supplémentation en AGPI n-3 n'était pas associée au risque de démence dans une autre méta-analyse (38 essais cliniques) [274], ou au déclin cognitif chez les individus présentant un trouble cognitif léger ou une maladie d'Alzheimer [275].

Différentes hypothèses ont été avancées pour expliquer ces résultats contradictoires, notamment dans les essais cliniques : (i) des tailles d'échantillon trop

faibles, (ii) un temps de suivi trop court dans un contexte d'effets bénéfiques de la nutrition selon des processus progressifs à long terme, (iii) un mauvais ciblage des personnes pouvant potentiellement bénéficier d'une supplémentation (âge, avancement dans le processus de vieillissement physiologique ou pathologique, ou encore statut biologique en AGPI n-3 à l'inclusion).

L'étude des marqueurs de neuro-imagerie du vieillissement cérébral permet de mieux comprendre les mécanismes sous-tendant les relations entre AGPI n-3 et vieillissement cognitif, physiologique ou pathologique, et peuvent apporter des éléments de réponse aux questionnements sur les résultats contradictoires identifiés dans la littérature. Les données de neuro-imagerie peuvent par exemple être utilisées comme des marqueurs précoces du vieillissement cérébral plus sensibles aux effets d'une supplémentation, tel que souligné par l'essai français *MAPT* dans lequel les interventions (multi-domaine, supplémentation en AGPI n-3 LC, ou une combinaison des deux, versus placebo) n'avaient pas d'effet significatif sur la cognition après trois ans de suivi mais dans lequel l'intervention multi-domaine était associée à l'évolution favorable de la structure cérébrale et à une moindre charge en plaques amyloïdes [227,276,277]. Ainsi, les propriétés pléiotropiques des AGPI n-3 invitant à la considération de plusieurs mécanismes potentiels (voir paragraphe 1.4.1.1.2), différents marqueurs des altérations cérébrales liées à l'âge et/ou à la pathologie peuvent être étudiés : la macrostructure à l'IRM (volumes et épaisseur corticale), la microstructure (intégrité de la substance blanche) en DTI, les lésions vasculaires à l'IRM, les lésions typiques de la maladie d'Alzheimer à la TEP, et le fonctionnement cérébral par IRMf ou via le métabolisme du glucose à la TEP.

Par ailleurs, dans le contexte du vieillissement cérébral, caractérisé par le développement progressif des pathologies sur des dizaines d'années, il est important de pouvoir suivre l'évolution des altérations cérébrales au cours du temps. Ainsi, les études longitudinales en neuro-imagerie, avec des temps de suivi conséquents, sont essentielles pour évaluer l'effet d'une exposition sur la progression au long cours des altérations structurelles et lésionnelles.

AGPI n-3 et structure cérébrale

Les études sur la relation entre exposition nutritionnelle aux AGPI n-3 et volumes cérébraux ou épaisseur corticale à l'IRM sont présentées dans le **Tableau 4**, incluant dix-neuf études transversales, sept études longitudinales et sept résultats d'essais cliniques randomisés. Dans l'ensemble, les études ont rapporté des résultats contradictoires.

Parmi les études transversales, quatre études sur sept pour la consommation de poisson, trois sur quatre pour les AGPI n-3 LC alimentaires et six sur onze pour les n-3 LC sanguins, mettent en évidence une association bénéfique entre des apports/concentrations en AGPI n-3 plus élevés et des volumes cérébraux plus importants, notamment dans les régions temporales comprenant l'hippocampe et le cortex entorhinal, et le cortex cingulaire postérieur [278–282,216,283–287]. Ces résultats sont trouvés dans de grandes cohortes incluant plus de 1.000 participants, telles que la *Framingham Study* ou la *Women's Health Initiative Memory Study* ; mais ces associations ne sont pas identifiées dans toutes les études [279,280,288–294].

De la même manière, les résultats des études longitudinales sont parfois contradictoires. Par exemple, au sein de la cohorte américaine *Cardiovascular Health Study*, portant sur environ 1.100 participants avec 8 ans de suivi, aucune association significative n'a été identifiée entre les consommations de poisson et d'EPA+DHA ou le statut sanguin en AGPI n-3 LC et l'atrophie cérébrale visuellement évaluée [295,296]. De même, la consommation de poisson n'était pas associée à l'atrophie cérébrale sur 3 ans dans la *Lothian Birth Cohort* [297]. Au contraire, dans les cohortes 3C en France et *Cognition and Plasticity through the Lifespan project* en Norvège, proposant 4 ans de suivi et des effectifs plus modestes (n = 281 et n = 92, respectivement), les concentrations plasmatiques en EPA ou DHA étaient associées à une moindre atrophie des régions temporales en analyse voxel-à-voxel, sans hypothèse *a priori* sur les régions d'intérêt [298,299]. Toutefois, dans ces deux études, les associations étaient restreintes à un seul AGPI n-3 LC : l'EPA pour 3C et le DHA pour l'étude norvégienne. Enfin, des résultats spécifiques à certaines populations, non-porteurs de l'*APOEε4* ou supplémentées en vitamine B par exemple, ont été mis en évidence dans certaines études [300,301].

Enfin, les essais cliniques randomisés évaluant la structure cérébrale se sont généralement montrés décevants [247,276,302,303]. Ainsi, sur sept essais cliniques proposant une supplémentation en huile de poisson (EPA+DHA) ou en DHA issus d'algues incluant entre 26 et 376 participants sur 26 semaines à 36 mois de suivi, seuls

deux ont rapporté un effet significatif de la supplémentation sur les volumes cérébraux, notamment hippocampique [304,305]. Un autre essai a montré que l'augmentation du ratio plasmatique EPA/acide arachidonique suite à une supplémentation en DHA était associée à une moindre atrophie de l'hippocampe, en particulier chez les porteurs de l'*APOE* ϵ 4 [306].

Contrairement à la macrostructure (volumes), la microstructure n'a que très peu été étudiée. Les résultats de trois études transversales (<240 participants) et un essai clinique randomisé sont présentés dans le **Tableau 4**. Une consommation plus élevée en AGPI n-3 dans la *Women's Health Initiative Memory Study* et une supplémentation en huile de poisson dans l'essai clinique de *Witte et al.* étaient associées à une meilleure intégrité de la substance blanche [304,307]. Ces associations n'ont pas été identifiées dans l'étude 3C (consommation de poisson) ou la *Carle Foundation Hospital Cohort* (concentration plasmatique en AGPI n-3 LC) [215,308].

Au total, les études sur la macrostructure mettent en avant des résultats divergents. Une des limites d'un grand nombre d'études est leur caractère transversal qui ne permet pas d'évaluer l'évolution au long cours de la structure cérébrale en lien avec une exposition nutritionnelle antérieure. Une autre explication possible est un mauvais ciblage des régions d'intérêt. Par exemple, les deux études avec les plus long temps de suivi (8 ans dans la *Cardiovascular Health Study*) n'ont pas mis en évidence d'association mais elles évaluaient l'atrophie cérébrale uniquement par analyse visuelle [295,296]. À l'inverse, deux autres études (4 ans de suivi) proposaient une analyse fine de la structure cérébrale (analyse au niveau du voxel, unité de base du volume en imagerie 3D) et mettaient en évidence des associations avec une moindre atrophie des régions temporales, précocement affectées dans la maladie d'Alzheimer [298,299].

Tableau 4. Études épidémiologiques sur l'association entre consommation de poisson ou acides gras polyinsaturés oméga-3 et biomarqueurs de la structure cérébrale (macrostructure : volumes cérébraux et épaisseur corticale ; et microstructure) à l'IRM dans le vieillissement cérébral, classées par année de publication (en rapprochant celles issues d'une même cohorte).

Étude (auteur, année, pays, étude)	Participants (N, population, âge)	Durée de suivi	Exposition nutritionnelle	Évènement d'intérêt	Résultats
Études transversales					
Conklin et al. ; 2007 ; États-Unis ; Adult Health And Behavior project [309]	N = 55 (cognitivement sains "middle age") Age, 45 (moyenne)		AGPI n-3 (consommation par moyenne de deux rappels des 24-heures)	Volume - MG, analyse voxel-à- voxel	- Consommation d'AGPI n-3 plus élevée (terciles) associée à des volumes de MG plus élevés dans le cortex cingulaire antérieur, l'hippocampe droit et l'amygdale droit
Tan et al. ; 2012 ; États-Unis ; Framingham study [278]	N = 1575 (non-déments) Age, 67 (moyenne)		DHA, EPA+DHA (érythrocytes)	Volume - cérébral total (MG + SB) - corne temporale	- Concentrations sanguines en DHA et EPA+DHA plus faibles (Q1 vs Q2-4) associées à un volume cérébral total plus faible
Bowman et al. ; 2012 ; États-Unis ; Oregon Brain Aging Study [288]	N = 42 (non-déments) Age, ≥65		Profils de nutriments issus d'une ACP sur 30 nutriments plasmatiques (1) EPA+DHA (2) AGS (LA, ALA, acides 16:0, 17:0, triacylglycérol) (3) AA, acide 18:3 n-6, rétinol	Volume - cérébral total	- Pas d'association significative
Titova et al. ; 2013 ; Suède ; Prospective Investigation of the Vasculature in Uppsala Seniors [279]	N = 252 (cognitivement sains) Age, 75	5 ans entre le FFQ et l'IRM	DHA, EPA, EPA+DHA (plasma et consommation par FFQ)	Volume - cérébral total - MG totale - SB totale - MG, analyse voxel-à- voxel	- Consommation d'EPA+DHA plus élevée (quartiles) associée à un volume de MG totale plus élevé - Pas d'association avec les régions cérébrales en analyse voxel-à-voxel - Pas d'association pour les concentrations plasmatiques en DHA ou EPA
Titova et al. ; 2013 ; Suède ; Prospective Investigation of the Vasculature in Uppsala Seniors [289]	N = 194 (cognitivement sains) Age, 75	5 ans entre le FFQ et l'IRM	Poisson (consommation par FFQ – composante du régime Méditerranéen) AGPI totaux (consommation par FFQ)	Volume - cérébral total - MG totale - SB totale	- Pas d'association significative

Étude (auteur, année, pays, étude)	Participants (N, population, âge)	Durée de suivi	Exposition nutritionnelle	Évènement d'intérêt	Résultats
Raji et al. ; 2014 ; États-Unis ; Cardiovascular Health Study [280]	N = 260 (cognitivement sains) Age, ≥65	9 ans entre le FFQ et l'IRM	Poisson (grillé ou cuisiné ; consommation par FFQ) EPA+DHA (plasma)	Volume - MG, analyse voxel-à-voxel	- Consommation de poisson plus élevée (≥1 vs <1 fois par semaine) associée à des volumes de MG plus élevés dans l'hippocampe, le précunéus, le cortex cingulaire postérieur et le cortex orbito-frontal - Pas d'association pour la concentration plasmatique en EPA+DHA
Pottala et al. ; 2014 ; États-Unis ; Women's Health Initiative Memory Study [281]	N = 1111 (femmes ménopausées non-démences) Age, 71-88	8 ans entre la prise de sang et l'IRM	DHA, EPA, EPA+DHA (érythrocytes)	Volume - cérébral total - lobes frontal, occipital, pariétal et temporal - système limbique - ganglions de la base - hippocampe - parahippocampe - corps calleux (SB)	- Concentration en EPA+DHA plus élevée (continue ou Q4 vs Q1) associée à des volumes plus élevés dans le cerveau total, l'hippocampe et le corps calleux - Pas d'associations pour les concentrations sanguines en DHA ou EPA seuls
Chen et al. ; 2020 ; États-Unis ; Women's Health Initiative Memory Study [282]	N = 1315 (femmes non-démences) Age, 65-80	6 ans entre la prise de sang et l'IRM	DHA, EPA, EPA+DHA (érythrocytes et consommation par FFQ) Poisson (non-frit ; consommation par FFQ)	Volume (SB et MG) - cérébral total - lobes frontal, pariétal et temporal - ganglions de la base - hippocampe - corps calleux - ventricules	- Concentrations sanguines en EPA+DHA, EPA et DHA plus élevées (continues) associées à des volumes de SB plus élevés dans le cerveau total, les lobes temporaux, frontaux et pariétaux et l'hippocampe - Consommations d'EPA+DHA et DHA (mais pas EPA) plus élevées (continues) associées avec des volumes de SB plus élevés dans toutes les régions - Consommation de poisson non-frit plus élevée (continue) associée à un volume de SB plus élevé dans le lobe temporal
Pelletier et al. ; 2015 ; France ; 3-Cités [215]	N = 146 (non-démence) Age, ≥65	9 ans entre le FFQ et l'IRM	Poisson (consommation par FFQ – composante du régime Méditerranéen)	Microstructure - fraction d'anisotropie, diffusivités moyenne, radiale et axiale, analyse voxel-à-voxel	- Pas d'association significative
Zamroziewicz et al. ; 2015 ; États-Unis ; Carle Foundation Hospital cohort [283]	N = 40 (cognitivement sains porteurs <i>APOEε4</i>) Age, 65-75		EPA+DHA (plasma)	Volume - régions du cortex préfrontal	- Concentration plasmatique en EPA+DHA plus élevée (continue) associée à un volume du cortex cingulo-rostral antérieur gauche plus élevé

Étude (auteur, année, pays, étude)	Participants (N, population, âge)	Durée de suivi	Exposition nutritionnelle	Évènement d'intérêt	Résultats
Zamroziewicz et al. ; 2017 ; États-Unis ; Carle Foundation Hospital cohort [308]	N = 94 (cognitivement sains) Age, 65-75		Profils de nutriments AGPI plasmatiques (1) AGPI LC (ALA, LA, 20:2 n-6, 20:3 n-3, 22:2 n-6) (2) AGPI n-6 (AA, 22:4, 18:3, 20:3, 18:4) (3) AGPI n-3 (EPA, DHA, DPA)	Microstructure - fraction d'anisotropie dans des faisceaux d'intérêt	- Pas d'association pour les AGPI n-3 et n-6 - Concentration plasmatique plus élevée en AGPI LC (continue) associée à une fraction d'anisotropie plus élevée dans le fornix (meilleure intégrité de la SB)
Zamroziewicz et al. ; 2018 ; États-Unis ; Carle Foundation Hospital cohort [290]	N = 100 (cognitivement sains) Age, 65-75		Profils de nutriments AGPI n-3 plasmatiques (1) AGPI n-3 (EPA, DHA, DPA) (2) précurseurs AGPI n-3 LC (ALA, 18:4, 20:3)	Volume - régions du cortex fronto-pariétal	- Pas d'association pour les AGPI n-3 LC - Concentration plasmatique en précurseurs des AGPI n-3 LC plus élevée (continue) associée à un volume du lobe fronto-pariétal (gauche) plus élevé
Gu et al. ; 2015 ; États-Unis ; Washington Heights-Inwood Columbia Aging Project [216]	N = 674 (non-déments) Age, ≥65		Poisson (consommation par FFQ – composante du régime Méditerranéen)	Volume - cérébral total - MG totale - SB totale - cortex frontal, pariétal, temporal, occipital, cingulaire - hippocampe, noyau caudé, putamen, thalamus, amygdale Épaisseur corticale - cortex total - signature de la MA (cortex entorhinal, cortex temporal inférieur /moyen, cortex pariétal inférieur /supérieur, cortex frontal inférieur /supérieur, précunéus, supramarginal)	- Consommation de poisson plus élevée (continue) associée à des volumes plus élevés pour le cerveau total, les MG et SB totales, le cortex cingulaire, les lobes temporaux et pariétaux - Consommation de poisson plus élevée (continue) associée à une épaisseur corticale moyenne plus élevée sur l'ensemble du cortex

Étude (auteur, année, pays, étude)	Participants (N, population, âge)	Durée de suivi	Exposition nutritionnelle	Évènement d'intérêt	Résultats
Gu et al. ; 2016 ; États-Unis ; Washington Heights-Inwood Columbia Aging Project [307]	N = 239 Age, ≥65	5,1 ans en moyenne entre le FFQ et l'IRM	Profils de nutriments issus d'une ACP sur les consommations de 24 nutriments (par FFQ) (1) AGS, AGM, cholestérol (2) AGPI n-3, AGPI n-6, vitamine E	Microstructure - fraction d'anisotropie moyenne	- Score pour le profil 2 (AGPI n-3, AGPI n-6, vitamine E) plus élevé (continu) associé à une fraction d'anisotropie moyenne plus élevée (meilleure intégrité de la SB) - Consommation d'AGPI n-3 plus élevée (tercile 2-3 vs tercile 1) associée à une fraction d'anisotropie moyenne plus élevée
Yassine et al. ; 2016 ; États-Unis ; Aging Brain Study [284]	N = 61 (cognitivement sains ou MCI) Age, 67- 88		DHA (sérum)	Volume - MG totale - SB totale - régions d'intérêt	- Concentration sérique en DHA plus élevée (continue) associée à des volumes plus élevés pour la MG totale, l'hippocampe, le cortex entorhinal gauche, le cortex temporal inférieur gauche et le précunéus
Del C Valdés Hernandez et al. ; 2017 ; Écosse ; Lothian Birth Cohort Study 1936 [291]	N = 700 (non-déments) Age, 73	3 ans entre le FFQ et l'IRM	Poisson (consommation par FFQ)	Volume - MG totale - SB totale - hippocampe - ventricules	- Pas d'association significative
Staubo et al. ; 2017 ; États-Unis ; Mayo Clinic Study of Aging [285]	N = 672 (cognitivement sains) Age, 70-89		Poisson (consommation par FFQ – composante du régime Méditerranéen) AGPI n-3, ALA, LA (consommation par FFQ)	Épaisseur corticale : - lobes frontal, occipital, pariétal et temporal - signature de la MA (cortex entorhinal, cortex temporal inférieur et moyen, fusiforme) - régions d'intérêt	- Consommation de poisson plus élevée (continue) associée à des épaisseurs corticales plus élevées dans la moyenne des 4 lobes, le lobe pariétal, les cortex pariétaux supérieur et inférieur, le précunéus, le supramarginal, le cortex cingulaire postérieur et le cortex temporal moyen - Consommations d'AG n-3 et d'ALA plus élevées (continues) associées avec une épaisseur corticale plus élevée dans le cortex temporal supérieur - Consommation de LA plus élevée (continue) associée avec des épaisseurs corticales plus élevées dans les cortex temporaux moyen et supérieur, le précunéus et le lobe pariétal
Akbaraly et al. ; 2018 ; États-Unis ; Whitehall II [292]	N = 459 Age, 60 (moyenne)	13 ans entre le FFQ et l'IRM	AGPI n-3 LC, AGPI totaux (consommation par FFQ – composante de l'Alternative Healthy Eating Index 2010)	Volume - hippocampe	- Pas d'association significative
Shinto et al. ; 2020 ; États-Unis [293]	N = 37 (non-déments hypertendus) Age : ≥55		EPA, DHA AA, LA, n-3 et n-6 oxylipines (plasma)	Volume - MG totale	- Pas d'association pour les AGPI (EPA, DHA, AA, LA) - Concentration plasmatique en n-6 oxylipines dérivées de LA plus élevée associée à un volume de MG plus faible

Étude (auteur, année, pays, étude)	Participants (N, population, âge)	Durée de suivi	Exposition nutritionnelle	Évènement d'intérêt	Résultats
Sala-Vila et al. ; 2021 ; Espagne ; ALzheimer and FAmilies [286]	N = 340 (cognitivement sains) Age, 45-75		DHA (consommation par FFQ)	Épaisseur corticale - signature de la MA (cortex entorhinal, cortex temporal inférieur et moyen, fusiforme)	- Consommation de DHA plus élevée (continue) associée à une épaisseur corticale plus élevée dans la signature de la maladie d'Alzheimer, uniquement chez les porteurs homozygotes de l'APOEε4
Coughlan et al. ; 2021 ; Australie et Royaume-Uni ; Cognitive Ageing, Nutrition and Neurogenesis study [287]	N = 53 (cognitivement sains) Age, 64 (moyenne)		DHA (sérum)	Volume - hippocampe - cortex entorhinal - précunéus - cortex cingulaire postérieur	- Concentration sérique en DHA (continue) plus élevée associée à un volume du cortex entorhinal plus élevé
Ballarini et al. ; 2021 ; Allemagne ; DZNE-Longitudinal Cognitive Impairment and Dementia Study [294]	N = 512 (cognitivement sains, avec une histoire familiale de MA, avec des troubles subjectifs de la mémoire ou MCI) Age, 59-86		Poisson (consommation par FFQ – composante du régime Méditerranéen)	Volume - MG, analyse voxel-à-voxel restreinte à l'hippocampe et au parahippocampe	- Pas d'association significative

Études longitudinales

Virtanen et al. ; 2008 ; États-Unis ; Cardio-vascular Health Study [295]	N = 1124 (et 4128 en transversal) (cognitivement sains) Age, ≥65	8 ans	Poisson (thon et autres ou frit ; consommation par FFQ) EPA+DHA (consommation par FFQ)	Atrophie - évaluation visuelle des ventricules	- Pas d'association significative
Virtanen et al. ; 2013 ; États-Unis ; Cardio-vascular Health Study [296]	N = 1056 (et 2293 en transversal) (cognitivement sains) Age, ≥65	8 ans	DHA, EPA, DPA, EPA+DHA+DPA, ALA (plasma)	Atrophie - évaluation visuelle des ventricules	- Pas d'association significative pour les AGPI n-3 LC - Concentration plasmatique en ALA plus élevée (Q3-4 vs Q1) associée à une moindre atrophie cérébrale

Étude (auteur, année, pays, étude)	Participants (N, population, âge)	Durée de suivi	Exposition nutritionnelle	Évènement d'intérêt	Résultats
Samieri et al. ; 2012 ; France ; 3-Cites [298]	N = 281 (cognitivement sains) Age, ≥65	4 ans	DHA, EPA, AGPI n-3 et n-6 totaux, AGPI totaux (plasma)	Volume (atrophie) - MG totale - lobe temporal médian (hippocampe, amygdale, parahippocampe) - MG, analyse voxel-à-voxel	- Concentration plasmatique en EPA plus élevée (continue) associée à une moindre atrophie de l'amygdale et lobe temporal médian en analyse voxel-à-voxel - Pas d'association pour les concentrations plasmatiques en DHA, AGPI totaux, n-3 ou n-6 - Pas d'association significative en analyse transversale à l'inclusion
Walhovd et al. ; 2014 ; Norvège ; Cognition and Plasticity through the Lifespan project [299]	N = 92 (cognitivement sains) Age, 44-86	3,6 ans (moyenne) avec prise de sang à la deuxième visite IRM	DHA, EPA (sanguin)	Amincissement corical - surface, analyse voxel-à-voxel	- Concentration sanguine en DHA plus élevée (continue) associée à un moindre amincissement cortical dans les cortex temporaux moyen et supérieur - Pas d'association pour la concentration sanguine en EPA
Jernerer et al. ; 2015 ; Royaume-Uni ; essai clinique VITACOG [300]	N = 168 (MCI) Age, ≥70	2 ans (rétrospectif, dans essai clinique avec vitamine B)	DHA, EPA, EPA+DHA (plasma)	Volume (atrophie) - cérébral total	- Concentrations plasmatiques en EPA+DHA, EPA et DHA plus élevées (continues) associées à une moindre atrophie cérébrale (plus spécifiquement parmi les sujets du groupe traitement supplémentés en vitamine B)
Daiello et al. ; 2015 ; États-Unis ; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative [301]	N = 819 (cognitivement sains, MCI ou MA) Age, 55-90	6 à 48 mois	Supplémentation en huile de poisson	Volume (atrophie) - cérébral total - ventricules - hippocampe	- Supplémentation en huile de poisson associée à une augmentation des volumes du cerveau total et de l'hippocampe, chez les non-porteurs de l'APOEε4 et les sujets cognitivement sains (et MCI pour le volume total et MA pour le volume de l'hippocampe) - Supplémentation en huile de poisson associée à une diminution du volume des ventricules
Luciano et al. ; 2017 ; Écosse ; Lothian Birth Cohort of 1936 [297]	N = 401 (non-déments) Age, >70	3 ans avec le premier IRM 3 ans après le FFQ	Poisson (consommation par FFQ – composante du régime Méditerranéen)	Volume (atrophie) - cérébral total - MG totale Amincissement cortical cortex total	- Pas d'association significative

Étude (auteur, année, pays, étude)	Participants (N, population, âge)	Durée de suivi	Exposition nutritionnelle	Évènement d'intérêt	Résultats
Essais cliniques randomisés					
Quinn et al. ; 2010 ; États-Unis ; Alzheimer's Disease Cooperative Study [302]	N = 102 (MA légère à modérée) Age, 76 (moyenne)	18 mois	Supplémentation en DHA issu d'algues (2 g/j) vs placebo	Volume (atrophie) - cérébral total - ventricules - hippocampe	- Pas d'effet significatif de la supplémentation sur l'atrophie cérébrale
Witte et al. ; 2014 ; Allemagne [304]	N = 65 (cognitivement sains) Age, 50-75	26 semaines	Supplémentation en huile de poisson (2.2 g/j équivalent à 1320 mg/j d'EPA, 880 mg/j de DHA, 15 mg/j de vitamine E) vs placebo	Volume - GM, analyse voxel-à-voxel Microstructure - fraction d'anisotropie, diffusivités moyenne et radiale, analyse voxel-à-voxel	- Supplémentation en huile de poisson associée à des volumes de MG plus élevés dans l'hippocampe gauche, le précunéus gauche, le cortex post-central gauche, les cortex temporaux supérieur gauche et moyen droit et le cortex pariétal gauche - Supplémentation en huile de poisson associée à une meilleure intégrité de la SB (fraction d'anisotropie plus élevée et diffusivité plus faibles) dans les lobes frontal, temporal, pariétal et occipital, et les régions limbiques
Zhang et al. ; 2017 ; Chine [305]	N = 219 (MCI) Age, ≥65	12 mois	Supplémentation en DHA (2 g/j) vs placebo	Volume - cérébral total - hippocampe - ventricules	- Supplémentation en DHA associée à des volumes plus élevés pour le cerveau total et l'hippocampe
Arellanes et al. ; 2020 ; États-Unis [247]	N = 26 (cognitivement sains) Age, ≥55	6 mois	Supplémentation en DHA (2152 mg/j) + vitamines B (1 mg/j de B12, 100 mg/j de B6, 800 µg/j de B9) vs placebo + vitamines B	Volume (atrophie) - hippocampe Amincissement cortical - cortex entorhinal	- Pas d'effet significatif de la supplémentation sur l'atrophie cérébrale
Leckie et al. ; 2020 ; États-Unis [303]	N = 122 Age, 30-54	18 semaines	Supplémentation en huile de poisson (équivalent à 1400 mg/j EPA+DHA) vs placebo	Volume - MG totale - SB totale - hippocampe - amygdale - noyau caudé - pallidum - noyau accumbens	- Pas d'effet significatif de la supplémentation

Étude (auteur, année, pays, étude)	Participants (N, population, âge)	Durée de suivi	Exposition nutritionnelle	Évènement d'intérêt	Résultats
Tomaszewski et al. ; 2020 ; États-Unis ; AD Cooperative Study Sponsored DHA Clinical Trial [306]	N = 86 (MA légère)	18 mois	Supplémentation en DHA issu d'algues (2 g/j) vs placebo	Volume (atrophie) - hippocampe	- Pas d'effet significatif de la supplémentation sur l'atrophie hippocampique - Ratios de DHA/AA et EPA/AA plasmatiques à l'inclusion associés à une moindre atrophie de l'hippocampe droit (mais pas d'association transversale à l'inclusion) - Augmentation du ratio EPA/AA au cours de l'essai dans le groupe de traitement DHA associée avec une moindre atrophie de l'hippocampe droit, chez les porteurs de l' <i>APOEε4</i>
Sivera et al ; 2020 ; France ; Multi-domain Alzheimer's Prevention Trial [276]	N = 376 (troubles subjectifs de mémoire) Age, ≥70	36 mois	Supplémentation en AGPI n-3 LC (800 mg/j de DHA et 225 mg/j d'EPA) vs placebo vs intervention multi-domaines (conseils nutritionnels, activités physique et cognitive) + placebo pour les AGPI n-3 vs intervention multi-domaines + supplémentation en AGPI n-3	Volume - cérébral total - MG totale - SB totale - MG, analyse voxel-à-voxel Épaisseur corticale - changement morphologique, analyse voxel-à-voxel	- Pas d'effet significatif de la supplémentation en AGPI n-3 - Intervention multi-domaines associée à des changements morphologiques dans l'aire périventriculaire gauche

Abréviations : AA, Acide Arachidonique ; ACP, Analyse en Composantes Principales ; AG, Acides Gras ; AGM, Acides Gras Monosaturés ; AGPI, Acides Gras Polyinsaturés ; AGS, Acides Gras Saturés ; ALA, Acide α-linolénique ; *APOEε4*, allèle 4 de l'apolipoprotéine E ; DHA, Acide Docosahexaénoïque ; DPA, Acide Docosapentaénoïque ; EPA, Acide Eicosapentaénoïque ; FFQ, *Food Frequency Questionnaire* ; IRM, Imagerie par Résonance Magnétique ; LA, Acide Linoléique ; LC, Longue Chaîne ; MA, Maladie d'Alzheimer ; MCI, *Mild Cognitive Impairment* ; MG, Matière Grise ; SB, Substance Blanche.

AGPI n-3 et lésions vasculaires

La composante vasculaire du vieillissement cérébral a été étudiée en relation avec les AGPI n-3 dans quelques études, principalement via les hypersignaux de la substance blanche. Ces études, majoritairement transversales, sont présentées dans le **Tableau 5** (incluant : quinze études transversales, trois longitudinales et un essai clinique)

À l'instar de la structure cérébrale, des résultats divergents ont été observés selon les études. Parmi les grandes études transversales, aucune association entre la consommation de poisson et les infarctus cérébraux n'a été reportée dans l'étude *Washington Heights-Inwood Columbia Aging Project* (n = 707) ou les hypersignaux de la substance blanche dans la *Northern Manhattan Study* (n = 966) [310,311]. De même, les mesures sanguines en DHA et EPA n'étaient pas associées aux lésions ischémiques dans la *Women's Health Initiative Memory Study*, ou aux hypersignaux et microsaignements dans une étude suisse portant sur 1.657 participants, mais elles étaient associées à la prévalence des infarctus cérébraux dans cette dernière [281,312]. À l'inverse, dans la *Framingham Study* (n = 1.575), une association « protectrice » entre le DHA et l'EPA sanguins était observée pour les hypersignaux de la substance blanche mais pas pour les infarctus cérébraux [278]. D'autres études transversales, avec des effectifs plus modestes, ont également identifiés des résultats contradictoires [246,280,286,288,291,293,313–317].

Dans la *Cardiovascular Health Study*, des consommations de poisson ou d'EPA+DHA et des concentrations plasmatiques en AGPI n-3 LC plus élevées étaient associées à une moindre prévalence des infarctus cérébraux et une moindre sévérité des hypersignaux de la substance blanche en transversal à l'inclusion. Ces associations n'étaient pas retrouvées pour l'incidence des infarctus, mais les mesures sanguines en AGPI n-3 LC étaient associées à la progression des hypersignaux sur 8 ans de suivi [295,296]. Une étude longitudinale au sein de l'essai *MAPT*, n'a pas mis en évidence d'association entre les AGPI n-3 sanguins et les hypersignaux de la substance blanche [318].

Le seul essai clinique, *PUFA Trial*, n'a pas montré pas d'effet d'une supplémentation en AGPI n-3 sur l'accumulation des hypersignaux de la substance blanche [319].

Au total, dans les études épidémiologiques d'observation, la consommation de poisson ou les AGPI n-3 étaient associés aux hypersignaux dans sept des douze études, aux infarctus dans une des deux études, aux microsaignements dans deux des quatre études, et aux dilatations des espaces périvasculaires dans la seule étude sur ces lésions (plus récemment décrites dans la littérature). La diversité et la complémentarité des

lésions vasculaires (reflétée par la dénomination de « maladie des petites artères cérébrales », en neurologie) pourraient être une explication aux résultats divergents observés, de sorte qu'une approche globale de la charge vasculaire pourrait être intéressante. La seule étude sur les AGPI n-3 proposant une combinaison des quatre lésions vasculaires a mis en évidence une association protectrice, chez des participants avec un antécédent d'accident vasculaire cérébral [315].

AGPI n-3 et lésions typiques de la maladie d'Alzheimer

Peu d'études se sont intéressées aux lésions typiques de la maladie d'Alzheimer : la seule étude longitudinale (3 ans de suivi) et trois des cinq études transversales présentées dans le **Tableau 6** ont rapporté une absence d'association entre les AGPI n-3 ou le poisson et la charge en A β évaluée par TEP (ou par dosage dans le liquide cébrospinal). Les données sur les lésions typiques de la maladie d'Alzheimer sont rares dans les cohortes actuelles (mises en place il y a plus d'une dizaine d'années) mais l'émergence des dosages protéiques dans le liquide cébrospinal et plus récemment dans le plasma devrait faciliter l'étude de ces marqueurs spécifiques de la maladie d'Alzheimer en lien avec les expositions nutritionnelles.

AGPI n-3 et fonctionnement cérébral

Trois études transversales ($n \leq 116$) et trois petits essais cliniques ($n \leq 45$; durée, 12 à 26 semaines) se sont intéressés au fonctionnement cérébral dans le vieillissement. À l'exception d'une étude ne montrant pas d'association entre la consommation d'AGPI n-3, EPA ou DHA et le métabolisme du glucose à la TEP-FDG ($n = 49$; cognitivement sains ; âge, 25-72 ans) [320], toutes ont mis en évidence des associations entre AGPI n-3 LC plasmatiques plus élevés ou supplémentation en EPA+DHA et :

- une connectivité cérébrale plus élevée à l'IRMf au repos (notamment dans le réseau visuel ; $n = 96$ et 116 ; cognitivement sains ; âge, ≥ 65 ans) [321,322],
- une augmentation de l'activité cérébrale par IRMf lors d'une tâche de mémoire de travail (dans le cortex cingulaire postérieur et le lobe frontal supérieur ; troubles subjectifs de la mémoire ; $n = 21$; âge, 62-80 ans) [323],
- une l'augmentation de la perfusion cérébrale à l'IRM (dans les régions corticales postérieures ; $n = 13$; troubles cognitifs légers ; âge, 50-80 ans) [324],
- une augmentation de la concentration cérébrale en hémoglobine oxygénée par électroencéphalographie lors de tâches de la mémoire de travail ou de calcul (dans le cortex préfrontal ; $n = 45$; cognitivement sains ; âge, 61-72 ans) [325].

Tableau 5. Études épidémiologiques sur l'association entre consommation de poisson ou acides gras polyinsaturés oméga-3 et lésions cérébrales vasculaires à l'IRM dans le vieillissement, classées par année de publication.

Étude (auteur, année, pays, étude)	Participants (N, population, âge)	Durée de suivi	Exposition nutritionnelle	Évènement d'intérêt	Résultats
Études transversales					
Scarmeas et al. ; 2011 ; États-Unis ; Washington Heights-Inwood Columbia Aging Project [310]	N = 707 (non-déments) Age, ≥65	5,8 ans en moyenne entre le FFQ et l'IRM	Poisson (consommation par FFQ – composante du régime Méditerranéen)	Infarctus cérébraux	- Pas d'association significative
Tan et al. ; 2012 ; États-Unis ; Framingham study [278]	N = 1575 (non-déments) Age, 67 (moyenne)		DHA, EPA+DHA (érythrocytes)	HSB (volume) Infarctus cérébraux silencieux	- Concentrations sanguines en DHA et EPA+DHA plus faibles (Q1 vs Q2-4) associées à un volume des HSB plus élevé - Pas d'association avec les infarctus cérébraux
Bowman et al. ; 2012 ; États-Unis ; Oregon Brain Aging Study [288]	N = 42 (non-déments) Age, ≥65		Profils de nutriments issus d'une ACP sur 30 nutriments plasmatiques (1) EPA+DHA (2) AGS (LA, ALA, AG 16:0, 17:0, triacyglycérol) (3) AA, AG 18:3 n-6, rétinol	HSB (volume)	- Score du profil 1 (EPA+DHA) plus élevé associé avec un volume des HSB plus faible (uniquement chez les participants sans dépression)
Gardener et al. ; 2012 ; États-Unis ; Northern Manhattan Study [311]	N = 966 (sans altération cognitive sévère) Age, >55		Poisson (consommation par FFQ – composante du régime Méditerranéen)	HSB (volume)	- Pas d'association significative
Raji et al. ; 2014 ; États-Unis ; Cardiovascular Health Study [280]	N = 260 (cognitivement sains) Age, ≥65	9 ans entre le FFQ et l'IRM	Poisson (grillé ou cuisiné ; consommation par FFQ) EPA+DHA (plasma)	HSB (sévérité) Infarctus cérébraux	- Pas d'association significative
Pottala et al. ; 2014 ; États-Unis ; Women's Health Initiative Memory Study [281]	N = 1111 (femmes ménopausées non-démentes) Age, 71-88	8 ans entre la prise de sang et l'IRM	DHA, EPA, EPA+DHA (érythrocytes)	Lésions ischémiques (maladie des petites artères diffuse et HSB ; volume)	- Pas d'association significative

Étude (auteur, année, pays, étude)	Participants (N, population, âge)	Durée de suivi	Exposition nutritionnelle	Évènement d'intérêt	Résultats
Nagai et al. ; 2015 ; Japon [313]	N = 150 (visite centre de mémoire) Age, 80 (moyenne)		DHA, EPA, AA, EPA/AA (sérum)	HSB (sévérité) - périventriculaires - profonds	- Concentrations sériques en EPA et EPA/AA plus élevées (continues) associées à une plus faible sévérité des HSB périventriculaires - Pas d'association significative pour les concentrations en DHA ou AA
Suwa et al. ; 2015 ; Japon [314]	N = 286 (facteurs de risque de l'athérosclérose) Age, 55-84		DHA/AA, EPA/AA (sérum)	HSB (sévérité) - périventriculaires - profonds	- Ratio EPA/AA sériques plus élevé (continu) associé à une moindre sévérité des HSB (profonds et périventriculaires) - Pas d'association pour le ratio DHA/AA sériques
Song et al. ; 2015 ; Corée [315]	N = 220 (premier épisode d'infarctus cerebral) Age, 64 (moyenne)		DHA, EPA, AGPI n-3 totaux (plasma)	HSB (sévérité) Infarctus lacunaires asymptomatiques Microsaignements Dilatation des espaces périvasculaires (sévérité dans ganglions de la base) Maladie des petites artères cérébrales (somme des 4)	- Concentrations plasmatiques en DHA, EPA et AGPI n-3 totaux plus élevées (continues) associées à de plus faibles prévalences de HSB sévères, de dilatations sévères des espaces périvasculaires, de microsaignements et de maladie des petites artères - Pas d'association avec les infarctus lacunaires
Del Brutto et al. ; 2016 ; Équateur ; Atahualpa Project [316]	N = 293 Age, ≥60		Poissons gras (consommation par FFQ)	Microsaignements	- Consommation de poisson gras plus élevée (continue et ≥13,1 [Q5] vs ≤4,3 /semaine [Q1]) associée à une plus faible prévalence de microsaignements
Yassine et al. ; 2016 ; États-Unis ; Aging Brain Study [284]	N = 61 (cognitivement sains ou MCI) Age, 67- 88		DHA (sérum)	Lésions de la SB	- Pas d'association significative
Del C Valdés Hernandez et al. ; 2017 ; Écosse ; Lothian Birth Cohort Study 1936 [291]	N = 700 (non-déments) Age, 73	3 ans entre le FFQ et l'IRM	Poisson (consommation par FFQ)	HSB (volume)	- Consommation de produits issus de poisson (gâteaux, cakes) plus élevée associée avec un volume des HSB plus élevé - Pas d'association pour les autres types de poisson (blanc, gras, conserves, crustacés)

Étude (auteur, année, pays, étude)	Participants (N, population, âge)	Durée de suivi	Exposition nutritionnelle	Évènement d'intérêt	Résultats
Shinto et al. ; 2020 ; États-Unis [293]	N = 37 (non-déments hypertendus) Age : ≥55		EPA, DHA AA, LA, n-3 et n-6 oxylipines (plasma)	HSB (volume)	<ul style="list-style-type: none"> - Pas d'association pour les AGPI (EPA, DHA, AA, LA) - Concentrations plasmatiques en n-6 oxylipines dérivées de LA et AA plus élevées associées à un volume des HSB plus élevé - Concentrations plasmatiques en n-3 oxylipines dérivées de DHA plus faibles associées à un volume de HSB plus élevé
Sala-Vila et al. ; 2021 ; Espagne ; ALzheimer and FAmilies [286]	N = 340 (cognitivement sains) Age, 45-75		DHA (consommation par FFQ)	HSB (fardeaux) Microsaignements	<ul style="list-style-type: none"> - Pas d'association significative
Reiner et al. ; 2021 ; Suisse [312]	N = 1657 (fibrillation atriale) Age, ≥65		DHA, EPA, DPA, ALA, AGPI n-3 totaux (sanguin)	HSB (volume et sévérité) Infarctus (corticaux et non-corticaux) Microsaignements	<ul style="list-style-type: none"> - Concentrations sanguines en DHA plus faible et en EPA plus élevée (continues) associées à des plus faibles prévalences d'infarctus corticaux larges et non-corticaux - Pas d'association significative avec les HSB ou les microsaignements
Del Brutto et al. ; 2021 ; Équateur ; Three Villages Study [317]	N = 572 Age, ≥60		Poissons gras (consommation par FFQ)	HSB (sévérité)	<ul style="list-style-type: none"> - Consommation de poisson gras plus élevée (continue et >5,3 [Q2-4] vs ≤5,3 /semaine [Q1]) associée à une plus faible prévalence de HSB modérés à sévères

Études longitudinales

Virtanen et al. ; 2008 ; États-Unis ; Cardio-vascular Health Study [295]	N = 1124 (et 4128 en transversal) (cognitivement sains) Age, ≥65	8 ans	Poisson (thon et autres ou frit ; consommation par FFQ) EPA+DHA (consommation par FFQ)	HSB (sévérité) Infarctus cérébraux silencieux	<ul style="list-style-type: none"> - Consommation de poisson (thon et autres mais pas frit) plus élevée (≥3 /semaine vs <1 /mois) associée à une plus faible prévalence des infarctus cérébraux (transversal) et à une moindre sévérité des HSB - Consommation d'EPA+DHA plus élevée (Q5 vs Q1) associée à une plus faible prévalence des infarctus cérébraux (transversal) et à une moindre sévérité des HSB - Pas d'association significative avec l'incidence des infarctus cérébraux (longitudinal)
Virtanen et al. ; 2013 ; États-Unis ; Cardio-vascular Health Study [296]	N = 1056 (et 2293 en transversal) (cognitivement sains) Age, ≥65	8 ans	DHA, EPA, DPA, EPA+DHA+DPA, ALA (plasma)	HSB (sévérité) Infarctus cérébraux silencieux	<ul style="list-style-type: none"> - Concentrations plasmatiques en EPA+DHA+DPA et DHA plus élevée (Q3-4 vs Q1) associée à une plus faible prévalence des infarctus cérébraux (transversal ; mais pas incidence) et à une moindre sévérité et progression des HSB (transversal et longitudinal) - Concentration plasmatique en EPA plus élevée (Q3-4 vs Q1) associée à une moindre sévérité des HSB (transversal)

Étude (auteur, année, pays, étude)	Participants (N, population, âge)	Durée de suivi	Exposition nutritionnelle	Évènement d'intérêt	Résultats
Moon et al. ; 2018 ; France ; Multi-domain Alzheimer's Prevention Trial [318]	N = 97 (234 en transversal) (troubles subjectifs de la mémoire) Age, ≥70	3 ans	DHA, EPA, DPA, EPA+DHA(+DPA), ALA, AGPI n-3 totaux, ratio AGPI n-3/ AGPI n6 (érythrocytes)	HSB (volume)	- Pas association significative
Essai clinique randomisé					
Bowman et al. ; 2020 ; États- Unis ; PUFA trial [319]	N = 102 (non-déments) Age, ≥75	36 mois	Supplémentation en huile de poisson (1650 mg/j ; EPA+DHA) vs placebo	HSB (volume)	- Pas d'association significative

Abréviations : AA, Acide Arachidonique ; ACP, Analyse en Composantes Principales ; AG, Acides Gras ; AGPI, Acides Gras Polyinsaturés ; AGS, Acides Gras Saturés ; ALA, Acide α -linoléique ; DHA, Acide Docosahexaénoïque ; DPA, Acide Docosapentaénoïque ; EPA, Acide Eicosapentaénoïque ; FFQ, *Food Frequency Questionnaire* ; HSB, Hypersignaux de la Substance Blanche ; IRM, Imagerie par Résonance Magnétique ; LA, Acide Linoléique ; LC, Longue Chaîne ; MCI, *Mild Cognitive Impairment*.

Tableau 6. Études épidémiologiques sur l'association entre consommation de poisson ou acides gras polyinsaturés oméga-3 et lésions cérébrales typiques de la maladie d'Alzheimer à la TEP dans le vieillissement, classées par année de publication.

Étude (auteur, année, pays, étude)	Participants (N, population, âge)	Durée de suivi	Exposition nutritionnelle	Évènement d'intérêt	Résultats
Études transversales					
Mosconi et al. ; 2014 ; États-Unis [320]	N = 49 (cognitivement sains) Age, 25-72		DHA, EPA, ALA, AGPI n-3 totaux, AGPI n-6 totaux, AGS, AGM (consommation par FFQ)	Charge Aβ (TEP-PiB) - régions vulnérables MA (lobes frontal médian, pariétal inférieur et temporal latéral, préfrontal, cortex cingulaire postérieur)	- Consommation d'EPA plus élevée (continue) associée à une charge en Aβ plus faible dans la moyenne des régions vulnérables, les lobes pariétal inférieur et temporal latéral et le cortex cingulaire postérieur - Consommation d'AGPI n-3 totaux plus élevée (continue) associée à une charge en Aβ plus faible dans le lobe pariétal inférieur - Pas d'association significative pour les consommations de DHA, ALA, AGPI n-6, AGS et AGM
Yassine et al. ; 2016 ; États-Unis ; Aging Brain Study [284]	N = 61 (cognitivement sains ou MCI) Age, 67- 88		DHA (sérum)	Charge Aβ (TEP-PiB)	- Concentration sérique en DHA plus faible (continue et Q1 vs Q2-4) associée à une charge en Aβ plus élevée et une prévalence de positivité (PiB index ≥1.08) plus élevés
Hooper et al. ; 2017 ; France ; Multi-domain Alzheimer's Prevention Trial [326]	N = 61 (troubles subjectifs de la mémoire) Age, ≥70	195 jours (moyenne) entre la prise de sang et la TEP	DHA, EPA, DPA, EPA+DHA, ALA, LA, AA, AGPI n-3 totaux, AGPI n-6 totaux, AGPI n-3 / n-6 (érythrocytes)	Charge Aβ (TEP- ¹⁸ F-florbetapir) - moyenne dans régions vulnérables MA (lobes frontal, pariétal et temporal, précunéus, cortex cingulaire postérieur et antérieur)	- Pas d'association significative
Vassilaki et al. ; 2018 ; États-Unis ; Mayo Clinic Study of Aging [217]	N = 278 (cognitivement sains) Age, 70-89	3,5 ans entre le FFQ et la TEP	Poisson (consommation par FFQ – composante du régime Méditerranéen)	Charge Aβ (TEP-PiB) - moyenne dans régions vulnérables MA (lobes préfrontal, orbito-frontal, pariétal et temporal, cortex antérieur, cortex cingulaire postérieur)	- Pas d'association significative
Ballarini et al. ; 2021 ; Allemagne ; DZNE-Longitudinal Cognitive Impairment and Dementia Study [294]	N = 512 (cognitivement sains, avec une histoire familiale de MA, avec des troubles subjectifs de la mémoire ou MCI) Age, 59-86		Poisson (consommation par FFQ – composante du régime Méditerranéen)	Protéines Aβ (dosage LCR) - ratio Aβ ₄₂ /Aβ ₄₀ - Aβ ₄₂ Protéines Tau (dosage LCR) - Tau phosphorylé (pTau ₁₈₁) - ratio Aβ ₄₂ /pTau ₁₈₁	- Pas d'association significative

Étude (auteur, année, pays, étude)	Participants (N, population, âge)	Durée de suivi	Exposition nutritionnelle	Évènement d'intérêt	Résultats
Étude longitudinale					
Rainey-Smith et al. ; 2018 ; Australie ; Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle [327]	N = 77 (cognitivement sains avec des plaques A β) Age, \geq 60	3 ans	Poisson (consommation par FFQ – composante du régime Méditerranéen)	Charge A β (accumulation ; TEP-PiB) - moyenne	- Pas d'association significative

Abréviations : AA, Acide Arachidonique ; A β , Amyloïde- β ; AGPI, Acides Gras Polyinsaturés ; AGS, Acides Gras Saturés ; ALA, Acide α -linoléique ; AGM, Acides Gras Monoinsaturés ; DHA, Acide Docosahexaénoïque ; DPA, Acide Docosapentaénoïque ; EPA, Acide Eicosapentaénoïque ; FFQ, *Food Frequency Questionnaire* ; LA, Acide Linoléique ; LCR, Liquide Céphalo-rachidien (ou liquide cérébrospinal) ; MA, Maladie d'Alzheimer ; MCI, *Mild Cognitive Impairment* ; PiB, Pittsburg Compound B ; TEP, Tomographie par Émission de Positons.

Depuis la description de leurs bénéfices pour la santé par *Bang et Dyerberg* il y a 50 ans, et au vu de leurs propriétés neuro-protectrices, l'implication des AGPI n-3 dans le vieillissement cérébral a été étudiée avec intérêt. Si les études d'observation tendent à mettre en évidence une association protectrice entre un apport alimentaire en AGPI n-3 plus important et un meilleur vieillissement cognitif, la littérature rapporte des résultats contradictoires et une absence de preuve clinique. Ainsi, depuis une douzaine d'années, les études épidémiologiques en neuro-imagerie cherchent à appréhender les mécanismes sous-jacents potentiels de la relation AGPI n-3 – cognition.

Parmi les biomarqueurs du vieillissement cérébral, les volumes cérébraux sont les plus étudiés mais des limites sont observées dans les études, y compris dans les études longitudinales. Par exemple, les études dans la *Cardiovascular Health Study* offrant le plus long suivi, 8 ans pour plus de 1.000 participants, proposent une évaluation de l'atrophie cérébrale uniquement visuelle et sans analyse spécifique de régions d'intérêt [295,296]. Seules deux études longitudinales considèrent des régions d'intérêt spécifiques : l'étude 3C sur 281 personnes âgées avec 4 ans de suivi [298] et l'étude *Cognition and Plasticity through the Lifespan project* avec uniquement 92 participants et un dosage des AGPI n-3 seulement au deuxième IRM, 4 ans après l'inclusion [299]. Les études investiguant les lésions cérébrovasculaires se sont principalement intéressées aux hypersignaux de la substance blanche, et l'étude des autres marqueurs en neuro-imagerie reste très marginale.

D'un point de vue méthodologique, l'ensemble de ces études met en évidence une absence de standardisation des stratégies d'analyse des données de neuro-imagerie en épidémiologie. Chaque groupe de recherche définit son marqueur d'intérêt principal et peu d'études évaluent de façon globale différents marqueurs d'un même processus neurobiologique (par exemple, en combinant plusieurs métriques de la neuro-dégénérescence ou plusieurs marqueurs vasculaires). Par ailleurs, les études incluent souvent de petits effectifs et peu d'études longitudinales présentent des temps de suivi conséquents pour évaluer les effets à long terme des AGPI n-3 sur l'évolution de la structure et de la santé cérébrale.

Si les AGPI n-3 possèdent de multiples propriétés neuro-protectrices, d'autres grand groupes de nutriments ont été étudiés dans le vieillissement cérébral, notamment les composés antioxydants et les vitamines.

1.4.1.2 Les antioxydants

Le cerveau vieillissant, soumis à un dérèglement du métabolisme énergétique et à la peroxydation des AGPI, est particulièrement exposé au stress oxydant qui altère les cellules et l'ADN, contribuant à la neurodégénérescence notamment (voir paragraphe **1.2.1.1 Processus cellulaires du vieillissement cérébral**). Ainsi, les molécules alimentaires antioxydantes comme les vitamines C et E, les caroténoïdes, et les polyphénols, empêchent ou ralentissent l'oxydation d'autres substances chimiques via la réduction ou l'inhibition des radicaux libres ou ROS, et sont possiblement intéressantes pour la prévention du vieillissement cérébral.

Historiquement, les vitamines C et E ont fait l'objet de nombreuses études sur leurs relations avec le déclin cognitif et le risque de démence. En revanche, l'intérêt des caroténoïdes et des polyphénols pour la santé cérébrale est plus récent, de sorte que très peu d'études épidémiologiques ont été menées sur ces composés. Dans nos travaux de thèse, nous nous sommes particulièrement intéressés aux caroténoïdes, ces pigments antioxydants sont ainsi présentés en premier lieu.

1.4.1.2.1 Les caroténoïdes

Structure des caroténoïdes

Les caroténoïdes sont des pigments liposolubles aux propriétés antioxydantes, regroupant deux familles de molécules : les carotènes non-polaires (principalement α -carotène, β -carotène, lycopène), qui sont précurseurs de la vitamine A, et les xanthophylles polaires (principalement lutéine, zéaxanthine, β -cryptoxanthine), qui n'ont pas d'activité po-vitaminique A. Les caroténoïdes sont caractérisés par leur structure à 40 carbones et la présence d'unités isopréniques à cinq carbones (**Figure 15**). La longue chaîne carbonée présente une alternance de simple et double liaisons qui confère aux caroténoïdes leurs propriétés d'absorption de la lumière (à l'origine de la couleur jaune-orange des aliments riches en caroténoïdes) et antioxydantes [328].

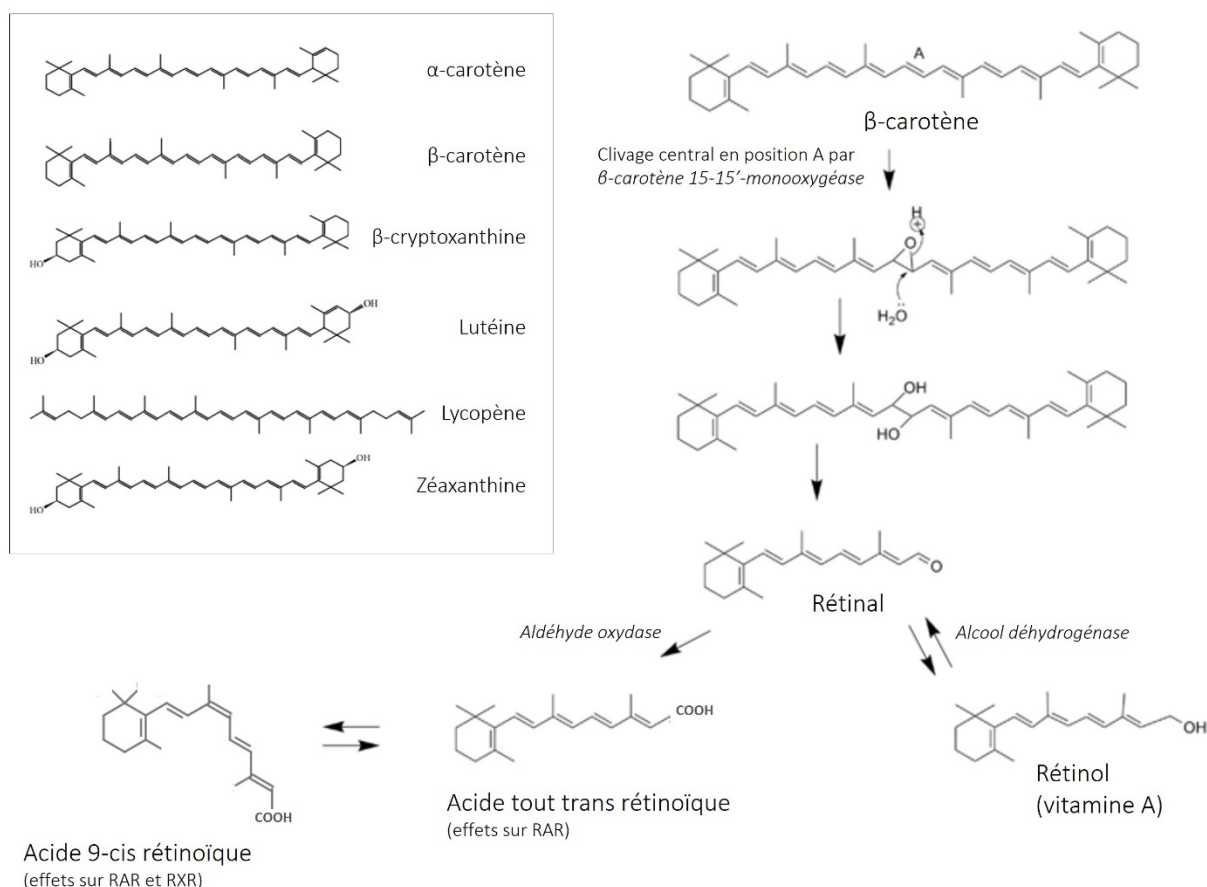


Figure 15. Structure de six principaux caroténoïdes et biosynthèse de la vitamine A à partir du β -carotène.

Abréviations : RAR, *Retinoid Acid Receptor* ; RXR, *Retinoid X Receptor*

Propriétés antioxydantes neuro-protectrices et modulation de l'expression génique

La chaîne carbonée des caroténoïdes leur permet de s'insérer dans la couche lipidique des membranes cellulaires : les xanthophylles polaires sont des molécules transmembranaires capables de traverser la barrière hémato-encéphalique tandis que les carotènes non-polaires se placent à l'intérieur de la membrane. Les propriétés antioxydantes des caroténoïdes varient selon leur structure et le nombre de liaisons. Ainsi, à l'exception du lycopène qui ne possède pas d'unités isopréniques (**Figure 15**), une activité antioxydante par neutralisation des ROS et autres radicaux libres circulant a été mise en évidence pour les principaux caroténoïdes [329]. En plus de leurs capacités à limiter le processus de stress oxydant, certains caroténoïdes peuvent protéger des dommages causés par les ROS. Par exemple, la β -cryptoxanthine stimule la réparation des altérations de l'ADN liées aux stress oxydant, tout comme le lycopène et le β -carotène

à faible concentration [330,331]. Les caroténoïdes possèdent également des propriétés neuro-protectrices anti-inflammatoires et modulatrices de l'autophagie : la lutéine réduit la peroxydation lipidique et la libération des cytokines pro-inflammatoires en inactivant la voie NFκB en présence de stress oxydant [329,332]. Des études suggèrent également un rôle de certains caroténoïdes, notamment la zéaxanthine, dans la régulation de la formation de plaques Aβ, en se liant avec l'Aβ₄₂ pour prévenir la formation des fibrilles et désagréger les agrégats Aβ [333].

La vitamine A ou rétinol, issue des carotènes par voie de biosynthèse, est principalement reconnue pour son importance dans la vision mais ses dérivés, les acides tout-*trans* rétinoïque et 9-*cis* rétinoïque, sont impliqués dans la régulation des gènes RXR (*Retinoid X Receptor*) et RAR (*Retinoid Acid Receptor*) nécessaires à la neurogenèse, la différenciation neuronale et la plasticité cérébrale (**Figure 15**) [334,335].

Sources des caroténoïdes

Contrairement à la vitamine A qui possède une voie de biosynthèse endogène à partir des carotènes, notamment le β-carotène, les caroténoïdes ne peuvent pas être synthétisés par les animaux et proviennent exclusivement de l'alimentation végétale. De très nombreux caroténoïdes existent dans la nature (plus de 750), mais seuls 40 à 50 sont présents dans l'alimentation humaine et uniquement 18 sont retrouvés dans les tissus humains, parmi lesquels l'α-carotène, le β-carotène, le lycopène, la lutéine, la zéaxanthine et la β-cryptoxanthine sont les plus courants [336,337]. Les principales sources de caroténoïdes sont les fruits et les légumes, oranges-jaunes pour les carotènes et légumes verts et œufs pour les xanthophylles. La vitamine A peut être apportée par l'alimentation via la consommation d'huiles de poisson et de jaunes d'œuf principalement (**Tableau 3**, p63). Par ailleurs, les caroténoïdes suivant des voies métaboliques similaires aux lipides, la biodisponibilité des caroténoïdes dépend beaucoup des triglycérides et du cholestérol total [338].

Caroténoïdes dans le cerveau

Les caroténoïdes sont présents en différentes proportions dans le cerveau. Les xanthophylles qui représentent environ 40% des caroténoïdes dans le plasma sont trouvés en grande quantité dans les lobes frontaux et occipitaux, où ils comptent pour 66 à 77% des caroténoïdes [339]. Dans le vieillissement, des diminutions de concentrations en caroténoïdes totaux et vitamine A ont été observées dans le lobe frontal [339].

1.4.1.2.2 Les vitamines antioxydantes (C et E) et les polyphénols

Au-delà des caroténoïdes, d'autres composés nutritionnels apportés par l'alimentation présentent des propriétés antioxydantes : la vitamine C (ou acide ascorbique), la vitamine E (tocophérols et tocotriénols), et les polyphénols.

Structures et mécanismes biologiques

La vitamine C, hydrosoluble, possède des capacités d'oxydoréduction des ROS et est impliquée dans l'homéostasie du cerveau via diverses propriétés neuro-modulatrices liées à son rôle de cofacteur enzymatique. La vitamine C module ainsi le développement neuronal et la transmission synaptique en agissant comme cofacteur de la synthèse des neurotransmetteurs (notamment la dopamine et la norépinéphrine), en bloquant leur liaison aux récepteurs synaptiques et en modulant leur libération et recapture [340].

La vitamine E regroupe huit molécules liposolubles : quatre tocophérols (α , β , γ , δ) et tocotriénols (α , β , γ , δ), dont la forme la plus abondante dans l'alimentation est le γ -tocophérol mais la plus absorbée et active biologiquement est l' α -tocophérol. La vitamine E, capable de franchir la barrière hémato-encéphalique grâce à sa liposolubilité, agit en interaction avec d'autres composés antioxydants, comme la vitamine C ou les caroténoïdes, pour capter des radicaux libres issus de la peroxydation lipidique. De plus, la vitamine E module l'expression génique par interaction avec les récepteurs PPAR et NF κ B lié à la neuro-inflammation [341], et possède des propriétés neuro et vaso-protectrices contre la perte neuronale, la déposition de protéines A β , l'agrégation plaquettaire, les altérations de l'ADN et les dysfonctionnements mitochondriaux [342].

Enfin, les polyphénols sont un large ensemble de plus de 500 molécules organiques végétales aux fonctions diverses, caractérisées par la présence de groupes benzènes cycliques et regroupées en familles selon leur structure moléculaire : les acides phénoliques, les flavonoïdes, les lignanes, les stilbènes et autres. En plus de leurs capacités antioxydantes reconnues, les polyphénols ont un rôle dans différents processus neuro- et vaso-protecteurs sous-tendus par l'interaction avec des enzymes ou la modulation génique. Par exemple, les polyphénols sont protecteurs contre les toxines via l'interaction avec les cytochromes P450 de la détoxification ; influencent la neuro-inflammation par la modulation des facteurs de transcription Nrf2 (*Nuclear factor erythroid-2-related factor 2*) et NF κ B ; réduisent la formations des plaques A β avec les kinases PI3k (*Phosphoinositide 3-kinase*), Akt/PKB (*Akt/Protein Kinase B*) et MAP

(*Mitogen-Activated Protein kinase*) impliquées dans la phosphorylation et l'initialisation des cascades de signalisation modulant l'expression génique [343,344].

Sources alimentaires

À l'instar des caroténoïdes, les vitamines C et E et les polyphénols ne sont pas synthétisés par l'Homme et sont issus d'apports alimentaires, majoritairement végétaux : agrumes, fruits exotiques et rouges, et légumes comme le poivron pour la vitamine C, huiles végétales et oléagineux pour la vitamine E (**Tableau 3**, p63). Les deux familles de polyphénols les plus consommées, comptant pour près de 95% des apports totaux, sont les acides phénoliques, issus notamment du café, thé et vin rouge, et les flavonoïdes, apportés par la consommation de café, thé, vin rouge, chocolat, noix, fruits rouges / baies, légumes verts et agrumes [345].

De par leurs propriétés antioxydantes combinées à leurs implications dans les processus inflammatoires, d'accumulation des plaques A β ou dans la plasticité synaptique, les caroténoïdes, les vitamines C et E, et les polyphénols sont des nutriments d'intérêt pour la prévention du vieillissement cérébral physiologique ou pathologique caractérisé par un stress oxydant important. Historiquement, les vitamines C et E ont fait l'objet de nombreuses études sur leurs relations avec le déclin cognitif et le risque de démence, mais les études portant sur les marqueurs IRM du vieillissement cérébral restent très limitées. En revanche, l'intérêt des caroténoïdes et des polyphénols pour la santé cérébrale est plus récent, de sorte que très peu d'études épidémiologiques ont été menées sur ces composés, y compris pour les marqueurs cliniques.

1.4.1.2.3 Études épidémiologiques

Les études épidémiologiques sur l'association entre antioxydants alimentaires et déclin cognitif ou risque de démence présentent des résultats contradictoires. Ainsi, dans une méta-analyse de 2012 incluant sept études, une consommation plus importante en antioxydants était associée à un risque diminué de maladie d'Alzheimer, en particulier pour les vitamines C et E (avec un effet protecteur plus prononcé pour cette dernière), mais le β -carotène n'était pas associé au risque de la maladie [346]. Au contraire, une revue de la littérature de 2013 incluant 21 études (8 transversales et 13 longitudinales) a

montré une hétérogénéité des résultats et ne conclut donc pas à une association bénéfique entre apports alimentaires en antioxydants (vitamines C et E, flavonoïdes et caroténoïdes) et cognition, risque de démence ou de maladie d'Alzheimer [347]. Deux études longitudinales récentes ont mis en évidence des associations entre une consommation de polyphénols plus importante et un moindre risque de démence, sur 12 ans de suivi parmi 1.329 participants de la cohorte 3C [348], et une consommation de flavonoïdes et un moindre risque de déclin cognitif subjectif sur 2 à 4 ans de suivi, 20 ans plus tard, dans une analyse combinant 49.493 femmes de la *Nurses' Health Study* et 27.842 hommes de la *Health Professionals Follow-up Study* [349]. Les études avec pour exposition nutritionnelle les marqueurs plasmatiques sont moins nombreuses. Par exemple, aucune association n'était observée entre les biomarqueurs plasmatique des caroténoïdes et de la vitamine E et le déclin cognitif sur 4 ans parmi 858 femmes de la *Nursing Health Study* [350]. En revanche, une concentration sanguine plus faible en vitamine E a été associée à un risque de démence ou de troubles cognitifs plus important dans les cohortes *PAQUID* et *Cardiovascular Risk Factors, Aging, and Dementia* [351,352]. De même, une récente méta-analyse de 16 études, incluant 10.633 participants a montré que les concentrations plasmatiques en lutéine et zéaxanthine étaient diminuées chez les individus atteints de maladie d'Alzheimer comparés aux contrôles cognitivement sains mais que les concentrations en carotènes et β -cryptoxanthine ne différaient pas [353]. Dans une étude longitudinale, parmi les six principaux caroténoïdes, seule une concentration plasmatique en lutéine plus élevée était associée à un risque diminué de démence et de maladie d'Alzheimer sur 10 ans de suivi dans la cohorte 3C (n = 1.092) [354]. Une autre étude a mis en évidence une association entre β -carotène sérique et déclin cognitif sur 7 ans, uniquement chez les porteurs de l'*APOE* ϵ 4 [355].

Les études sur la relation entre l'exposition nutritionnelle aux antioxydants et les marqueurs IRM du vieillissement cérébral sont présentées dans le **Tableau 7**. Les études observationnelles investiguant la structure et la santé cérébrale sont limitées, toutes transversales : neuf études sur la macrostructure, deux sur la microstructure et sept sur les lésions vasculaires (dont six sur les hypersignaux de la substance blanche et une sur les infarctus cérébraux). Sept essais cliniques randomisés proposant une supplémentation en vitamine E, polyphénols ou caroténoïdes sont présentés. Dans l'ensemble, les études ont rapporté des résultats contradictoires.

Antioxydants et structure cérébrale

Pour les études sur la macrostructure, seules deux des quatre études évaluant l'exposition aux caroténoïdes ont rapporté des associations avec le volume du parahippocampe ou l'épaisseur corticale dans les régions temporales et frontales [285,288,356,357]. De même, une concentration plasmatique en vitamine C plus élevée était associée à un volume de matière grise plus élevé dans une étude mais sa consommation n'était pas associée à l'épaisseur corticale dans une autre [285,358]. Pour la vitamine E, seule une des deux études a mis en évidence des associations avec les volumes cérébraux [356,359]. Dans la seule étude transversale s'intéressant à l'apport alimentaire en polyphénols (n = 2.086), une consommation plus importante en flavonoïdes était associée à un volume cérébral plus élevé et un moindre volume des hypersignaux de la substance blanche mais pas au volume de l'hippocampe [360]. Enfin, un profil de nutriments combinant les consommations de β -carotène, vitamines C, E et B9, et fibres était associé au volume cérébral total (matière grise + matière blanche) mais un profil comparable (six caroténoïdes, vitamines A et C, et fibres) n'était pas associé au volume de matière grise dans les régions vulnérables de la maladie d'Alzheimer [361,362].

Parmi les deux études d'observation évaluant l'intégrité de la substance blanche, une concentration sérique en lutéine + zéaxanthine plus élevée était associée à une microstructure préservée dans le faisceau cingulaire, tandis qu'aucune association n'était identifiée pour l'adhérence à un profil nutritionnel antioxydant combinant les apports alimentaires en caroténoïdes, vitamines A et C [307,363].

Dans une série de trois petits essais cliniques randomisés (n \leq 60 ; durée, 26 semaines), le groupe de *Witte et al.* en Allemagne n'a pas mis en évidence d'effet d'une supplémentation en polyphénols (stilbène resvératrol et flavonoïde quercétine) sur le volume ou la microstructure de l'hippocampe [364–366]. Ce résultat a été retrouvé dans autre essai (n = 119 ; durée, 52 semaine) qui a par ailleurs montré une association entre supplémentation en resvératrol et une atrophie cérébrale globale plus importante (et un moindre déclin des taux d'A β ₄₀ dans le plasma et le liquide cérébrospinal) [367]. Dans trois autres essais, une supplémentation en vitamine E n'avait pas d'effet sur l'atrophie cérébrale (n = 131 ; durée, 3 ans [368]) mais était associée à une progression plus lente des hypersignaux de la substance blanche chez des participants présentant des facteurs de risque cardiovasculaires (n = 121 ; durée, 2 ans [369]), tandis qu'une supplémentation en xanthophylles n'était pas associée aux volumes, à la microstructure ou aux hypersignaux de la substance blanche à l'IRM (n = 47 ; durée, 1 ans [370]).

Au total, cette revue de la littérature sur l'association entre composés antioxydants et structure cérébrale révèle la nécessité de disposer d'études longitudinales pour éclairer les résultats contradictoires mis en avant par les quelques études transversales (sur des effectifs modestes).

Antioxydants et lésions vasculaires

Les études portant sur les lésions vasculaires, toutes transversales, ont, elles aussi, mis en avant des résultats divergents (**Tableau 7**). Par exemple, une prévalence plus élevée des hypersignaux de la substance blanche était observée pour des concentrations sériques plus élevées en lycopène uniquement dans une étude [371] ; ou plus élevées en β -cryptoxanthine et plus faibles en caroténoïdes totaux et zéaxanthine dans une autre [372] ; et aucune association n'était observée dans d'autres [288,373]. Une étude s'est intéressée au potentiel de piégeage des radicaux libres issus de la peroxydation dans le plasma, combinant acide urique, protéines thiol, α -tocophérol et vitamine C, et a montré une association entre un potentiel de piégeage plus important et un volume des infarctus plus faible [374].

Antioxydants et lésions typiques de la maladie d'Alzheimer

En plus de leurs propriétés antioxydantes, certains composés ont également la capacité de limiter l'agrégation des protéines A β . Ainsi, quatre études transversales, présentées en **Tableau 8**, ont étudié l'association entre consommation de β -carotène, vitamines A, C et E et la charge A β à la TEP. Seule la plus grande de ces études (n = 278 vs n \leq 52) a mis en évidence une association entre des consommations de β -carotène et de vitamine A plus élevées et une charge A β plus faible dans les régions vulnérables de la maladie d'Alzheimer [217].

Antioxydants et fonctionnement cérébral

Les associations entre les antioxydants et le fonctionnement cérébral ont principalement été étudiées dans de petits essais de supplémentation en polyphénol ou en caroténoïdes (n \leq 60). Par exemple, dans deux des essais cliniques randomisés du groupe

de *Witte et al.* qui ne mettaient pas en évidence d'effet sur la structure cérébrale, la supplémentation en polyphénols était associée à une augmentation de la connectivité fonctionnelle entre l'hippocampe et les lobes frontaux, pariétaux et occipitaux à l'IRMf au repos [364,365]; cet effet n'était pas retrouvé dans le troisième [366]. Des suppléments en flavonoïdes ont également été associés à des augmentations du flux sanguin [375,376] ou à des augmentations de l'activation dans des régions spécifiquement liées à des tâches cognitives en IRMf d'activation [377–380]. Si la plupart des études sur les polyphénols semble aller dans le même sens, les résultats semblent plus difficiles à interpréter pour les caroténoïdes. En effet, quelques petites études ($n \leq 51$) ont été menées par le groupe de *Lindbergh et al.* au sein de l'Université de Géorgie aux États-Unis, et montrent qu'une concentration sérique en lutéine + zéaxanthine plus élevée est associée à une activation plus faible à l'IRMf d'activation en analyse transversale [381,382], mais qu'une supplémentation de 12 mois en lutéine + zéaxanthine est associée à une augmentation de l'activation cérébrale en IRMf d'activation et à une augmentation de la connectivité fonctionnelle entre le réseau de mode par défaut et les autres réseaux fonctionnels à l'IRMf de repos [383,384].

Dans le contexte d'un cerveau vieillissant soumis à un stress oxydant important et à divers processus neuro-toxiques, les molécules antioxydantes apparaissent comme des composés de choix pour la prévention du vieillissement cognitif. Les études évaluant l'association entre caroténoïdes, vitamines C ou E, ou polyphénols et risque de déclin cognitif ou de démence rapportent des résultats contradictoires. De même, les études investiguant le vieillissement cérébral à l'aide de biomarqueurs en neuro-imagerie n'ont pas toutes mis en évidence des associations entre antioxydant et structure ou santé cérébrale. À noter toutefois, que l'effet protecteur d'une supplémentation en polyphénols sur le fonctionnement cérébral à l'IRMf semble être retrouvé dans toutes les études, ou presque.

La principale limite observée pour les études en neuro-imagerie est l'absence d'étude longitudinale permettant d'étudier la relation entre les composés antioxydant et l'évolution au long cours de la structure cérébrale. Par ailleurs, à l'instar des études sur les AGPI n-3, les lésions vasculaires ont été étudiées uniquement via les hypersignaux de la substance blanche, ne permettant pas d'appréhender le processus cérébrovasculaire dans son ensemble.

Tableau 7. Études épidémiologiques sur l'association entre nutriments antioxydants et biomarqueurs du vieillissement cérébral à l'IRM, classées par année de publication.

Étude (auteur, année, pays, étude)	Participants (N, population, âge)	Durée de suivi	Exposition nutritionnelle	Évènement d'intérêt	Résultats
Études transversales					
Schmidt et al. ; 1996 ; Autriche ; Autrian Stroke Prevention Study [371]	N = 355 (cognitivement sains) Age, 45-75		α-carotène, β-carotène, β-cryptoxanthine, lycopène, zéaxanthine, canthaxanthin (sérum) Vitamine A (sérum) Vitamine E : tocophérols (α-, γ-) (sérum) Vitamine C (sérum)	HSB (sévérité)	- Concentration sérique en lycopène plus faible (Q1-2 vs Q4) associée à une prévalence plus élevée des HSB sévères - Concentration sérique en α-tocophérol plus faible (Q1-3 vs Q4) associée à une prévalence plus élevée des HSB sévères - Pas d'association pour les autres caroténoïdes, les vitamines A et C ou le γ-tocophérol
Snowdon et al. ; 2000 ; États-Unis ; Nun Study [356]	N = 30 Age, 78-101		α-carotène, β-carotène, β-cryptoxanthine, lycopène, lutéine, zéaxanthine (sérum) α-tocophérol (vitamine E) (sérum)	Atrophie (évaluation visuelle à l'autopsie) - lobes frontal, temporal et pariétal	- Pas d'association significative
Leinonen et al. ; 2000 ; Finlande [374]	N = 22 (post infarctus cérébral) Age, 25-75		Potentiel de piégeage des radicaux peroxylys combinant acide urique, protéines thiol, α- tocophérol et vitamine C (plasma et dans liquide cérébrospinal)	Infarctus cérébraux (volume)	- Potentiel de piégeage des radicaux peroxylys plasmatique plus élevée associée à un volume des infarctus cérébraux plus faible - Pas d'association pour les composantes individuellement
den Heijer et al. ; 2001 ; Pays-Bas ; Rotterdam Study [372]	N = 203 (non-déments) Age, 60-90		α-carotène, β-carotène, β-cryptoxanthine, lycopène, lutéine, zéaxanthine, caroténoïdes totaux (sérum)	HSB (sévérité) - périventriculaires - profonds	- Concentrations sériques en caroténoïdes totaux et en zéaxanthine plus élevées (continues) associées à une prévalence plus faible des HSB périventriculaires sévères - Concentration sérique en β-cryptoxanthine plus élevée (continue) associée à une prévalence plus élevée des HSB profonds sévères
Whalley et al. ; 2003 ; Royaume- Unis [358]	N = 82 (non-déments) Age, 77-79		Vitamine C (plasma)	Volume - MG totale - SB totale - liquide cérébrospinal total	- Concentration plasmatique en vitamine C plus élevée (continue) associée à un volume de MG totale plus élevé

Étude (auteur, année, pays, étude)	Participants (N, population, âge)	Durée de suivi	Exposition nutritionnelle	Évènement d'intérêt	Résultats
Bowman et al. ; 2012 ; États-Unis ; Oregon Brain Aging Study [288]	N = 42 (non-déments) Age, ≥65		Profils de nutriments issus d'une ACP sur 30 nutriments plasmatiques (1) α-carotène, β-carotène, β-cryptoxanthine, lycopène, lutéine, zéaxanthine (2) lutéine et zéaxanthine, cholestérol	Volume - cérébral total HSB (volume)	- Pas d'association significative
Mangialasche et al. ; 2013 ; Europe ; AddNeuroMed project [359]	N = 253 (cognitivement sains, MCI ou MA) Age, ≥65		Tocophérols (α, β, γ, δ), tocotriénols (α, β, γ, δ), α-tocophérylquinone, 5-NO ₂ -γ-tocophérol (plasma)	Volume - pôle temporal - gyri temporaux supérieur, moyen et inférieur - cortex entorhinal - hippocampe - amygdale - supramarginal - fusiforme - ventricules	- Concentrations plasmatiques en γ-tocophérol, γ- et α-tocotriénols plus élevées associées à des volumes plus élevés dans toutes les régions étudiées (sauf pôle temporal pour α-tocotriénol), et un volume ventriculaire plus faible - Concentration plasmatique en α-tocophérol plus élevée associée à des volumes plus élevés dans le cortex entorhinal, l'hippocampe et le fusiforme - Concentration plasmatique en β-tocotriénol plus élevée associée à un volume du fusiforme plus élevé - Concentration plasmatique en δ-tocotriénol plus élevée associée à un volume du cortex entorhinal plus élevé, et à un volume ventriculaire plus faible - Ratio α-tocophérylquinone/α-tocophérol plus élevé associé à des volumes plus faibles dans le cortex entorhinal, l'hippocampe, l'amygdale, les gyri et le pôle temporaux, et à un volume ventriculaire plus élevé - Ratio 5-NO ₂ -γ-tocophérol/γ-tocophérol plus élevé associé à des volumes plus faibles (sauf les ventricules)
Ohshima et al. ; 2013 ; Japon [373]	N = 469 Age, 44-80		α-carotène, β-carotène, β-cryptoxanthine, lycopène, lutéine, zéaxanthine (sérum) Vitamine E : tocophérols (α-, β-, γ- et δ-) (sérum) Vitamine C (sérum)	HSB (sévérité) - profonds	- Pas d'association pour les caroténoïdes ou β-tocophérol - Concentration sérique en α-tocophérol élevée ou faible (terciles 1 et 3 vs tercile 2) associée à une prévalence plus élevée des HSB profonds sévères - Concentration sérique en γ-tocophérol plus faible (tercile 1 vs tercile 2) associée à une prévalence plus élevée des HSB profonds sévères, particulièrement chez les hommes - Concentration sérique en δ-tocophérol plus faible (tercile 1 vs tercile 2) associée à une prévalence plus élevée des HSB profonds sévères, chez les femmes seulement - Concentration sérique en vitamine C plus faible (tercile 1 vs tercile 2) associée à une prévalence plus élevée des HSB profonds sévères, chez les hommes seulement

Étude (auteur, année, pays, étude)	Participants (N, population, âge)	Durée de suivi	Exposition nutritionnelle	Évènement d'intérêt	Résultats
Devore et al. ; 2013 ; Pays-Bas ; Rotterdam Study [385]	N = 462 (non-déments) Age, ≥55	5 ans entre le FFQ et l'IRM	Score "Ferric-reducing antioxydant power" (FRAP) (par FFQ)	Volume - cérébral total - MG totale - SB totale - hippocampe HSB	- Score FRAP plus élevé (tercile 3 vs tercile 1) associé à un volume cérébral total plus élevé - Pas d'association avec les HSB
Berti et al. ; 2015 ; États-Unis [361]	N = 52 (cognitivement sains) Age, 25-72		Profils de nutriments issus d'une ACP sur les consommations de 35 nutriments (par FFQ) (1) caroténoïdes (α-carotène, β-carotène, β-cryptoxanthine, lycopène, lutéine, zéaxanthine), vitamine A, vitamine C, fibres (2) AGPI n-3, AGPI n-6, AGM, vitamine E, cuivre	Volume - MG, analyse voxel-à-voxel à partir d'un masque prédéfini sur les régions vulnérables de la MA	- Pas d'association significative
Zamroziewicz et al. ; 2016 ; États-Unis ; Carle Foundation Hospital cohort [357]	N = 76 (non-déments) Age, 65-75		Lutéine (sérum)	Volume - régions du cortex temporal	- Concentration sérique en lutéine (continue) associée à un volume de MG plus élevé dans le parahippocampe droit
Gu et al. ; 2016 ; États-Unis ; Washington Heights-Inwood Columbia Aging Project [307]	N = 239 Age, ≥65	5,1 ans en moyenne entre le FFQ et l'IRM	Profils de nutriments issus d'une ACP sur les consommations de 24 nutriments (par FFQ) (1) caroténoïdes (β-carotène, β-cryptoxanthine, lycopène, lutéine), vitamines A et C (2) AGPI n-3 et n-6, vitamine E	Microstructure - fraction d'anisotropie moyenne	- Pas d'association pour le profil 1 (antioxydants) - Score pour le profil 2 (AGPI n-3, AGPI n-6, vitamine E) plus élevé (continu) associé à une fraction d'anisotropie moyenne plus élevée (meilleure intégrité de la SB)
Staubo et al. ; 2017 ; États-Unis ; Mayo Clinic Study of Aging [285]	N = 672 (cognitivement sains) Age, 70-89		β-carotène (consommation par FFQ) Vitamine C (consommation par FFQ)	Épaisseur corticale : - lobes frontal, occipital, pariétal et temporal - signature de la MA (cortex entorhinal, cortex temporal inférieur et moyen, fusiforme) - régions d'intérêt	- Consommation de β-carotène plus élevée (continue) associée à des épaisseurs corticales plus élevées dans le lobe temporal et la région préfrontale dorso-latérale - Pas d'association significative pour la consommation de vitamine C

Étude (auteur, année, pays, étude)	Participants (N, population, âge)	Durée de suivi	Exposition nutritionnelle	Évènement d'intérêt	Résultats
Mewborn et al. ; 2018 ; États-Unis [363]	N = 54 (non-déments) Age, 64-86		Lutéine + zéaxanthine (sérum)	Microstructure - fraction d'anisotropie, diffusivités moyenne, radiale et axiale (moyennes, dans faisceaux du genou du corps calleux, le fornix et le cingulaire antérieur, et analyse voxel-à-voxel)	- Concentration sérique en lutéine + zéaxanthine plus élevée (continue) associée à une meilleure intégrité de la SB (fraction d'anisotropie plus élevée et diffusivité radiale plus faible) dans le faisceau cingulaire
Prinelli et al ; 2019 ; Suède ; Swedish National study on Aging and Care-Kungsholmen [362]	N = 417 (non-déments) Age, ≥60		Profils de nutriments issus d'une ACP sur les consommations de 21 nutriments (par FFQ) (1) β-carotène, vitamine C, vitamine E, vitamine B9, fibres (2) vitamine E, AGM, acides α-linolénique et α-linolénique	Volume - cérébral total HSB (volume)	- Score pour le profil 1 (antioxydants + fibres) plus élevé (terciles 2 vs tercile 1) associé à un volume cérébral total plus élevé et à un volume des HSB plus faible - Score pour le profil 2 (AGPI + AGM + vitamine E) plus élevé (terciles 2-3 vs tercile 1) associé à un volume cérébral total plus élevé, mais pas aux HSB
Shishtar et al. ; 2020 ; États-Unis ; Framingham Offspring Study [360]	N = 2086 Age, 61 (moyenne)	10 ans entre le FFQ et l'IRM	Flavonols, flavones, flavanones, flavanols, anthocyanines, polymères des flavonoïdes, flavonoïdes totaux (consommation par FFQ, moyenne de 3 FFQ sur 10 ans)	Volume - cérébral total - hippocampe HSB (volume)	- Consommations de flavonoïdes totaux et anthocyanines plus élevées (Q4 vs Q1) associées à un volume cérébral total plus élevé - Pas d'association avec le volume hippocampique - Consommations de flavanols et polymères des flavonoïdes plus élevées (Q4 vs Q1) associées à un volume des HSB plus faible
Essais cliniques randomisés					
Jack et al. ; 2008 ; Amérique du Nord ; Alzheimer's Disease Cooperative Study group MCI Donepezil/Vitamin E trial [368]	N = 131 (troubles de la mémoire, MCI amnésique) Age, 55-90	36 mois	Supplémentation en vitamine E vs supplémentation en Donepezil (inhibiteur d'acétylcholinestérase) vs placebo	Volume (atrophie) - cérébral total - hippocampe - cortex entorhinal - ventricules	- Pas d'association significative
Gopalan et al. ; 2014 ; Malaisie [369]	N = 121 (facteurs de risque cardiovasculaires) Age, ≥35	24 mois	Supplémentation en vitamine E (tocotrinéols 4000 mg/j) vs placebo	HSB	- Supplémentation en vitamine E associée à une progression plus lente des HSB

Étude (auteur, année, pays, étude)	Participants (N, population, âge)	Durée de suivi	Exposition nutritionnelle	Évènement d'intérêt	Résultats
Witte et al. ; 2014 ; Allemagne [364]	N = 46 (cognitivement sains en surpoids) Age, 50-75	26 semaines	Supplémentation en polyphénols dérivés des plantes (200 mg/j de resvératrol et 320 mg/j de quercétine) vs placebo	Volume - cérébral total - hippocampe Microstructure - diffusivité moyenne dans l'hippocampe	- Pas d'association significative
Köbe et al. ; 2017 ; Allemagne [365]	N = 30 (MCI) Age, 50-80	26 semaines	Supplémentation en polyphénols dérivés des plantes (200 mg/j de resvératrol et 320 mg/j de quercétine) vs placebo	Volume - cérébral total - hippocampe Microstructure - diffusivité moyenne dans l'hippocampe	- Pas d'association significative
Huhn et al. ; 2018 ; Allemagne [366]	N = 60 (cognitivement sains) Age, 60-78	26 semaines	Supplémentation en polyphénols dérivés des plantes (200 mg/j de resvératrol et 320 mg/j de quercétine) vs placebo	Volume - sous-champs de l'hippocampe (CA1, CA2/3, CA4, gyrus denté, pré-subiculum, subiculum) Microstructure - diffusivité moyenne dans sous-champs de l'hippocampe	- Pas d'association significative
Turner et al. ; 2015 ; États-Unis [367]	N = 119 (MA) Age, ≥50	52 semaines	Supplémentation en resvératrol (de 500 mg/j à 2000 mg/j avec augmentation progressive au cours de l'essai) vs placebo	Volume - cérébral total - hippocampe - cortex entorhinal - ventricules	- Supplémentation en resvératrol associée à une atrophie cérébrale plus importante (perte de volume cérébral total plus importante et une augmentations du volume ventriculaire)

Étude (auteur, année, pays, étude)	Participants (N, population, âge)	Durée de suivi	Exposition nutritionnelle	Évènement d'intérêt	Résultats
Mewborn et al. ; 2019 ; États-Unis [370]	N = 47 (non-déments) Age, 65-87	12 mois	Supplémentation en lutéine (10 mg/j) et zéaxanthine (2 mg/j) vs placebo	Volume - MG totale - SB totale - cortex préfrontal - cortex orbitofrontal - cortex cingulaire antérieur - lobe temporal médian - hippocampe - ventricules Microstructure - fraction d'anisotropie, diffusivités moyenne, radiale et axiale (moyennes et dans faisceaux du genou du corps calleux, le fornix et le cingulaire antérieur) HSB (volume)	- Pas d'association significative - En analyse exploratoire, les participants supplémentés montrant une augmentation de la concentration des xanthophylles dans la rétine (Macular pigment optical density), jugés comme « répondants » à la supplémentation, avaient une moindre atrophie cérébrale totale et dans le cortex préfrontal que les « non-répondants »

Abréviations : ACP, Analyse en Composantes Principales ; AGPI, Acides Gras Polyinsaturés ; AGM, Acides Gras Monoinsaturés ; FFQ, *Food Frequency Questionnaire* ; HSB, Hypersignaux de la Substance Blanche ; IRM, Imagerie par Résonance Magnétique ; MA, Maladie d'Alzheimer ; MCI, *Mild Cognitive Impairment* ; MG, Matière Grise ; SB, Substance Blanche.

Tableau 8. Études épidémiologiques sur l'association entre nutriment antioxydants et lésions cérébrales typiques de la maladie d'Alzheimer à la TEP dans le vieillissement, classées par année de publication.

Étude (auteur, année, pays, étude)	Participants (N, population, âge)	Durée de suivi	Exposition nutritionnelle	Évènement d'intérêt	Résultats
Études transversales					
Mosconi et al. ; 2014 ; États-Unis [320]	N = 49 (cognitivement sains) Age, 25-72		β-carotène, vitamines C et E (consommation par FFQ)	Charge Aβ (TEP-PiB) - régions vulnérables MA (lobes frontal médian, pariétal inférieur et temporal latéral, préfrontal, cortex cingulaire postérieur)	- Pas d'association significative
Berti et al. ; 2015 ; États-Unis [361]	N = 52 (cognitivement sains) Age, 25-72		Profils de nutriment issus d'une ACP sur les consommations de 35 nutriment (par FFQ) (1) caroténoïdes (α-carotène, β-carotène, β-cryptoxanthine, lycopène, lutéine, zéaxanthine), vitamine A, vitamine C, fibres (2) AGPI n-3, AGPI n-6, AGM, vitamine E, cuivre	Charge Aβ (TEP-PiB) - régions vulnérables MA (lobes frontal médian, pariétal inférieur et temporal latéral, préfrontal, cortex cingulaire postérieur)	- Pas d'association significative
Lee et al. ; 2018 ; Corée [386]	N = 49 (troubles subjectifs de la mémoire ou MCI) Age, 50-90		β-carotène, vitamines A, C et E (consommation par FFQ)	Charge Aβ (TEP- ¹⁸ F-florbetapir) - régions vulnérables MA (lobes frontal, pariétal et temporal, cortex cingulaire postérieur et antérieur) - cervelet	- Pas s'association significative
Vassilaki et al. ; 2018 ; États-Unis ; Mayo Clinic Study of Aging [217]	N = 278 (cognitivement sains) Age, 70-89	3,5 ans entre le FFQ et la TEP	β-carotène, vitamines A, C et E (consommation par FFQ)	Charge Aβ (TEP-PiB) - moyenne dans régions vulnérables MA (lobes préfrontal, orbito-frontal, pariétal et temporal, cortex antérieur, cortex cingulaire postérieur)	- Consommations de β-carotène et de vitamine A plus élevées (continues) associées à une charge en Aβ plus faible dans la moyenne des régions vulnérables - Pas d'association pour les consommations de vitamines C et E

Étude (auteur, année, pays, étude)	Participants (N, population, âge)	Durée de suivi	Exposition nutritionnelle	Évènement d'intérêt	Résultats
Essai clinique randomisé					
Turner et al. ; 2015 ; États-Unis [367]	N = 119 (MA) Age, ≥50	52 semaines	Supplémentation en resvératrol (de 500 mg/j à 2000 mg/j avec augmentation progressive au cours de l'essai) vs placebo	Protéines Aβ (dosage dans plasma et LCR) - Aβ ₄₀ - Aβ ₄₂ Protéines Tau (dosage LCR) - Tau phosphorylé (pTau ₁₈₁) - Tau total	- Supplémentation en resvératrol associée à un moindre déclin des taux d'Aβ ₄₀ dans le plasma et le LCR

Abréviations : Aβ, Amyloïde-β, ACP, Analyse en Composantes Principales ; AGPI, Acides Gras Polyinsaturés ; AGM, Acides Gras Monoinsaturés ; FFQ, *Food Frequency Questionnaire* ; LCR, Liquide Céphalo-rachidien (ou liquide cérébrospinal) ; MA, Maladie d'Alzheimer ; MCI, *Mild Cognitive Impairment* ; PiB, Pittsburg Compound B ; TEP, Tomographie par Émission de Positons.

1.4.1.3 Les autres vitamines (B et D)

La vitamine D est le composé nutritionnel le plus étudié dans le domaine médical, et les vitamines B, dont les folates (vitamine B9, deuxième nutriment en termes de nombre d'études à égalité avec les AGPI n-3), est le groupe de nutriments le plus étudié dans le contexte du vieillissement cérébral [232].

1.4.1.3.1 Structures et mécanismes biologiques

Vitamines B

Les vitamines B sont un groupe de huit vitamines hydrosolubles de structure et fonctions diverses, dont les vitamines B6 (pyridoxine), B9 (folates) et B12 (cobalamine) sont les plus étudiées pour leur rôle dans le développement et le fonctionnement cérébral. L'intérêt de ces vitamines B pour la prévention du vieillissement cérébral est principalement lié à leur capacité à diminuer les taux d'homocystéine, alors que l'hyperhomocystéinémie est établie comme un facteur de risque majeur des maladies cardiovasculaires et de la démence [387,388]. Les mécanismes sous-tendant la relation entre homocystéine et vieillissement cognitif incluent des processus vasculaires et neurotoxiques associés à une prévalence plus élevée des lésions vasculaires cérébrales (hypersignaux de la substance blanche et infarctus) et à des volumes cérébraux réduits, (notamment au niveau de l'hippocampe) [389–392]. Au-delà de la régulation de l'hyperhomocystéinémie, les vitamines B, et particulièrement la vitamine B9, sont directement impliquées dans des processus biologiques indispensables au fonctionnement cérébral. Ainsi, via le cycle des folates et la synthèse de la S-Adénosyl-Méthionine, un intermédiaire majeur des processus de méthylation, les vitamines B sont nécessaires au maintien de la structure des membranes cellulaires (méthylation des phospholipides), à la transmission synaptique (méthylation des neurotransmetteurs, tels que la sérotonine, la dopamine et la noradrénaline), ou encore à la régulation épigénétique (méthylation de l'ADN) [393]. De plus, la forme active de la vitamine B9, le tétrahydrophosphate, joue un rôle dans la réplication de l'ADN indispensable à la neurogenèse hippocampique [394].

Vitamine D

La vitamine D est une vitamine liposoluble dérivée des stérols et présente sous deux formes à activités biologiques équivalentes dans l'organisme : D2 (ergocalciférol)

produite par les végétaux et D3 (cholécalférol) d'origine animale. Ces deux formes sont converties en 25-hydroxy-ergocalciférol et 25-hydroxy-cholécalférol, deux 25-hydroxyvitamine D (25(OH)D) à l'origine de la forme hormonale active de la vitamine D : le 1,25-dihydroxyvitamine D (1,25(OH)2D). Au sein des tissus, les métabolites actifs de la vitamine D se lient à un récepteur hormonal spécifique pour former un complexe hormone-récepteur qui module de nombreux facteurs de transcription.

La vitamine D est principalement reconnue pour son rôle dans l'absorption et la fixation du calcium et du phosphore dans les os mais elle possède également des propriétés neuro-protectrices potentiellement importantes pour le vieillissement cérébral [395,396]. En effet, les récepteurs à vitamine D sont présents dans de nombreuses régions cérébrales dont celles impliquées dans les processus d'apprentissage et de mémoire comme l'hippocampe. La vitamine D joue ainsi un rôle important dans la régulation de l'influx nerveux et la plasticité synaptique via la modulation de l'expression génique de plusieurs neurotransmetteurs, tel que l'acétylcholine, et le maintien de l'homéostasie du calcium nécessaire à la transmission synaptique, notamment au niveau de l'hippocampe [396]. Elle est également impliquée dans les processus de survie neuronale par la régulation de certains facteurs neuro-trophiques, et module la réponse immunitaire et inflammatoire en réponse au stress oxydant par le contrôle de l'expression des cytokines anti- et pro-inflammatoires [396]. Enfin, les propriétés neuro-protectrices de la vitamine D incluent une réduction des dépôts A β et de leur neuro-toxicité via la régulation de la phagocytose microgliale, de la dégradation enzymatique, de la clairance des protéines A β [396].

Sources des vitamines B et D

Les sources alimentaires des vitamines B sont très variées et dépendent du composé considéré, si bien qu'une alimentation équilibrée est nécessaire pour satisfaire l'ensemble des besoins (**Tableau 3**, p63). La vitamine B6 provient ainsi principalement des légumes, des oléagineux et des céréales complètes. La vitamine B9 est apportée par les légumes verts, les légumineuses et les farines supplémentées en acide folique dans de nombreux pays (Amérique dont États-Unis, Australie, etc., depuis les années 90) pour prévenir les anomalies de formation du tube neural liées à une carence en vitamine B9 pendant la grossesse [397,398]. La vitamine B12 est, elle, exclusivement d'origine animale : produits laitiers, poisson et viande.

Les principales sources alimentaires de la vitamine D sont les poissons gras, notamment l'huile de foie de morue (vitamine D3), et les produits laitiers enrichis

(vitamine D2) (**Tableau 3**, p63). Toutefois, celles-ci ne représentent que à 20% des apports, la source majeure de la vitamine D étant la synthèse endogène cutanée sous l'influence directe des rayons ultraviolets B du soleil. En France, la recommandation d'un apport en vitamine D de 15 µg/j, fixée en supposant une biosynthèse nulle, est jugée inatteignable considérant l'offre alimentaire et les habitudes de consommation. En effet, avec un apport alimentaire moyen estimé à 3,1 µg/j dans la population adulte française [399], une exposition au soleil de 15 à 20 minutes par jour est conseillée pour assurer un apport journalier suffisant en vitamine D (**Tableau 3**, p63). Par ailleurs, la déficience en vitamine D est commune dans tous les pays du monde, en particulier chez les personnes âgées, avec 35% des adultes français de plus de 18 ans (étude Esteban 2015 [400]) et 80% des plus de 65 ans (cohorte française des 3-Cités [401]) qui présenteraient une insuffisance en vitamine D définie par une concentration sanguine en 25(OH)D inférieure à 50 nmol/L (20 ng/mL) selon les seuils de l'OMS et de l'Institut de Médecine Américain (inférieure à 30 nmol/L ou 12 ng/mL pour une carence) [402–404]. Ces seuils de référence ont initialement été établis pour la santé osseuse, de sorte qu'ils sont parfois débattus dans un contexte de santé cognitive. Ainsi, une concentration sanguine en 25(OH)D inférieure à 25 nmol/L (10 ng/mL) a été suggérée pour son association avec un risque plus important de troubles cognitifs et est parfois utilisée pour définir une carence dans les études sur le vieillissement cérébral [401,405].

Au-delà de leurs rôles bien documentés pour la santé générale, les vitamines B, particulièrement B6, B9 et B12, et la vitamine D possèdent des propriétés neuroprotectrices intéressantes dans le cadre de la santé cérébrale : régulation des taux d'homocystéine (facteur de risque important de la démence) et implication dans les processus de méthylation pour les vitamines B ; plasticité synaptique et processus inflammatoires notamment pour la vitamine D. Ces vitamines ont ainsi été très étudiées en lien avec la cognition et le risque de démence, notamment via des biomarqueurs sanguins (les vitamines B ayant des sources alimentaires très variées et la vitamine D étant majoritairement issue de la synthèse endogène sous l'effet du soleil). Elles ont également été étudiées en lien avec des marqueurs en neuro-imagerie pour tenter de mieux comprendre les mécanismes sous-jacents.

1.4.1.3.2 Études épidémiologiques

Les études épidémiologiques d'observation sur l'association entre les vitamines B et le risque de démence ou de déclin cognitif ont rapporté des résultats contradictoires. Par exemple, dans une récente méta-analyse incluant 21 études (dont 8 transversales et 13 longitudinales), des concentrations sanguines plus élevées en vitamines B9 ou B12 (mais pas en vitamine B6) étaient associées à de meilleures performances cognitives dans les études transversales, mais pas au déclin cognitif ou au risque de démence dans les études longitudinales [406]. Dans les études portant sur les apports alimentaires en vitamines B, les associations les plus robustes étaient observées pour la vitamine B9 [407–413]. Il a été suggéré que ces résultats contradictoires pouvaient être en partie influencés par des différences dans les apports alimentaires de base en vitamine B en lien avec la politique de fortification des farines dans certains pays, dont les États-Unis d'où sont issues la majorité des études [414]. Les essais cliniques randomisés ont également rapportés des résultats contradictoires. Ainsi, une méta-analyse de 2021, incluant 21 essais chez 7.571 participants avec ou sans troubles cognitifs légers, a montré un effet bénéfique d'une supplémentation en vitamine B sur la cognition globale mais pas sur les domaines spécifiques comme la mémoire épisodique, les fonctions exécutives ou la vitesse de traitement [415]. À l'inverse, une précédente méta-analyse de 2019 incluait 10 essais cliniques portant sur 1.925 participants avec des troubles cognitifs et 21 essais avec 15.104 participants cognitivement sains et n'a pas mis en évidence d'effet d'une supplémentation en vitamine B sur l'évolution des performances cognitives, malgré une diminution observée des taux plasmatiques en homocystéine [416].

Les études d'observation sur la vitamine D tendent, quant à elles, à mettre en évidence une association entre une déficience vitaminique et un risque de démence plus important. Ainsi, une récente méta-analyse incluant 5 études longitudinales, notamment au sein des cohortes 3C, *Cardiovascular Health Study* et *Rotterdam Study* (n = 16.200 ; suivi de 5 à 20 ans), a montré que les participants présentant une carence (<25 nmol/L) ou une insuffisance (25-50 nmol/L) en vitamine D avaient un risque de démence ou de maladie d'Alzheimer plus élevé comparé à ceux ayant des taux suffisants (\geq 50 nmol/L). De plus, un gradient était observé entre la carence et l'insuffisance, avec des rapports des risques instantanés de démence de 1,33 (IC_{95%}, 1,15 – 1,54), et 1,14 (IC_{95%}, 1,02 – 1,25), respectivement [417]. Ces résultats étaient retrouvés dans d'autres méta-analyses [418], dont une observant une association significative avec les performances cognitives et le déclin cognitif dans l'analyse mutualisée de 26 études (n = 20.750), sans pour autant

trouver de bénéfice d'une supplémentation en vitamine D en combinant les résultats de trois essais cliniques randomisé (n = 314) [419].

Au tout début des années 2000, quelques études se sont intéressées à l'association entre les vitamines B et l'atrophie cérébrale ou les lésions vasculaires et sont certainement parmi les premières à investiguer les mécanismes sous-tendant les relations entre la nutrition et la cognition à partir de marqueurs en neuro-imagerie chez l'Homme [356]. Depuis lors, une trentaine d'études, majoritairement transversales, ont évalué la relation entre exposition nutritionnelle aux vitamines B et marqueurs IRM du vieillissement cérébral. Ainsi, le **Tableau 9** présente vingt-cinq études transversales, dont dix-huit s'intéressant aux volumes cérébraux, trois à la microstructure, et quinze comprenant les lésions vasculaires comme évènement d'intérêt principal ou secondaire. Cinq études longitudinales ont examiné l'atrophie cérébrale, dont deux examinant également les hypersignaux de la substance blanche. Enfin, deux études issues de l'essai clinique *VITACOG* proposent une évaluation de l'atrophie cérébrale.

Les études sur la relation entre vitamine D et marqueurs IRM du vieillissement cérébral sont plus récentes, incluant vingt-trois études transversales (dix-sept évaluant la macrostructure, quatre la connectivité structurelle et douze les lésions vasculaires) et trois études longitudinales (une sur l'amincissement cortical, une sur les hypersignaux et infarctus, et une s'intéressant aux deux) publiées entre 2010 et 2021 (**Tableau 10**).

Vitamines B et structure cérébrale

Quelques études transversales, pour la plupart de taille modeste (n <250, excepté une avec 672 participants [285]), ont mis en évidence des associations entre l'exposition nutritionnelle aux vitamines B, principalement la B9, et des structures cérébrales préservées, avec toutefois des résultats contradictoires quant à savoir quelle vitamine B montre le plus de bénéfices. Ainsi, parmi les six études évaluant à la fois les vitamines B9 et B12, et rapportant des associations entre des mesures sanguines en vitamines B plus élevées et volumes cérébraux plus élevés, quatre ont montré une association uniquement pour la vitamine B9 [356,358,420,421], une uniquement pour la vitamine B12 chez les porteurs du gène *APOEε4* [422], et une pour les deux [423]. Deux études ont considéré les apports alimentaires en vitamine B et ont identifié des associations pour les consommations en vitamines B1, B2, B9 et B12 [285], ou B6 et B12, mais pas B9 [424], avec les épaisseurs corticales ou volumes des régions temporales notamment. Au

contraire, certaines études, dont la plus grande étude portant sur 1.033 participants de la *Rotterdam Study* [425], n'ont observé aucune association significative [426–432].

De même, sur les cinq études longitudinales, une seule (n = 81) a mis en évidence une association entre une concentration plasmatique plus élevée en vitamine B9 et une moindre atrophie du lobe temporal médian sur 5 ans de suivi, mais n'a pas identifié d'association pour la vitamine B12 [433]. Dans deux autres études (n = 107 et n = 501), la vitamine B12 (ou son métabolite : holotranscobalamine), mais pas la B9, était associée à une moindre atrophie cérébrale globale sur 5 à 6 ans de suivi [434,435]. Enfin, les deux dernières études (n = 80 et n = 182 ; suivi, 1 à 6 ans) n'ont reporté aucune association [436,437].

L'essai clinique randomisé *VITACOG* proposait une supplémentation en vitamines B6, B9 et B12 sur 2 ans de suivi à des participants présentant des troubles cognitifs légers. Deux études sur environ 160 participants avec des données IRM ont mis en évidence un effet bénéfique de la supplémentation sur l'atrophie cérébrale globale (réduite de 30% par rapport au groupe placebo), et notamment dans les régions postérieures (incluant l'hippocampe, le parahippocampe, le cortex entorhinal, et le précunéus), chez les participants présentant une hyperhomocystéinémie à l'inclusion [438,439]. Par ailleurs, spécifiquement chez ces participants avec une concentration en homocystéine élevée, l'intervention permettait de réduire le déclin de la cognition globale, de la mémoire épisodique et de la mémoire sémantique [440].

Sur les trois études s'intéressant à la microstructure, deux ont exclusivement considéré la vitamine B12 et ont rapporté des associations entre des concentrations sériques plus élevées et une meilleure intégrité de la substance blanche dans la région de l'hippocampe [431,441]. Au contraire, aucune association significative n'a été identifiée entre la vitamine B12 dans le sérum et la microstructure dans la troisième étude, qui a, en revanche, mis en évidence une association bénéfique entre des concentrations plus élevées en vitamine B9 et une diffusivité moyenne plus faible dans le faisceau de la capsule interne [432].

Au total, les vitamines B sont parmi les nutriments les plus étudiés en lien avec la structure cérébrale mais, ici encore, le manque de données longitudinales est un frein à la compréhension des mécanismes à long terme qui permettrait de caractériser l'intérêt spécifique des vitamines B9 et B12, notamment.

Vitamine D et structure cérébrale

Dix-sept études transversales et deux études longitudinales se sont intéressées à l'association entre les concentrations sanguines en vitamine (une seule à évaluer les apports alimentaires [442]) et les volumes cérébraux (**Tableau 10**). Dans deux études transversales portant sur plus de 1.000 participants, au sein de la *Framingham Heart Study* (n = 1.139) [443] et de la *Rotterdam Study* (n = 2.716) [444], une carence ou une insuffisance en vitamine D a été associée à un volume hippocampique plus faible. Ces associations, spécifiques à l'hippocampe ou plus générales au niveau du cerveau total, ont été identifiées dans d'autres études de plus petite envergure [432,445–451], mais pas dans toutes [430,452–456]. L'étude sur les apports alimentaires en vitamine D a mis en évidence une association avec une épaisseur corticale plus importante dans le lobe temporal uniquement lorsque les suppléments alimentaires étaient considérés [442].

Une petite étude longitudinale (n = 92) a rapporté une association entre une concentration sanguine en vitamine D plus élevée et un moindre amincissement cortical sur 3,6 ans de suivi en moyenne (mais une mesure de la vitamine D en fin de suivi) [299]. En revanche, dans la *Cardiovascular Health Study* (n = 1.658), la vitamine D n'était pas associée à l'atrophie cérébrale sur 5 ans de suivi [457].

La microstructure a été étudiée dans quatre études transversales, dont trois ont mis en évidence une association entre une concentration sérique en vitamine D plus faible et une moins bonne intégrité de la substance blanche, dans divers faisceaux comme les faisceaux longitudinaux ou cingulaire, le corps calleux, ou la capsule interne [432,458] ou une moindre connectivité structurelle dans les réseaux centrés sur l'hippocampe [449]. Toutefois, ces associations n'ont pas été retrouvées dans la *Rotterdam Study* (n = 2.716) [444].

Vitamines B ou D et lésions vasculaires

L'association entre les concentrations sanguines en vitamines B et les lésions vasculaires ont été étudiées dans quinze études transversales (**Tableau 9**). Globalement, les études ont rapportées des résultats contradictoires pour les hypersignaux de la substance blanche, tandis qu'aucune association n'a été observée pour les infarctus cérébraux [356,426,459]. Plusieurs études ont mis en évidence des associations avec les hypersignaux pour la vitamine B9 [356,420,425,426], pour la vitamine B12 [430,459], ou

encore la vitamine B6 [460,461], avec pour certaines une absence d'association pour les autres vitamines B évaluées conjointement [356,420,430,461]. De même, aucune association n'a été identifiée avec les lésions vasculaires dans six études transversales évaluant les vitamines B9 et/ou B12 [373,427,429,462–464] ou dans les deux études longitudinales ayant investigué la relation entre les concentrations plasmatiques en vitamines B9 et B12 et les hypersignaux de la substance blanche, sur 5 ou 6 ans de suivi [433,435].

Le **Tableau 10** présente douze études transversales et deux études longitudinales évaluant l'association entre les concentrations sériques en vitamines D et les lésions vasculaires. Sept de ces études transversales ont mis en évidence des associations protectrices, notamment avec une moindre sévérité des hypersignaux de la substance blanche [452,454–456,464–466]. Toutefois, ces associations, avec les hypersignaux ou les infarctus cérébraux, n'ont pas été identifiées dans d'autres études [430,458,467], dont les deux plus grandes au sein de la *Framingham Heart Study* (n = 1.139) [443] et de la *Rotterdam Study* (n = 2.716) [444]. De plus, ces associations n'ont pas non plus été retrouvées dans les deux études longitudinales, incluant 888 participants de la *Atherosclerosis Risk in Communities Brain MRI Study* avec 10 ans de suivi [468] et 1.658 participants de la *Cardiovascular Health Study* sur 5 ans de suivi [457].

Vitamines B ou D et lésions typiques de la maladie d'Alzheimer

Très peu d'études se sont intéressées à l'association entre les vitamines B ou D et les lésions caractéristiques de la maladie d'Alzheimer. Huit études transversales sont présentées dans le **Tableau 11**. Deux études mesurant les vitamines B dans le sang n'ont pas rapporté d'association avec les dégénérescences neurofibrillaires à l'autopsie [356] ou la charge en protéines A β à la TEP [469]. Deux études ont évalué la vitamine D plasmatique : une concentration en vitamine D plus élevée était associée à un taux de protéines A β_{42} , mais pas Tau, plus élevé dans le liquide cébrospinal dans l'une [447], mais pas à la charge A β à la TEP dans l'autre [470]. Les quatre autres études ont estimé les apports alimentaires en vitamines B et/ou D : deux n'ont mis en évidence d'associations pour les vitamines B6, B9, B12 et/ou D [217,386], tandis que les consommations de vitamine D et/ou de vitamine B12 étaient associées à une moindre charge A β dans le cortex cingulaire postérieur et les lobes frontaux, temporaux et latéraux dans les deux autres [320,361].

Vitamines B ou D et fonctionnement cérébral

L'association entre les vitamines B et D et le fonctionnement cérébral a été évaluée dans quatre petites études ($n \leq 116$). Dans deux études avec des approches par profils de nutriments, les concentrations plasmatiques en vitamines B2, B9, B12 et D combinées étaient associées à une connectivité fonctionnelle au repos plus faible dans les réseaux de mode par défaut et fronto-pariétal [322], tandis que les consommations combinées en vitamine B12 et D, mais pas en vitamines B1, B2, B3, B6 et B9, étaient associées à un métabolisme de glucose plus important dans les régions temporales à la TEP-FDG [361]. Au contraire, une autre étude a montré une association entre la consommation de vitamine B9, mais pas B12 ou D, et le métabolisme du glucose [320]. Enfin, les consommations de vitamines B6 et B12 mais pas B9 étaient associées à des activations plus importantes du cortex préfrontal lors d'une tâche de mémoire de travail en IRMf d'activation [471].

Les études épidémiologiques sur la relation entre vitamines B et vieillissement cognitif ont rapporté des résultats contradictoires, malgré une implication dans des processus de régulation de l'hyperhomocystéinémie et de la méthylation, potentiellement importants pour le vieillissement cérébral. De même, les études en neuro-imagerie ont parfois montré des associations protectrices entre les vitamines B et les structures cérébrales, à l'instar de l'essai clinique *VITACOG*. Les études tendent à mettre en avant l'intérêt de la vitamine B9, bien que toutes ne soient pas en accord sur les bénéfices préférentiels de cette vitamine par rapport à la B12.

Les études d'observation ont globalement rapporté une association entre une déficience en vitamine D et un risque accru de démence et de déclin cognitif. Toutefois, les études des marqueurs à l'IRM, volumes et lésions vasculaires, présentent des résultats plus contradictoires. Parmi les grandes cohortes, une déficience en vitamine D était associée à un volume hippocampique plus faible dans la *Framingham Heart Study* et la *Rotterdam Study*, mais cette association n'était pas identifiée dans une étude longitudinale au sein de la *Cardiovascular Health Study*, et aucune de ces trois cohortes n'a mis en évidence d'association avec les lésions vasculaires.

À l'instar des études sur les autres composés nutritionnels, les études longitudinales sur les vitamines B ou la vitamine D restent limitées en nombre et présentent des petites tailles d'échantillon et des temps de suivi modestes.

Tableau 9. Études épidémiologiques sur l'association entre vitamines B et biomarqueurs du vieillissement cérébral à l'IRM, classées par année de publication (en rapprochant celles issues d'une même cohorte).

Étude (auteur, année, pays, étude)	Participants (N, population, âge)	Durée de suivi	Exposition nutritionnelle	Évènement d'intérêt	Résultats
Études transversales					
Snowdon et al. ; 2000 ; États-Unis ; Nun Study [356]	N = 30 Age, 78-101		Vitamines B1, B6, B9 et B12 (sérum)	Atrophie (évaluation visuelle à l'autopsie) - lobes frontal, temporal et pariétal Infarctus cérébraux HSB	- Concentration sérique en vitamine B9 plus élevée (continue) associée à une moindre atrophie à l'autopsie - Concentration sérique en vitamine B9 plus faible chez les participantes présentant au moins un infarctus cérébral et des HSB sévères à modérés - Pas d'association pour les vitamines B1, B6 ou B12
Whalley et al. ; 2003 ; Royaume- Unis [358]	N = 82 (non-déments) Age, 77-79		Vitamines B9 et B12 (plasma et érythrocytes)	Volume - MG totale - SB totale - liquide cébrospinal total	- Concentration en vitamine B9 plus élevée dans les globules rouges (continue) associée à un volume de MG totale plus élevé - Pas d'associations pour les concentrations plasmatiques en vitamines B9 et B12
Scott et al. ; 2004 ; États-Unis [420]	N = 34 (troubles psychiatriques) Age, 41-90		Vitamines B9 et B12 (sérum)	Volume - hippocampe - amygdale HSB (sévérité)	- Concentration sérique en vitamine B9 plus élevée (continue) associée à un volume hippocampe + amygdale plus élevé - Concentration sérique en vitamine B9 plus élevée (continue) associée à une moindre sévérité des HSB - Pas d'association pour la vitamine B12
Matsui et al. ; 2005 ; Japon [462]	N = 143 (MA) Age, 73 (moyenne)		Vitamines B9 et B12 (sérum)	Infarctus cérébraux silencieux	- Pas d'association significative
Mulder et al. ; 2005 ; Pays-Bas [460]	N = 123 (MA) Age, 69 (moyenne)		Vitamine B6 (plasma)	HSB (sévérité) - périvericulaires - sous-corticaux	- Concentration plasmatique en vitamine B6 plus faible (continue) associée à une plus forte sévérité des HSB périvericulaires et sous-corticaux
Wong et al. ; 2006 ; Chine [426]	N = 57 (3 mois post-AVC) Age, 68 (moyenne)		Vitamine B9 (plasma)	Atrophie - ratio ventricules /cerveau total HSB (volume) Infarctus cérébraux silencieux	- Pas d'association pour l'atrophie cérébrale - Pas d'association pour les infarctus - Concentration plasmatique en vitamine B9 plus élevée (continue) associée à un volume des HSB plus faible

Étude (auteur, année, pays, étude)	Participants (N, population, âge)	Durée de suivi	Exposition nutritionnelle	Évènement d'intérêt	Résultats
de Lau et al. ; 2007 ; Pays-Bas ; Rotterdam Scan Study [425]	N = 1033 (non-déments) Age, 60-90		Vitamine B9 (plasma)	Volume - hippocampe - amygdale HSB - périvericulaires (sévérité) - sous-corticaux (volume)	- Pas d'association pour les volumes cérébraux - Concentration plasmatique en vitamine B9 plus élevée (continue, Q3-5 vs Q1) associée à une moins forte sévérité des HSB périvericulaires et à un volume plus élevé des HSB sous-corticaux
de Lau et al. ; 2009 ; Pays-Bas ; Rotterdam Scan Study [459]	N = 1019 (non-déments) Age, 60-90		Vitamine B12 (plasma) Métabolites de la vitamine B12 (acide méthylmalonique, holotranscobalamine et saturation transcobalamine)	HSB - périvericulaires (sévérité) - sous-corticaux (volume) Infarctus cérébraux	- Concentration plasmatique en vitamine B12 plus faible (Q1 vs Q5) associée à une plus forte sévérité des HSB périvericulaires - Concentrations plasmatiques en acide méthylmalonique plus élevée (Q5 vs Q1) et en holotranscobalamine ou saturation plus faibles (Q1 vs Q5) associées à une plus forte sévérité des HSB périvericulaires et à un volume plus important des HSB sous-corticaux - Pas d'association pour les infarctus cérébraux
Mulder et al. ; 2007 ; Pays-Bas [461]	N = 76 (MA) Age, 51-86		Vitamines B6, B9 et B12 (plasma)	HSB (sévérité)	- Concentration plasmatique en vitamine B6 plus faible (continue) associée à une plus forte sévérité des HSB - Pas d'association pour les vitamines B9 et B12
Erickson et al. ; 2008 ; États-Unis [424]	N = 32 (cognitivement sains) Age, 59-79		Vitamines B6, B9 et B12 (consommation par FFQ)	Volume - MG totale - SB totale - MG et SB, analyse voxel-à-voxel	- Consommation de vitamine B6 (aliments + suppléments) plus élevée associée à des volumes de MG plus élevés dans les cortex cingulaires postérieur et antérieur, le lobe pariétal gauche, le cortex pariétal médian, les gyri temporal moyen et frontal supérieur - Consommation de vitamine B12 (aliments + suppléments) plus élevée associée à un volume de MG plus élevé dans le sillon pariétal supérieur
Kim et al. ; 2009 ; Corée [427]	N = 72 (MA) Age, 72 (moyenne)		Vitamines B9 et B12 (sérum)	Atrophie (évaluation visuelle) - lobe temporal médian HSB (présence)	- Pas d'association significative
Chee et al. ; 2009 ; Singapour ; Singapore Longitudinal Aging Brain Study [428]	N = 236 (non-déments) Age, 55-86		Vitamines B9 et B12 (sanguin)	Volume - cérébral total - MG totale - SB totale - hippocampe - ventricules	- Pas d'association significative

Étude (auteur, année, pays, étude)	Participants (N, population, âge)	Durée de suivi	Exposition nutritionnelle	Évènement d'intérêt	Résultats
Tangney et al. ; 2011 ; États-Unis ; Chicago Health and Aging Project [463]	N = 121 Age, ≥65	4,6 ans entre la prise de sang et l'IRM	Vitamine B12 (sérum) Métabolite de la vitamine B12 (acide méthylmalonique)	Volume - cérébral total HSB (volume) Infarctus cérébraux	- Pas d'association pour la concentration sérique en vitamine B12 - Concentration sérique en acide méthylmalonique plus élevée associée à un volume cérébral total plus faible
Feng et al. ; 2013 ; Singapour [429]	N = 228 (non-déments) Age, ≥55		Vitamines B9 et B12 (sérum)	Volume - cérébral total - MG totale - SB totale - hippocampe - ventricules HSB (volume)	- Pas d'association significative
Ohshima et al. ; 2013 ; Japon [373]	N = 469 Age, 44-80		Vitamines B9 et B12 (sérum)	HSB (sévérité) - profonds	- Pas d'association significative
Annweiler et al. ; 2014 ; France ; Gait and Alzheimer Interaction Tracking Study [464]	N = 133 (troubles subjectifs de la mémoire) Age, ≥60		Vitamine B12 (plasma)	HSB (sévérité) - totaux - périventriculaires - profonds	- Pas d'association significative
Gallucci et al. ; 2014 ; Italie ; The Treviso Dementia study [472]	N = 232 Age, 40-100		Vitamine B9 (serum)	Atrophie par Tomographie à Rayon X - corticale - sous-corticale - hippocampe Lésions ischémiques	- Concentration sérique en vitamine B9 plus élevée associée à une moindre atrophie corticale, sous-corticale et hippocampique - Concentration sérique en vitamine B9 plus élevée associée à une prévalence plus faible des lésions ischémiques
de van der Schueren et al. ; 2016 ; Pays-Bas [430]	N = 359 (plaintes de la mémoire) Age, 80 (moyenne)		Vitamines B1, B6, B9 et B12 (sérum)	Atrophie (évaluée visuellement) - cortex total - lobe temporal médian HSB (sévérité)	- Pas d'association avec l'atrophie cérébrale - Concentrations sériques en vitamines B1 et B12 plus élevées (continues) associées à une moindre sévérité des HSB
Lee et al. ; 2016 ; Corée [422]	N = 60 (cognitivement sains ou MA) Age, >55		Vitamines B9 et B12 (sérum)	Volume - MG, analyse voxel-à-voxel	- Concentration sérique en vitamine B12 plus élevée associée à des volumes de MG plus élevés dans le cortex post-central droit, le précunéus droit et le cortex pariétal inférieur gauche, uniquement parmi les MA porteurs de l'APOEε4

Étude (auteur, année, pays, étude)	Participants (N, population, âge)	Durée de suivi	Exposition nutritionnelle	Évènement d'intérêt	Résultats
Köbe et al. ; 2016 ; Allemagne [431]	N = 86 (MCI) Age, 50-80		Vitamine B12 (sérum) Indicateur vitamine B12 totale (vitamine B12 + acide méthylmalonique + holotranscobalamine + homocystéine)	Volume - hippocampe et sous-champs (CA1, CA2/3, CA4, gyrus denté, subiculum, queue) Microstructure - diffusivité moyenne (hippocampe et sous-champs)	- Pas s'association avec les volumes hippocampiques - Concentration sérique en vitamine B12 plus élevée (catégories) associée à une meilleure intégrité de la SB (diffusivité plus faible) dans les sous-champs CA4/gyrus denté, CA2/3, queue - Indicateur de vitamine B12 totale plus élevé (catégories) associé à une meilleure intégrité de la SB dans le sous-champ CA4/gyrus denté
van der Zwaluw et al. ; 2016 ; Pays-Bas ; B-PROOF [421]	N = 218 Age, ≥65		Vitamines B9 et B12 (plasma) Métabolite de la vitamine B12 (acide méthylmalonique)	Volume - cérébral total - MG totale - SB totale	- Concentration plasmatique en vitamine B9 plus élevée (continue) associée à un volume cérébral total plus faible
Deng et al. ; 2017 ; Chine [423]	N = 146 (diabétiques non-déments) Age, 75 (moyenne)		Vitamine B9 (sérum) Métabolite de la vitamine B12 (acide méthylmalonique)	Volume - MG, analyse voxel-à-voxel	- Concentration sérique en vitamine B9 plus élevée (catégories) associée à un volume de MG plus élevé dans le gyrus lingual droit, et à un volume plus faible dans le gyrus supérieur pariétal - Déficience en vitamine B12 (concentration sérique en acide méthylmalonique plus élevée, catégories) associée à un volume de MG plus faible dans le pôle temporal moyen gauche et le cortex insulaire gauche
Staubo et al. ; 2017 ; États-Unis ; Mayo Clinic Study of Aging [285]	N = 672 (cognitivement sains) Age, 70-89		Vitamines B1, B2, B6 et B9 (consommation par FFQ)	Épaisseur corticale : - lobes frontal, occipital, pariétal et temporal - signature de la MA (cortex entorhinal, cortex temporal inférieur et moyen, fusiforme) - régions d'intérêt	- Consommations de vitamines B1, B2, B6 et B9 plus élevées (continue) associées à des épaisseurs corticales plus élevées dans les régions temporales
Tak et al. ; 2018 ; Turquie [441]	N = 102 (cognitivement sains) Age, 18-50		Vitamine B12 (serum)	Microstructure - fraction d'anisotropie (hippocampe, cortex préfrontal dorso-latéral, corps calleux, thalamus antérieur)	- Déficience en vitamine B12 associée à une moins bonne intégrité de la SB (fraction d'anisotropie plus faible) dans l'hippocampe

Étude (auteur, année, pays, étude)	Participants (N, population, âge)	Durée de suivi	Exposition nutritionnelle	Évènement d'intérêt	Résultats
Beydoun et al. ; 2020 ; États-Unis ; Healthy Aging in Neighborhoods of Diversity Across the Life Span [432]	N = 240 (non-déments) Age, 30-64	6 ans entre la prise de sang et l'IRM	Vitamines B9 et B12 (sérum)	Volume <ul style="list-style-type: none"> - cérébral total - MG totale - SB totale - lobes frontal, pariétal, temporal, occipital - atlas de 142 régions Microstructure <ul style="list-style-type: none"> - fraction d'anisotropie et diffusivité moyenne (moyenne totale et atlas de 49 régions) 	<ul style="list-style-type: none"> - Pas d'association pour les volumes cérébraux - Concentration sérique en vitamine B9 plus élevée (continue) associée à une meilleure intégrité de la SB (diffusivité moyenne plus faible) dans la partie antérieure de la capsule interne

Études longitudinales

Vogiatzoglou et al. ; 2008 ; Angleterre ; Oxford Project to Investigate Memory and Aging [434]	N = 107 (cognitivement sains) Age, 61-87	5 ans	Vitamines B9 et B12 (plasma) Métabolites de la vitamine B12 (acide méthylmalonique, holotranscobalamine et saturation transcobalamine)	Volume (atrophie) <ul style="list-style-type: none"> - cérébral total 	<ul style="list-style-type: none"> - Concentrations plasmatiques en vitamine B12 et holotranscobalamine plus élevées (continues) associées à une moindre atrophie cérébrale
Firbank et al. ; 2010 ; Royaume-Unis ; Cognition and Prognosis in the Elderly – SCOPE [436]	N = 80 (hypertendus non-déments) Age, 74-91	2 ans (prise de sang après le dernier IRM)	Vitamines B9 et B12 (plasma)	Volume (atrophie) <ul style="list-style-type: none"> - MG totale - SB totale - hippocampe - MG, analyse voxel-à-voxel 	<ul style="list-style-type: none"> - Pas d'association significative
Blasko et al. ; 2012 ; Autriche ; Vienne Transdanube Aging study [433]	N = 81 (MCI) Age, 75	5 ans	Vitamines B9 et B12 (sérum)	Atrophie (évaluation visuelle à 5 ans) <ul style="list-style-type: none"> - cérébrale totale - lobe temporal médian HSB (sévérité)	<ul style="list-style-type: none"> - Concentration sérique en vitamine B9 plus élevée (continue) associée à une moindre atrophie du lobe temporal médian - Pas d'association pour les HSB

Étude (auteur, année, pays, étude)	Participants (N, population, âge)	Durée de suivi	Exposition nutritionnelle	Évènement d'intérêt	Résultats
Hooshmand et al ; 2016 ; Suède ; Swedish National study on Aging and Care-Kungsholmen [435]	N = 501 (non-déments) Age, ≥60	6 ans	Vitamines B9 et B12 (plasma, érythrocytes) Métabolite de la vitamine B12 (holotranscobalamine)	Volume (atrophie) - cérébral total - MG totale - SB totale - liquide cérébrospinal - hippocampe HSB (volume)	- Concentration plasmatique en vitamine B12 plus élevée (continue) associée à une moindre atrophie cérébrale totale et de la MG, et à une moindre augmentation du volume de liquide cérébrospinal - Concentration plasmatique en holotranscobalamine plus élevée (continue) associée à une moindre atrophie cérébrale totale, et à une moindre augmentation du volume de liquide cérébrospinal - Pas d'association avec les HSB
Rabensteiner et al. ; 2020 ; Autriche ; Austrian Stroke Prevention (Family) Study et Prospective Registry on Dementia in Austria [437]	N = 182 (372 en transversal) (cognitivement sains et MA) Age, 69 (moyenne)	1 à 6 ans	Vitamines B9 et B12 (plasma) Métabolites de la vitamine B12 (acide méthylmalonique, holotranscobalamine)	Volume (atrophie) - MG totale - MG sous-corticale - MG corticale - hippocampe - lobes frontal, pariétal, temporal, occipital Épaisseur et surface corticales - totale - lobes frontal, pariétal, temporal, occipital	- Pas d'association significative

Essais cliniques randomisés

Smith et al. ; 2010 ; Royaume-Unis ; VITACOG [438]	N = 168 (MCI) Age, ≥70	24 mois	Supplémentation en vitamines B (20 mg/j de B6, 0,8 mg/j de B9, 0,5 mg/j de B12) vs placebo	Volume (atrophie) - MG totale	- Supplémentation en vitamines B associée à une moindre atrophie de la MG totale (effet plus fort chez ceux avec une concentration plasmatique en homocystéine plus élevée)
Douaud et al. ; 2013 ; Royaume-Unis ; VITACOG [439]	N = 156 (MCI) Age, ≥70	24 mois	Supplémentation en vitamines B (20 mg/j de B6, 0,8 mg/j de B9, 0,5 mg/j de B12) vs placebo	Volume (atrophie) - MG, analyse voxel-à-voxel	- Supplémentation en vitamines B associée à une moindre atrophie de la MG dans les régions postérieures (hippocampe, parahippocampe, entorhinal, précunéus, gyri lingual et fusiforme, cervelet), chez ceux avec une concentration plasmatique en homocystéine plus élevée à l'inclusion

Abréviations : APOEε4, Allèle 4 de l'apolipoprotéine E ; FFQ, *Food Frequency Questionnaire* ; HSB, Hypersignaux de la Substance Blanche ; IRM, Imagerie par Résonance Magnétique ; MA, Maladie d'Alzheimer ; MCI, *Mild Cognitive Impairment* ; MG, Matière Grise ; SB, Substance Blanche ; vitamine B1, thiamine ; vitamine B2, riboflavine ; vitamine B6, pyridoxine ; vitamine B9, folate ; vitamine B12, cobalamine.

Tableau 10. Études épidémiologiques sur l'association entre vitamine D et biomarqueurs du vieillissement cérébral à l'IRM, classées par année de publication (en rapprochant celles issues d'une même cohorte).

Étude (auteur, année, pays, étude)	Participants (N, population, âge)	Durée de suivi	Exposition nutritionnelle	Évènement d'intérêt	Résultats
Études transversales					
Buell et al. ; 2010 ; États-Unis ; Nutrition and Memory in Elders [452]	N = 305 (capacités diminuées pour activités de la vie quotidienne) Age, 65-99		25(OH)D (sérum)	Volume - cérébral total - hippocampe - amygdale - atrophie corticale HSB (volume et sévérité) Infarctus cérébraux - petits vaisseaux - vaisseaux larges	- Pas d'association avec les volumes cérébraux ou les infarctus des vaisseaux larges - Concentration sérique en 25(OH)D plus faible (continue, carence ou insuffisance vs niveau suffisant ¹) associée à un volume et une sévérité des HSB plus élevés, et à une prévalence plus élevée d'infarctus des petites vaisseaux
Annweiler et al. ; 2013 ; France ; Gait and Alzheimer Interaction Tracking Study [445]	N = 92 (troubles subjectifs de la mémoire) Age, ≥60		25(OH)D (plasma)	Volume (atrophie) - Ventricules latéraux (total, antérieur, moyen et postérieur, corne temporale)	- Concentration plasmatique en 25(OH)D plus faible (continue, carence ou insuffisance vs niveau suffisant ¹) associée à des volumes ventriculaires plus élevés (sauf corne temporale)
Annweiler et al. ; 2014 ; France ; Gait and Alzheimer Interaction Tracking Study [464]	N = 133 (troubles subjectifs de la mémoire) Age, ≥60		25(OH)D (plasma)	HSB (sévérité) - totaux - périventriculaires - profonds	- Concentration plasmatique en 25(OH)D plus élevée (continue) associée à une moindre sévérité des HSB totaux et périventriculaires
Annweiler et al. ; 2015 ; France ; Gait and Alzheimer Interaction Tracking Study [473]	N = 75 (troubles subjectifs de la mémoire) Age, ≥60		25(OH)D (plasma)	HSB (volume et charge [ratio sur volume de SB])	- Concentration plasmatique en 25(OH)D plus faible (carence ou insuffisance vs niveau suffisant ¹) associée à un volume et une charge des HSB plus élevés
Annweiler et al. ; 2015 ; France ; Gait and Alzheimer Interaction Tracking Study [454]	N = 110 (troubles subjectifs de la mémoire) Age, ≥60		25(OH)D (plasma)	Volume - intracrânien total - cérébral total (SB + MG) - SB totale - liquide cébrospinal - cortical total - sous-cortical total - infra-tentorial - supra-tentorial	- Concentration plasmatique en 25(OH)D plus élevée (continue) associée à un volume intracrânien total plus faible
Ali et al. ; 2015 ; France ; IRMARCHE Study [446]	N = 53 (non-déments) Age, ≥60		25(OH)D (sérum)	Volume - MG, analyse voxel-à-voxel	- Concentration sérique en 25(OH)D plus élevée (continue) associée à un volume de la scissure calcarine (lobe occipital) droit plus élevé

Étude (auteur, année, pays, étude)	Participants (N, population, âge)	Durée de suivi	Exposition nutritionnelle	Évènement d'intérêt	Résultats
Hooshmand et al. ; 2014 ; Suède [447]	N = 28 (troubles subjectifs de la mémoire) Age, 62 (moyenne)		25(OH)D (plasma)	Volume - cérébral total - MG totale - SB totale - hippocampe - amygdale - thalamus - cortex cingulaire antérieur - temporal inférieur - cortex entorhinal	- Concentration plasmatique en 25(OH)D plus élevée (continue) associée à des volumes plus élevés dans le cerveau total, la SB totale, l'amygdale, le thalamus, le cortex cingulaire antérieur
Prager et al. ; 2014 ; État-Unis [455]	N = 47 Age, 30-69		Vitamine D (plasma)	Atrophie (évaluation visuelle) HSB (nombre par évaluation visuelle)	- Pas d'association avec l'atrophie cérébrale - Concentration plasmatique en vitamine D plus élevée (médiane par groupe de 10 ans d'âge) associée à un nombre plus faible de HSB juxtacorticaux
Sakurai et al. ; 2014 ; États-Unis [456]	N = 253 (femmes avec MCI amnésique ou MA) Age, ≥60		25(OH)D (sérum)	Volume - parenchyme total HSB (volume)	- Pas d'association avec le volume cérébral - Concentration sérique en 25(OH)D plus élevée (continue) associée à un volume des HSB plus faible
Payne et al. ; 2015 ; États-Unis ; Neuro-Cognitive Outcomes of Depression in the Elderly [467]	N = 227 (cognitivement sains) Age, ≥60		Vitamine D (consommation par FFQ)	Lésions vasculaires (volume)	- Pas d'association significative
Moon et al. ; 2015 ; Corée [458]	N = 109 (MCI) Age, 75 (moyenne)		25(OH)D (sérum)	Microstructure - fraction d'anisotropie et diffusivité moyenne, analyse voxel-à-voxel Infarctus cérébraux et lacunes	- Concentration sérique en 25(OH)D plus faible associée avec une fraction d'anisotropie plus faible dans les faisceaux longitudinaux inférieur et supérieur, cingulaire antérieur, genou du corps calleux, capsule interne antérieure, couronne radiale antérieur - Pas d'association avec les infarctus cérébraux
Del Brutto et al. ; 2015 ; Équateur ; Atahualpa Project [465]	N = 220 Age, ≥60		25(OH)D (sérum)	HSB (sévérité)	- Concentration sérique en 25(OH)D plus faible (déficience (carence ou insuffisance vs niveau suffisant ¹) associée à une prévalence plus élevée des HSB sévères
Brouwer-Brolsma et al. ; 2015 ; Pays-Bas ; B-PROOF trial [448]	N = 217 Age, ≥65	2 ans entre la prise de sang et l'IRM	25(OH)D (sérum)	Volume - cérébral total - MG totale - SB totale	- Concentration sérique en 25(OH)D plus élevée (continue) associée à un volume de MG totale plus élevé

Étude (auteur, année, pays, étude)	Participants (N, population, âge)	Durée de suivi	Exposition nutritionnelle	Évènement d'intérêt	Résultats
Karakis et al. ; 2016 ; États-Unis ; Framingham Heart Study [443]	N = 1139 (non-déments) Age, ≥60	1,8 ans (moyenne) entre la prise de sang et l'IRM	25(OH)D (sérum)	Volume - cérébral total - hippocampe HSB (volume) Infarctus cérébraux silencieux	- Concentration sérique en 25(OH)D plus faible (carence vs insuffisance ou niveau suffisant ²) associée à un volume hippocampique plus faible - Pas d'association avec les HSB ou infarctus
de van der Schueren et al. ; 2016 ; Pays-Bas [430]	N = 359 (plaintes de la mémoire) Age, 80 (moyenne)		Vitamine D (sérum)	Atrophie (évaluée visuellement) - cortex total - lobe temporal médian HSB (sévérité)	- Pas d'association significative
Al-Amin et al. ; 2018 ; Corée [449]	N = 54 (MCI) Age, 77 (moyenne)		25(OH)D (sérum)	Volume - sous-champs de l'hippocampe (queue, subiculum, pré-subiculum, para-subiculum, CA1, CA3, CA4, gyrus denté, fimbria, aire de transition hippocampe-amygdale) Connectivité structurelle par analyse de réseaux	- Concentration sérique en 25(OH)D plus faible (carence vs insuffisance ou niveau suffisant ¹) associée à des volumes hippocampiques plus faibles dans le CA1, le gyrus denté et la fimbria - Concentration sérique en 25(OH)D plus faible (carence vs insuffisance ou niveau suffisant ¹) associée à une moindre connectivité structurelle dans un sous-réseau centré sur l'hippocampe notamment
Shih et al. ; 2020 ; Taiwan [466]	N = 146 (MA modérée) Age, ≥60		25(OH)D (sérum)	HSB (volume)	- Concentration sérique en 20(OH)D plus élevée (continue) associée à un volumes des HSB plus faible
Beydoun et al. ; 2020 ; États-Unis ; Healthy Aging in Neighborhoods of Diversity Across the Life Span [432]	N = 186 (non-déments) Age, 30-64	6 ans entre la prise de sang et l'IRM	25(OH)D (sérum)	Volume - cérébral total - MG totale - SB totale - lobes frontal, pariétal, temporal, occipital - atlas de 142 régions Microstructure - fraction d'anisotropie et diffusivité moyenne (moyenne totale et atlas de 49 régions)	- Concentration sérique en 20(OH)D plus élevée (continue) associée à des volumes plus élevée de la SB total, de la SB dans les lobes occipitaux et pariétaux, particulièrement chez les hommes et les plus de 50 ans - Concentration sérique en 20(OH)D plus élevée (continue) associée à une fraction d'anisotropie plus élevée dans le cingulum

Étude (auteur, année, pays, étude)	Participants (N, population, âge)	Durée de suivi	Exposition nutritionnelle	Évènement d'intérêt	Résultats
Croll et al. ; 2021 ; Pays-Bas ; Rotterdam Study [444]	N = 2716 (non-déments) Age, 45-88		25(OH)D (sérum)	Volume - cérébral total - MG totale - SB totale - hippocampe Microstructure - fraction d'anisotropie et diffusivité moyenne (totale) HSB (volume) Lacunes Microsaignements	- Concentration sérique en 20(OH)D plus faible (carence vs niveau suffisant ¹) associée à des volumes plus faible pour le cerveau total, la SB totale et l'hippocampe - Pas d'association pour la microstructure ou les lésions vasculaires
Lee et al. ; 2021 ; Corée [450]	N = 201 (cognitivement sains, troubles subjectifs de la mémoire, MCI ou MA) Age, 75 (moyenne)		25(OH)D (sérum)	Volume - MG et SB, analyse voxel-à-voxel	- Concentration sérique en 25(OH)D plus faible (continue) associée à des volumes de MG plus faibles dans les régions olfactives droites et le rectus droit ; et dans l'hippocampe, le parahippocampe et le fusiforme gauches spécifiquement pour les MA ; et les régions motrices supérieures droites, le cingulaire médian gauche, le temporal supérieur gauche et le lobule fronto-pariétal inférieur gauche spécifiquement pour les MCI
Soares et al. ; 2021 ; Norvège ; NorCog [451]	N = 117 (symptômes cognitifs) Age, 38-86		25(OH)D (sérum)	Volume - MG corticale totale - régions d'intérêt (proscéphale, hippocampe, amygdale, noyaux caudés, putamen pallidum, thalamus, cervelet) - ventricules latéraux	- Concentration sérique en 25(OH)D désaisonnalisée plus élevée (continue) associée à un volume de MG corticale plus élevé - Pas d'association avec les volumes régionaux
Lefèvre-Arbogast et al. ; 2021 ; États-Unis ; MIND Diet Intervention to Prevent AD trial [442]	N = 263 (cognitivement sains) Age, ≥65		Vitamine D (consommation par FFQ)	Épaisseur corticale - cortex total - lobes frontal, temporal pariétal, occipital - signature de la MA (cortex entorhinal, cortex temporal inférieur/moyen, cortex pariétal inférieur, précunéus, fusiforme)	- Consommation de vitamine D (alimentation + suppléments ; Q4 vs Q1) associée à une épaisseur corticale plus importante dans le lobe temporal et la signature de la MA - Pas d'association pour les apports alimentaires seuls

Étude (auteur, année, pays, étude)	Participants (N, population, âge)	Durée de suivi	Exposition nutritionnelle	Évènement d'intérêt	Résultats
Zelzer et al. ; 2021 ; Autriche ; Austrian Stroke Prevention Family Study – ASPS-Fam [453]	N = 139 (non-déments) Age, 69 (moyenne)		25(OH)D3, 25(OH)D2, 24,25(OH)2D3, 25(OH)D total (sérum)	Volume - MG totale - MG sous-corticale totale - MG corticale totale - hippocampe - lobes frontal, temporal pariétal, occipital Épaisseur corticale - lobes frontal, temporal pariétal, occipital Surface corticale - lobes frontal, temporal pariétal, occipital	- Pas d'association significative
Études longitudinales					
Walhovd et al. 2014 ; Norway ; Cognition and Plasticity through the Lifespan project [299]	N = 92 (cognitivement sains) Age, 44-86	3,6 ans (moyenne) avec prise de sang au 2 nd IRM	25(OH)D (sanguin)	Amincissement corical - surface, analyse voxel-à-voxel	- Concentration sanguine en 25(OH)D plus élevée (continue) associée à un moindre amincissement cortical dans le cortex préfrontal latéral droit
Michos et al. ; 2014 ; États-Unis ; Atherosclerosis Risk in Communities Brain MRI study [468]	N = 888 (1622 en transversal) Age, 55-72	10 ans	25(OH)D (sérum)	HSB (volume) Infarctus cérébraux silencieux	- Pas d'association significative (transversal ou longitudinal)
Littlejohns et al. ; 2016 ; États-Unis ; Cardiovascular Health Study [457]	N = 1658 (non-déments) Age, ≥65	5 ans	25(OH)D (sérum)	Atrophie - évaluation visuelle des ventricules HSB (sévérité) Infarctus cérébraux	- Pas d'association avec l'atrophie cérébrale, les HSB ou l'incidence des infarctus cérébraux - Concentration sérique en 25(OH)D plus faible (carence vs niveau suffisant ²) associée avec la prévalence des infarctus cérébraux à l'inclusion (transversal)

Abréviations : 24,25(OH)2D3, dihydrocholécalférol ; 25(OH)D, 25-hydroxyvitamine D (vitamine D totale) ; 25(OH)D2, ergocalciférol ; 25(OH)D3, cholécalférol ; FFQ, *Food Frequency Questionnaire* ; HSB, Hypersignaux de la Substance Blanche ; IRM, Imagerie par Résonance Magnétique ; MA, Maladie d'Alzheimer ; MCI, *Mild Cognitive Impairment* ; MG, Matière Grise ; SB, Substance Blanche.
¹ selon les seuils de l'Organisation Mondiale de la Santé (pour la santé osseuse) : carence <12 ng/mL ou 30 mmol/L, insuffisance 12-20 ng/mL ou 30-50 mmol/L, niveau suffisant ≥20 ng/mL ou ≥50 mmol/L. ² des seuils à <10 ng/mL ou 25 mmol/L sont également utilisés pour définir la carence dans un contexte de santé cérébrale.

Tableau 11. Études épidémiologiques sur l'association entre vitamines D et B et lésions cérébrales typiques de la maladie d'Alzheimer à la TEP, classées par année de publication.

Étude (auteur, année, pays, étude)	Participants (N, population, âge)	Durée de suivi	Exposition nutritionnelle	Évènement d'intérêt	Résultats
Études transversales					
Snowdon et al. ; 2000 ; États-Unis ; Nun Study [356]	N = 30 Age, 78-101		Vitamines B1, B6, B9 et B12 (sérum)	Dégénérescences neurofibrillaires (nombre à l'autopsie)	- Pas d'association significative
Faux et al. ; 2011 ; Australie ; Australian Imaging Biomarker Lifestyle Study [469]	N = 273 (cognitivement sains, MCI ou MA) Age, >60		Vitamine B9 (érythrocytes)	Charge A β (TEP-PiB) - totale	- Pas d'association significative
Mosconi et al. ; 2014 ; États-Unis [320]	N = 49 (cognitivement sains) Age, 25-72		Vitamine D (consommation par FFQ) Vitamines B9 et B12 (consommation par FFQ)	Charge A β (TEP-PiB) - régions vulnérables MA (lobes frontal médian, pariétal inférieur et temporal latéral, préfrontal, cortex cingulaire postérieur)	- Consommation de vitamine D (alimentaire) plus élevée (continue) associée à une charge en A β plus faible dans le lobe temporal latéral et le cortex cingulaire postérieur - Consommation de vitamine B12 (alimentaire avec ou sans suppléments) plus élevée (continue) associée à une charge en A β plus faible dans la moyenne des régions vulnérables de la MA, les lobes pariétal inférieur et temporal latéral, le gyrus frontal médian et le cortex cingulaire postérieur
Hooshmand et al. ; 2014 ; Suède [447]	N = 28 (troubles subjectifs de la mémoire) Age, 62 (moyenne)		25(OH)D (plasma)	Protéines A β (dosage LCR) - A β ₄₂ Protéines Tau (dosage LCR) - Tau phosphorylé (pTau ₁₈₁) - Tau total	- Concentration plasmatique en 25(OH)D plus élevée (continue) associée à une concentration d'A β ₄₂ plus élevée dans le LCR - Pas d'associations avec les protéines Tau
Berti et al. ; 2015 ; États-Unis [361]	N = 52 (cognitivement sains) Age, 25-72		Profils de nutriments issus d'une ACP sur les consommations de 35 nutriments (par FFQ) (1) vitamines B1, B2, B3, B6, B9 et minéraux (2) vitamines B12 et D, lycopène, zinc	Charge A β (TEP-PiB) - régions vulnérables MA (lobes frontal médian, pariétal inférieur et temporal latéral, préfrontal, cortex cingulaire postérieur)	- Score au profil 2 (vitamines B12 et D) plus élevé associé à une charge en A β plus faible dans les lobes frontal et pariétal et le cortex cingulaire postérieur

Étude (auteur, année, pays, étude)	Participants (N, population, âge)	Durée de suivi	Exposition nutritionnelle	Évènement d'intérêt	Résultats
Nourhashemiet al. ; 2018 ; France ; Multi-domain Alzheimer's Prevention Trial [470]	N = 178 (troubles subjectifs de la mémoire) Age, ≥70	18 mois (moyenne) entre la prise de sang et la TEP	25(OH)D (plasma)	Charge Aβ (TEP-18F-florbetapir) - moyenne dans régions vulnérables MA (lobes frontal, pariétal et temporal, précunéus, cortex cingulaire postérieur et antérieur) - lobes temporal, pariétal, occipital et orbito-frontal médian, cortex cingulaire, putamen, noyaux caudés, hippocampe, précunéus	- Pas d'association significative
Lee et al. ; 2018 ; Corée [386]	N = 49 (troubles subjectifs de la mémoire ou MCI) Age, 50-90		Vitamine D (consommation par FFQ) Vitamines B1, B2, B3, B5, B6, B7, B9 et B12 (consommation par FFQ)	Charge Aβ (TEP-18F-florbetapir) - régions vulnérables MA (lobes frontal, pariétal et temporal, cortex cingulaire postérieur et antérieur) - cervelet	- Pas s'association significative pour la consommation de vitamine D - Consommation de vitamine B5 (acide pantothénique) plus élevée associée à une charge en Aβ plus élevée dans les lobes frontal, temporal et pariétal
Vassilaki et al. ; 2018 ; États-Unis ; Mayo Clinic Study of Aging [217]	N = 278 (cognitivement sains) Age, 70-89	3,5 ans entre le FFQ et la TEP	Vitamines B1, B2, B6, B9 et B12 (consommation par FFQ)	Charge Aβ (TEP-PiB) - moyenne dans régions vulnérables MA (lobes préfrontal, orbito-frontal, pariétal et temporal, cortex antérieur, cortex cingulaire postérieur)	- Pas d'association significative

Abréviations : 25(OH)D, 25-hydroxyvitamine D (vitamine D totale) ; Aβ, Amyloïde-β ; ACP, Analyse en Composantes Principales ; FFQ, *Food Frequency Questionnaire* ; LCR, Liquide Céphalo-rachidien (ou liquide cérébrospinal) ; MA, Maladie d'Alzheimer ; MCI, *Mild Cognitive Impairment* ; PiB, Pittsburg Compound B ; TEP, Tomographie par Émission de Positons ; vitamine B1, thiamine ; vitamine B2, riboflavine ; vitamine B3, niacine ; vitamine B5, acide pantothénique ; vitamine B6, pyridoxine ; vitamine B7, biotine ; vitamine B9, folate ; vitamine B12, cobalamine.

L'étude de la relation entre la nutrition et la santé cérébrale par l'approche par nutriments d'intérêt se base sur des hypothèses issues des connaissances sur les propriétés physico-chimiques des nutriments. Ainsi, de nombreuses études épidémiologiques ont tenté de mettre à profit les propriétés neuro-protectrices des AGPI n-3, des composés antioxydants ou encore des vitamines B et D pour la prévention du déclin cognitif lié à l'âge et du risque de démence. Toutefois, les limites de cette approche se trouvent dans les résultats souvent non-concluants des essais cliniques qui ne parviennent pas à retrouver les associations identifiées dans les études d'observation. Si des différences et limites méthodologiques pourraient en partie expliquer les résultats contradictoires relevés dans ces études, la non-prise en compte des interactions complexes entre les différents nutriments et aliments peut aussi expliquer ces résultats.

Quelques études se sont ainsi intéressées à des combinaisons de nutriments avec des résultats encourageants, comme l'essai clinique randomisé *LipiDiDiet*. Cet essai clinique finlandais propose une supplémentation en Souvenaid® combinant AGPI n-3 LC (EPA et DHA), vitamines B6, B9 et B12, vitamines antioxydantes C et E, phospholipides, uridine monophosphate, choline et sélénium. La supplémentation était associée à une moindre atrophie hippocampique et une moindre augmentation du volume des ventricules (marqueur de l'atrophie cérébrale) aux suivis à 2 ans (n = 311) et 3 ans (n = 81) [474,475]. La définition de stratégies multi-nutriments efficaces pour la santé cérébrale requiert toutefois de caractériser les mécanismes spécifiques à chaque nutriment pour optimiser leur combinaison. L'étude des associations longitudinales entre les nutriments candidats et les biomarqueurs des processus physiopathologiques au long cours reste, en ce sens, primordiale.

Une approche complémentaire est d'appréhender l'alimentation dans son ensemble par l'étude de profils ou régimes alimentaires considérant l'apport combiné en plusieurs aliments et nutriments.

1.4.2 Approche par profils alimentaires

1.4.2.1 Intérêt de l'approche par profils

Les profils des consommations alimentaires correspondent à des associations spécifiques d'aliments constituant le régime alimentaire d'un individu. Cette approche par profils permet d'appréhender les apports alimentaires des individus dans leur ensemble prenant ainsi en compte les interactions synergiques ou antagonistes potentielles entre les composés alimentaires. Plusieurs approches peuvent être utilisées pour définir les profils.

D'une part, les approches « exploratoires » définissent des profils alimentaires *a posteriori* sur la base des consommations alimentaires observées dans la population d'étude pour l'ensemble des composés recueillis, sans hypothèses sur les aliments à privilégier. Les profils alimentaires sont généralement définis par des méthodes de réduction de dimension comme l'Analyse en Composantes Principales (ACP) qui consiste à faire émerger des composantes qui maximisent la variabilité des consommations et les différences entre les individus de la population d'étude. Ces composantes sont calculées comme des combinaisons linéaires des consommations alimentaires initialement recueillies et incluses dans l'analyse, avec des poids plus importants pour les aliments qui contribuent le plus à la construction de la composante et qui définissent ainsi le profil. Plusieurs composantes définissant plusieurs profils alimentaires peuvent ainsi émerger d'une même analyse. Pour chaque composante, des scores individuels sont calculés et représentent le niveau d'adhésion de l'individu au profil considéré.

D'autre part, les approches « confirmatoires » consistent à évaluer l'adhérence à un profil alimentaire défini *a priori* sur la base de recommandations nutritionnelles ou d'hypothèses biologiques spécifiques en relation avec une pathologie donnée. Dans ces approches, l'adéquation au régime alimentaire théorique est généralement évaluée par un score, calculé en sommant des points attribués aux différentes composantes du régime. En général, un point est attribué lorsque la consommation d'aliments jugés bénéfiques est satisfaite ou lorsque la consommation d'aliments considérés délétères est évitée ; et un point est retiré ou non attribué dans les cas contraires. Pour chaque composante, les seuils peuvent être définis selon des références et recommandations ou selon la distribution des consommations au sein de l'échantillon étudié, par exemple la moyenne ou la médiane.

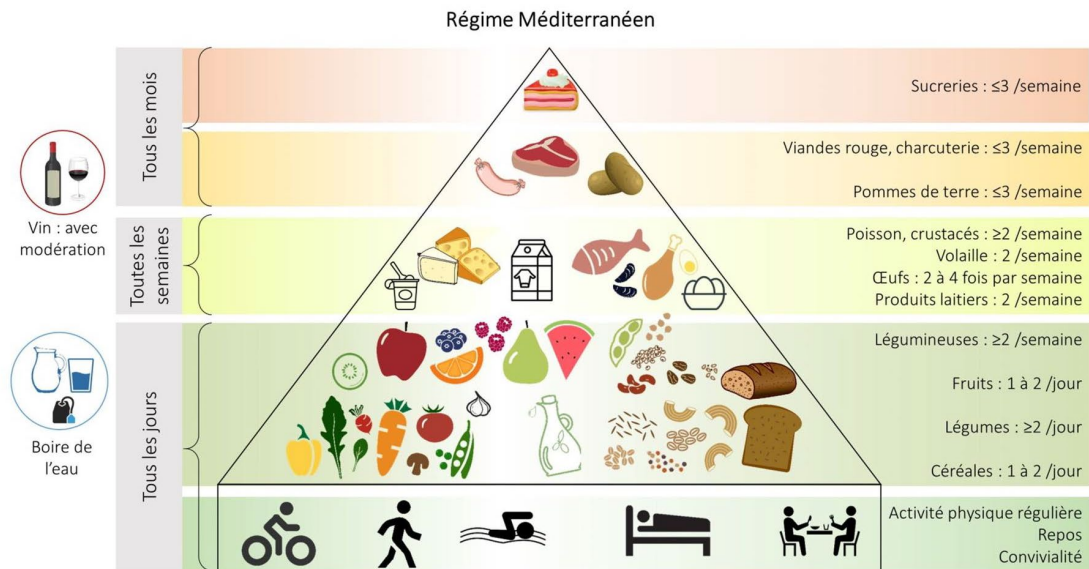
Les scores alimentaires *a priori* les plus étudiés

Le score alimentaire *a priori* le plus étudié pour ses bénéfices sur la santé est certainement la diète Méditerranéenne (MeDi), caractéristique de l'alimentation traditionnelle des pays bordant la Méditerranée. Ce régime combine de nombreux aliments riches en nutriments bénéfiques, avec des apports importants en fruits et légumes (vitamines C et E, caroténoïdes, polyphénols), légumineuses et céréales (vitamines B6 et B9, polyphénols), poisson (AGPI n-3, vitamines D et B12), huile d'olive (AGM, vitamine E, polyphénols), une consommation modérée en vin (polyphénols), et des apports limités en viande et produits laitiers (AGS) (**Figure 16**) [476].

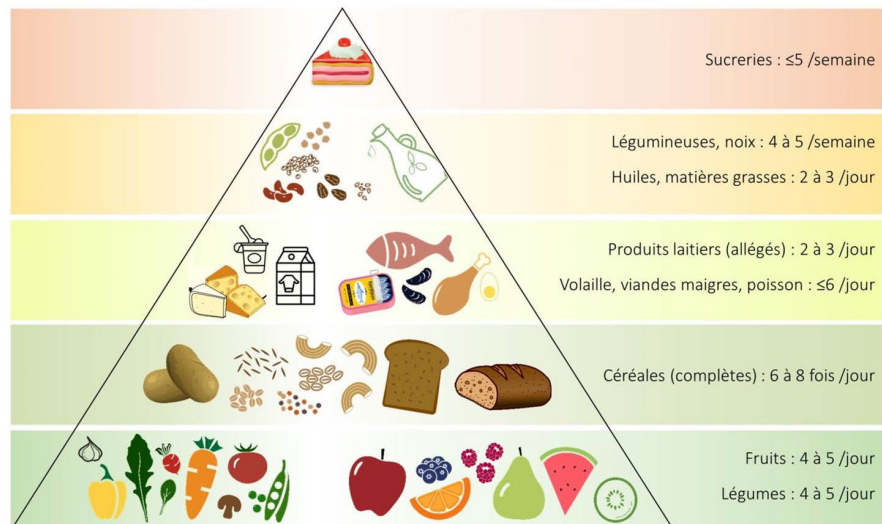
D'autres régimes alimentaires ont été spécifiquement développés pour leur intérêt vis-à-vis de pathologies spécifiques sur la base d'études épidémiologiques. Ainsi, le régime DASH (*Dietary Approches to Stop Hypertension*) pour la prévention et le traitement de l'hypertension est riche en fruits, légumes et produits laitiers pauvres en matières grasses, et encourage une réduction des apports en AGS et cholestérol (**Figure 16**) [477]. Plus récemment, le MIND diet (*Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay*) a spécifiquement été conçu pour la santé cérébrale et son association avec le risque de maladie d'Alzheimer [478].

Le MIND diet pour la santé cérébrale

Défini en 2015 par la Professeure Martha-Clare Morris à la Rush University (Chicago, États-Unis), le MIND diet est un régime hybride entre la diète Méditerranéenne traditionnelle et le régime DASH, qui se focalise sur les composantes alimentaires les plus neuro-protectrices selon les preuves scientifiques [478]. Au-delà du poisson riche en AGPI n-3 présent dans les autres scores alimentaires *a priori*, le MIND est notamment caractérisé par des apports importants en légumes à feuilles vertes, sources de folates et de caroténoïdes, et en baies ou fruits rouges apportant des polyphénols (anthocyanines). L'adhérence au MIND diet est ainsi définie par un score combinant quinze composantes alimentaires : dix considérées saines (légumes à feuilles vertes, autres légumes, noix, baies, légumineuses, céréales complètes, poisson, volaille, huile d'olive, vin avec modération) et cinq délétères pour la santé (viande rouge, beurre et margarine, fromage, pâtisseries et sucreries, aliments frits et de type « fast-food ») (**Figure 16**).



Régime DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension)



MIND (Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay)

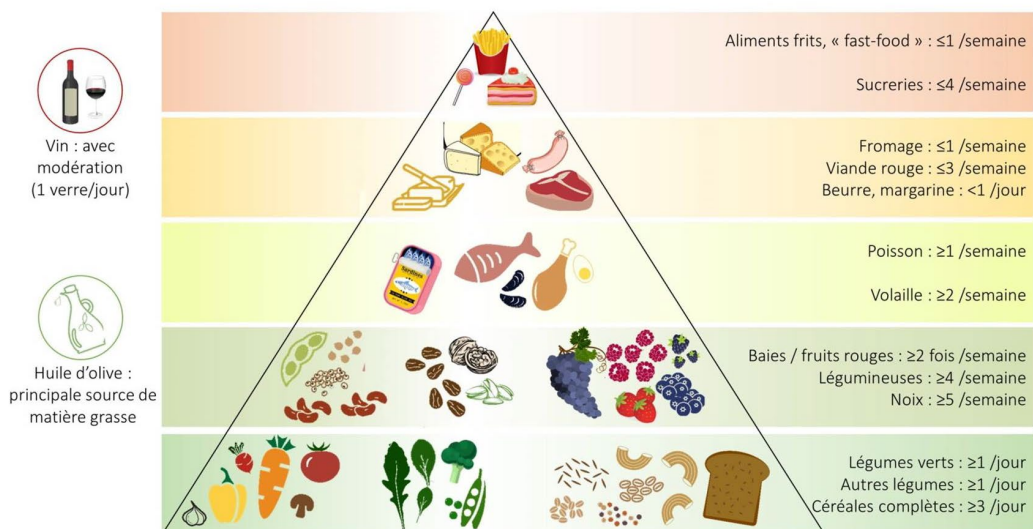


Figure 16. Pyramides des scores alimentaires *a priori* (MeDi, DASH et MIND)

1.4.2.2 Études épidémiologiques

Bien que non spécifique à la santé cérébrale, le MeDi combine de nombreux aliments/nutriments neuro-protecteurs et est, à ce jour, le régime alimentaire ayant fait l'objet du plus d'études épidémiologiques dans le cadre du vieillissement cognitif. Dans l'ensemble les études semblent mettre en évidence une association bénéfique entre une meilleure adhérence au MeDi et un moindre risque de démence ou de déclin cognitif. Une récente revue de la littérature décrit ainsi des associations significatives avec les scores cognitifs dans dix-sept études longitudinales sur vingt-cinq, et avec le risque de démence dans six des huit études longitudinales considérées [479]. Globalement, dans les études épidémiologiques d'observation, le niveau de preuve semble supérieur pour ces approches par profil par rapport à l'approche par nutriments/aliments d'intérêt, même si on ne peut exclure un biais de publication.

Le MIND diet, développé récemment, a été moins étudié que le régime Méditerranéen traditionnel mais son association avec le vieillissement cognitif physiologique et pathologique semble robuste à travers les quelques études. En effet, il a initialement été décrit pour son association spécifique avec un risque diminué de maladie d'Alzheimer et de déclin cognitif à 5 ans de suivi pour un peu plus de 900 participants au sein de la cohorte *Rush Memory and Aging Project* dans deux études publiées en 2015 [478,480]. Depuis lors, les études sur le MIND diet mettent en évidence des associations bénéfiques sur la cognition [481–485] ; le déclin cognitif avec 4 à 6 ans de suivi [486–489] ; et le risque de démence après 6 à 12 ans de suivi dans de larges études de cohorte [490,491]. La plus grande étude inclut 16.058 participantes de la *Nurses' Health Study* pour lesquelles une plus forte adhérence à long terme au MIND diet était associée à de meilleures performances aux tests de mémoire verbale, avec toutefois une absence d'association en analyse longitudinale avec 6 ans de suivi [483]. Cette étude et celle menée dans la *Framingham Heart Study* (n = 1.584 ; suivi, 7 ans) [485], trouvant des résultats similaires d'une association transversale mais pas longitudinale, sont toutefois les deux seules à rapporter des résultats contradictoires.

Les études de neuro-imagerie permettant d'appréhender les mécanismes sous-tendant la relation entre les régimes alimentaires sains et la cognition, se sont, elles aussi, principalement focalisées sur le régime Méditerranéen dans des études majoritairement transversales.

Profils alimentaires et structure cérébrale

Le **Tableau 12** présente les études sur l'association entre profils alimentaires et marqueurs IRM du vieillissement cérébral, incluant seize études sur le MeDi (treize transversales et trois longitudinales), cinq études avec des profils alimentaires « autres » dérivés d'ACP notamment (quatre transversales et une longitudinale), une étude transversale sur le MIND diet, et un essai clinique évaluant un régime de type Méditerranéen cétogène.

Une seule étude transversale, publiée en juillet 2021, a considéré le MIND diet comme exposition nutritionnelle en relation avec les volumes cérébraux et les lésions vasculaires, chez 1.904 participants de la *Framingham Heart Study* [485]. Dans cette étude, citée dans le paragraphe ci-dessus, un score MIND plus élevé était associé à un volume cérébral total plus élevé mais les associations n'étaient pas significative pour les volumes spécifiques de l'hippocampe, siège de la mémoire affecté dans la maladie d'Alzheimer, ou des ventricules, marqueur de l'atrophie cérébrale, ni pour le volume des hypersignaux de la substance blanche.

Les études transversales sur le MeDi et la macrostructure ont, pour la plupart, montré des associations entre une meilleure adhérence au régime et des volumes cérébraux plus importants, parfois limitées à certaines régions cérébrales ou au contraire uniquement au niveau global [216,285,294,492–496] ; et des absences d'associations ont parfois été observées [215,289,497]. Par exemple, parmi 674 participants de la *Washington Heights-Inwood Columbia Aging Project*, une meilleure adhérence au MeDi était associée à des volumes cérébraux et épaisseurs corticales plus importants au niveau global et dans des régions vulnérables comme le lobe temporal, l'hippocampe, le cortex cingulaire postérieur ou encore la signature corticale de la maladie d'Alzheimer (définie par *Dickerson et al.*) [216]. Dans une étude sur 672 participants de la *Mayo Clinic Study of Aging*, ces associations avec l'épaisseur corticale étaient également identifiées, mais l'association spécifique avec le volume hippocampique n'était pas retrouvée [285]. Les deux études investiguant la microstructure ont montré une association bénéfique entre meilleure adhérence au MeDi et moindre altération de la substance blanche, notamment dans le corps calleux, mais n'ont pas rapporté pas d'association avec les volumes cérébraux [215,497].

Sur les trois études longitudinales s'intéressant à la relation entre le MeDi et l'atrophie cérébrale sur 3 ans de suivi, une seule, incluant 401 participants de la *Lothian Birth*

Cohort of 1936, a montré une association bénéfique significative [297]. Au contraire, les deux autres études, plus petites (n = 70) et menées chez des participants plus jeunes (30 à 60 ans), n'ont pas mis en évidence d'association avec l'atrophie cérébrale [498,499].

Un essai clinique de petite envergure (n = 20 ; durée, 6 semaine) s'est intéressé à un régime de type Méditerranéen cétogène, c'est-à-dire pauvre en glucides mais riche en lipides pour favoriser le métabolisme des corps cétoniques issus de l'oxydation des lipides, en remplacement du glucose, pour la production d'énergie [500]. Cet essai n'a pas montré d'effet du régime alimentaire sur les volumes cérébraux. Par ailleurs, un essai clinique en cours sur le MIND diet (n = 604 ; durée prévisionnelle, 3 ans) prévoit l'investigation des volumes cérébraux comme preuve mécanistique d'un éventuel effet du régime alimentaire sur la cognition [501].

Profils alimentaires et lésions vasculaires

Peu d'études se sont intéressées à la relation entre les régimes alimentaires et les lésions vasculaires, majoritairement via les hypersignaux de la substance blanche, mais elles mettent globalement en évidence une absence d'association. Huit études transversales sont présentées dans le **Tableau 12**. Parmi elles, seules deux ont montré une association entre meilleure adhérence au MeDi et volume plus faible des hypersignaux de la substance blanche pour l'une [311], et prévalence des infarctus (sans association avec les hypersignaux) pour l'autre [310]. Les autres études n'ont pas montré d'association sur les lésions vasculaires avec le MeDi [495,497], le MIND diet [485], ou encore l'adhésion à des profils alimentaires « sains », « occidentaux » ou « transformés » issus d'ACP [502–504].

Profils alimentaires et lésions typiques de la maladie d'Alzheimer

Les quelques études d'observation investiguant l'association entre le MeDi et la pathologie amyloïde à la TEP ou par dosage dans le liquide cébrospinal ont dans l'ensemble montré une association dans le sens « protecteur » [217,294,327,492,499,505], avec toutefois quelques études qui ne rapportent pas d'association [498,506,507] (**Tableau 13**). Deux petits essais cliniques ont montré que les régimes de type MeDi (versus régime occidental ; n = 87 ; durée, 4 semaines) ou cétogène (versus faible en matière grasse ; n = 20 ; durée, 6 semaine) influençaient les taux de protéines A β et Tau

dans le liquide cébrospinal. Toutefois, les associations semblent être modulées par l'avancée dans le processus pathophysiologique, avec différents effets observés chez les participants cognitivement sains ou avec des troubles cognitifs légers, par exemple [500,508].

Profils alimentaires et fonctionnement cérébral

Le fonctionnement cérébral a été étudié dans trois petites études observationnelles ($n \leq 70$; deux longitudinales avec 3 ans de suivi) via le métabolisme du glucose à la TEP-FDG, mettant en évidence une association entre une plus faible adhérence au MeDi et un hypométabolisme du glucose, notamment dans le cortex cingulaire postérieur [492,498,499]. Les deux essais cliniques précédemment cités ont montré un effet des régimes de type Méditerranéen sur la perfusion sanguine dans le lobe temporal et le parahippocampe [500,508].

Au-delà des nutriments d'intérêt, les profils alimentaires qui considèrent l'alimentation dans son ensemble ont montré leur intérêt pour l'étude du vieillissement cérébral. Le MIND diet a ainsi été développé spécifiquement pour la promotion de la santé cérébrale et montre des résultats prometteurs dans les études d'observation ayant évalué son association avec la cognition et le risque de démence. Toutefois, un quart des études sur le MIND diet proviennent du même groupe de recherche (celui ayant développé le concept), au sein de la même cohorte, et les trois quarts ont été menées aux États-Unis ou en Australie, avec des cultures alimentaires similaires. Des études sur le MIND sont donc nécessaires dans d'autres populations pour valider l'intérêt de ce régime alimentaire.

Les études en neuro-imagerie ne sont pas nombreuses et se sont principalement intéressées au régime Méditerranéen. Ces études tendent à mettre en évidence des associations bénéfiques mais les études longitudinales, permettant d'évaluer les effets à long terme et de s'affranchir de la causalité inverse très plausible dans le domaine [184], sont peu nombreuses, généralement de petite envergure et limitées en longueur de suivi.

Tableau 12. Études épidémiologiques sur l'association entre profils alimentaires et biomarqueurs du vieillissement cérébral à l'IRM, classées par année de publication (en rapprochant celles issues d'une même cohorte).

Étude (auteur, année, pays, étude)	Participants (N, population, âge)	Durée de suivi	Exposition nutritionnelle	Évènement d'intérêt	Résultats
Études transversales					
Scarmeas et al. ; 2011 ; États-Unis ; Washington Heights-Inwood Columbia Aging Project [310]	N = 707 (non-déments) Age, ≥65	5,8 ans en moyenne entre le FFQ et l'IRM	Régime Méditerranéen (par FFQ) Composantes individuellement	HSB (volume) Infarctus cérébraux	<ul style="list-style-type: none"> - Meilleure adhérence au MeDi (continue, catégories) associée à une plus faible prévalence des infarctus cérébraux, avec association plus forte chez les plus jeunes - Pas d'association avec le volume des HSB - Pas d'association pour les composantes individuelles avec les infarctus cérébraux
Gu et al. ; 2015 ; États-Unis ; Washington Heights-Inwood Columbia Aging Project [216]	N = 674 (non-déments) Age, ≥65		Régime Méditerranéen (par FFQ) Composantes individuellement	Volume <ul style="list-style-type: none"> - cérébral total - MG totale - SB totale - cortex frontal, pariétal, temporal, occipital, cingulaire - hippocampe, noyau caudé, putamen, thalamus, amygdale Épaisseur corticale <ul style="list-style-type: none"> - cortex total - signature de la MA (cortex entorhinal, cortex temporal inférieur /moyen, cortex pariétal inférieur /supérieur, cortex frontal inférieur /supérieur, précunéus, supramarginal) 	<ul style="list-style-type: none"> - Meilleure adhérence au MeDi (continue, catégories) associée à des volumes plus élevés pour le cerveau total, la MG, la SB, les lobes pariétal et temporal, le cortex cingulaire, et l'hippocampe ; et à des épaisseurs corticales plus élevées dans la signature de la MA et le lobe frontal supérieur - Parmi les composantes, des consommations plus élevées de poisson et plus faibles de viande associées à des volumes plus élevés dans les mêmes régions que le MeDi sauf l'hippocampe ; et à des épaisseurs corticales plus élevées sur l'ensemble du cortex pour poisson et le lobe frontal supérieur pour la viande ; et une consommation plus élevée de fruits associée à des volumes plus faibles dans le lobe temporal et l'hippocampe
Gardener et al. ; 2012 ; États-Unis ; Northern Manhattan Study [311]	N = 966 (sans altération cognitive sévère) Age, >55		Régime Méditerranéen (par FFQ) Composantes individuellement	HSB (volume)	<ul style="list-style-type: none"> - Meilleure adhérence au MeDi (continue, catégories) associée à un volume des HSB plus faible - Parmi les composantes, seul un ratio AGM/AGS plus élevé associé à un volume des HSB plus faible

Étude (auteur, année, pays, étude)	Participants (N, population, âge)	Durée de suivi	Exposition nutritionnelle	Évènement d'intérêt	Résultats
Titova et al. ; 2013 ; Suède ; Prospective Investigation of the Vasculature in Uppsala Seniors [289]	N = 194 (cognitivement sains) Age, 75	5 ans entre le FFQ et l'IRM	Régime Méditerranéen (par FFQ) Composantes individuellement	Volume - cérébral total - MG totale - SB totale	- Pas d'association significative pour le MeDi - Parmi les composantes, seule une consommation de viande plus élevée associée avec un volume cérébral total plus faible, sans association spécifique pour la MG en analyse voxel-à-voxel
Booth et al. ; 2014 ; Écosse ; Lothian Birth Cohort of 1936 [502]	N = 565 (non-déments) Age, 73	3 ans entre le FFQ et l'IRM	Profil alimentaire « health aware » issu d'une ACP (consommations élevées de fruits et carottes, et faibles de viande transformées, œufs et liqueurs/spiritueux) (par FFQ)	Volume - perte de volume : 1-(volume total/ intracrânien) x100 Microstructure - fraction d'anisotropie moyenne HSB (volume)	- Meilleure adhérence au profil « health aware » (continue) associée à une perte de volume moins importante (pas robuste à la correction pour tests multiples) - Meilleure adhérence au profil « health aware » (continue) associée à une meilleure intégrité de la SB (fraction d'anisotropie plus élevée ; pas robuste à la correction pour tests multiples) - Pas d'association avec les HSB
Corley et al. ; 2020 ; Écosse ; Lothian Birth Cohort of 1936 [503]	N = 358 (cognitivement sains) Age, 79		Profils alimentaires issus d'une ACP sur les consommations de 130 composantes (par FFQ) (1) MeDi-like (2) aliments transformés	Volume - cérébral total - MG totale - SB totale Microstructure - fraction d'anisotropie diffusivité moyenne (totale et analyse voxel-à-voxel) HSB (volume)	- Pas d'association avec les volumes cérébraux - Pas d'association avec les HSB - Plus forte adhérence au profil 2 « aliments transformés » associée à une moins bonne intégrité de la SB (fraction d'anisotropie plus faible) dans le splénium du corps calleux (pas robuste à la correction pour tests multiples)
Matthews et al. ; 2014 ; États-Unis [492]	N = 45 (cognitivement sains) Age, 25-71		Régime Méditerranéen (par FFQ)	Volume - MG, analyse voxel-à-voxel	- Meilleure adhérence au MeDi (forte vs faible) associée à des volumes de MG plus élevés dans le cortex cingulaire postérieur, le précunéus, les cortex frontal et temporal
Mosconi et al. ; 2014 ; États-Unis [493]	N = 52 (cognitivement sains) Age, 25-72		Régime Méditerranéen (par FFQ)	Épaisseur corticale - cortex entorhinal - lobe pariétal inférieur - lobe temporal moyen - cortex orbito-frontal - cortex cingulaire postérieur	- Meilleure adhérence au MeDi (continue, catégories) associée à des épaisseurs corticales plus élevés dans l'hémisphère gauche pour le cortex entorhinal, le lobe orbito-frontal et le cortex cingulaire postérieur (associations plus fortes chez les non porteurs de l'APOEε4)

Étude (auteur, année, pays, étude)	Participants (N, population, âge)	Durée de suivi	Exposition nutritionnelle	Évènement d'intérêt	Résultats
Pelletier et al. ; 2015 ; France ; 3-Cités [215]	N = 146 (non-déments) Age, ≥65	9 ans entre le FFQ et l'IRM	Régime Méditerranéen (par FFQ) Composantes individuellement	Volume - MG et SB, analyse voxel-à-voxel Microstructure - fraction d'anisotropie, diffusivités moyenne, radiale et axiale, analyse voxel-à-voxel	- Pas d'association avec les volumes de MG ou SB - Meilleure adhérence au MeDi (continue) associée à une meilleure intégrité de la SB (diffusivités plus faibles et fraction d'anisotropie plus élevée), notamment dans le corps calleux et les radiations thalamiques - Parmi les composantes, des consommations plus élevées de produits laitiers (continue) et modérée d'alcool associées à une meilleure intégrité de la SB dans le corps et le genou du corps calleux
Staubo et al. ; 2017 ; États-Unis ; Mayo Clinic Study of Aging [285]	N = 672 (cognitivement sains) Age, 70-89		Régime Méditerranéen (par FFQ) Composantes individuellement	Volume - hippocampe Épaisseur corticale : - lobes frontal, occipital, pariétal et temporal - signature de la MA (cortex entorhinal, cortex temporal inférieur et moyen, fusiforme) - régions d'intérêt	- Pas d'association avec le volume hippocampique - Meilleure adhérence au MeDi (continue) associée à des épaisseurs corticales plus élevées dans la moyennes des lobes, les lobes frontal, pariétal et occipital, le temporal supérieur et moyen, le préfrontal dorsolatéral, le précunéus, le fusiforme et les régions linguales - Parmi les composantes, des consommations plus élevées de poisson, légumineuses, légumes, céréales et viandes, et plus faibles de fruits associées à des épaisseurs corticales plus élevées dans différentes régions corticales
Mosconi et al. ; 2018 ; États-Unis [494]	N = 116 (cognitivement sains) Age, 30-60		Régime Méditerranéen (par FFQ)	Structure cérébrale - variable latente de l'épaisseur corticale dans les régions vulnérables de la MA (cortex entorhinal, cingulaire postérieur, et orbito-frontal, lobe temporal inférieur et moyen)	- Meilleure adhérence au MeDi (continue) associée à une meilleure structure cérébrale
Akbaraly et al. ; 2018 ; États-Unis ; Whitehall II [292]	N = 459 Age, 60 (moyenne)	13 ans entre le FFQ et l'IRM	AHEI-2010 (par FFQ, moyenne de 3 répétés sur 11 ans, 13 ans avant l'IRM) Composantes individuellement	Volume - hippocampe	- Score AHEI-2010 plus élevé (régime alimentaire sain) associé à un volume hippocampique plus élevé - Parmi les composantes, seule une consommation d'alcool plus élevée associée à un volume hippocampique plus élevé
Karstens et al. 2019 ; États-Unis [495]	N = 76 (cognitivement sains) Age, >60		Régime Méditerranéen (par FFQ)	Volume - MG totale - SB totale - hippocampe - gyrus denté HSB (volume)	- Meilleure adhérence au MeDi (2 catégories) associée à un volume du gyrus denté plus élevé - Pas d'association avec les HSB

Étude (auteur, année, pays, étude)	Participants (N, population, âge)	Durée de suivi	Exposition nutritionnelle	Évènement d'intérêt	Résultats
Zabetian-Targhi et al. ; 2019 ; Australie ; Cognition and Diabetes in Older Tasmanians [504]	N = 689 (avec ou sans diabète) Age, 55-90		Profils alimentaires issus d'une ACP sur les consommations de 35 composantes (par FFQ) <i>Pour les diabétiques</i> (1) Prudent « sain » (2) Traditionnel <i>Pour les non-diabétiques</i> (1) Prudent « sain » (2) Traditionnel (3) Occidental	Volume - MG totale - SB totale - hippocampe HSB (volume) Infarctus cérébraux Microsaignements	- Adhérence plus forte au profil 3 « occidental » (continue) associée à un volume de MG totale plus faible, chez les non-diabétiques uniquement - Pas d'associations avec les lésions vasculaires
Schwarz et al. ; 2020 ; Allemagne ; SmartAge trial [496]	N = 137 (cognitivement sains, troubles subjectifs de la mémoire) Age, 60-90		Régime Méditerranéen (par FFQ)	Volume - MG totale - SB totale - hippocampe Épaisseur corticale - total - lobes frontal, pariétal, temporal et cingulaire - signature de la MA (cortex entorhinal, précunéus, cortex pariétal inférieur, et temporal inférieur, gyrus cingulaire)	- Meilleure adhérence au MeDi (continue) associée à un volume de MG totale plus élevé
Rodrigues et al. 2020 ; Portugal ; SWICHBOX consortium [497]	N = 76 Age, ≥50	1,5 ans entre le FFQ et l'IRM	Régime Méditerranéen (par FFQ)	Volume - MG totale - SB totale Microstructure - fraction d'anisotropie diffusivités moyenne et radiale, analyse voxel-à-voxel HSB (volume)	- Pas d'association avec les volumes cérébraux - Pas d'association avec les HSB - Meilleure adhérence au MeDi (≥10) associée à une meilleure intégrité de la SB (diffusivités plus faibles et fraction d'anisotropie plus élevée), notamment dans le corps calleux, le faisceau longitudinal, la couronne radiale

Étude (auteur, année, pays, étude)	Participants (N, population, âge)	Durée de suivi	Exposition nutritionnelle	Évènement d'intérêt	Résultats
Ballarini et al. ; 2021 ; Allemagne ; DZNE-Longitudinal Cognitive Impairment and Dementia Study [294]	N = 512 (cognitivement sains, avec une histoire familiale de MA, avec des troubles subjectifs de la mémoire ou MCI) Age, 59-86		Régime Méditerranéen (par FFQ) Composantes individuellement	Volume - MG, analyse voxel-à-voxel restreinte à l'hippocampe et au parahippocampe	- Meilleure adhérence au MeDi (continue) associée à des volumes hippocampiques et parahippocampiques plus élevés - Pas d'association pour les composantes individuelles
Melo van Lent et al. ; 2021 ; États-Unis ; Framingham Heart Study [485]	N = 1904 (non-déments) Age, 61 (moyenne)	2 à 5 ans entre le FFQ et l'IRM	MIND diet (par FFQ, moyenne de 3 répétés sur 10 ans, avec le 1 ^{er} 2 à 5 ans avant l'IRM)	Volume - cérébral total - hippocampe - ventricules HSB (volume) Infarctus cérébraux silencieux	- Meilleure adhérence au MIND diet (continue) associée à un volume cérébral total plus élevé (et à un volume hippocampique plus élevé chez les non porteurs de l'APOEε4) - Pas d'association avec les lésions vasculaires

Études longitudinales

Jacka et al. ; 2015 ; Australie ; Personality And Total Health Through Life Study [509]	N = 255 Age, 60-64	4 ans	Profils alimentaires issus d'une ACP sur les consommations de 188 composantes (par FFQ) (1) Prudent « sain » (2) Occidental	Volume (atrophie) - hippocampe	- Pas d'association avec l'atrophie hippocampique - Adhérence plus forte au profil 1 « prudent - sain » et plus faible au profil 2 « occidental » (continues) associée à un volume de l'hippocampe gauche plus élevé à l'inclusion en analyse transversale
Luciano et al. ; 2017 ; Écosse ; Lothian Birth Cohort of 1936 [297]	N = 401 (non-déments) Age, >70	3 ans avec le premier IRM 3 ans après le FFQ	Régime Méditerranéen (par FFQ) Poisson et viande	Volume (atrophie) - cérébral total - MG totale Amincissement cortical - cortex total	- Meilleure adhérence au MeDi (continue) associée à une moindre atrophie du cerveau total - Pas d'association transversale avec les volumes - Pas d'association pour les consommations de poisson ou viande avec les volumes ou l'épaisseur corticale
Walters et al. ; 2018 ; États-Unis [498]	N = 70 (cognitivement sains) Age, 30-60	2-3 ans	Régime Méditerranéen (par FFQ)	Amincissement cortical - cortex entorhinal - cortex cingulaire postérieur - cortex frontal	- Pas d'association significative
Berti et al. ; 2018 ; États-Unis [499]	N = 70 (cognitivement sains) Age, 30-60	2-3 ans	Régime Méditerranéen (par FFQ)	Volume - GM, analyse voxel-à-voxel	- Pas d'association significative

Étude (auteur, année, pays, étude)	Participants (N, population, âge)	Durée de suivi	Exposition nutritionnelle	Évènement d'intérêt	Résultats
Essais cliniques randomisés					
Neth et al. ; 2020 ; États-Unis [500]	N = 20 (troubles subjectifs de la mémoire) Age, 64 (moyenne)	6 semaines + 6 semaines « wash-out » + 6 semaines	Régime Méditerranéen cétogène modifié vs régime faible en matière grasse de l'American Heart Association	Volume - MG moyenne lobes temporaux inférieur, moyen et supérieur, noyaux caudés, para- central, cortex cingulaire postérieur, amygdale, hippocampe, cortex entorhinal, gyrus angulaire	- Pas d'association significative

Abréviations : AGM, Acides Gras Monoinsaturés ; AGS, Acides Gras Saturés ; AHEI-2010, Alternative Healthy Eating Index 2010 ; *APOEε4*, allèle ε4 de l'apolipoprotéine E ; FFQ, *Food Frequency Questionnaire* ; HSB, Hypersignaux de la Substance Blanche ; IRM, Imagerie par Résonance Magnétique ; MA, Maladie d'Alzheimer ; MCI, *Mild Cognitive Impairment* ; MG, Matière Grise ; MeDi, Diète Méditerranéenne ; SB, Substance Blanche.

Tableau 13. Études épidémiologiques sur l'association entre profils alimentaires et lésions cérébrales typiques de la maladie d'Alzheimer à la TEP dans le vieillissement, classées par année de publication.

Étude (auteur, année, pays, étude)	Participants (N, population, âge)	Durée de suivi	Exposition nutritionnelle	Évènement d'intérêt	Résultats
Études transversales					
Matthews et al. ; 2014 ; États-Unis [492]	N = 45 (cognitivement sains) Age, 25-71		Régime Méditerranéen (par FFQ)	Charge A β (TEP-PiB) - analyse voxel-à-voxel	- Meilleure adhérence au MeDi (forte vs faible) associée à une charge en A β plus faible dans le cortex insulaire, le putamen, les cortex frontal et temporal
Merrill et al. ; 2016 ; États-Unis [505]	N = 44 (troubles subjectifs de la mémoire ou MCI) Age, 40-85		Régime de type Méditerranéen (question à un item, adhérence oui/non)	Charge A β et Tau (TEP-FDDNP)	- Adhérence au régime de type MeDi associée à une charge en A β et tau plus faible
Vassilaki et al. ; 2018 ; États-Unis ; Mayo Clinic Study of Aging [217]	N = 278 (cognitivement sains) Age, 70-89	3,5 ans entre le FFQ et la TEP	Régime Méditerranéen (par FFQ) Composantes individuellement	Charge A β (TEP-PiB) - moyenne dans régions vulnérables MA (lobes préfrontal, orbito-frontal, pariétal et temporal, cortex antérieur, cortex cingulaire postérieur)	- Meilleure adhérence au MeDi (continue) associée à une charge en A β plus faible et une prévalence plus faible d'une positivité A β - Parmi les composantes, consommations plus élevée de légumes et modérée d'alcool associées à une charge en A β plus faible
Hill et al. ; 2018 ; Australie ; Women's Healthy Ageing Project [506]	N = 115 Age, 66-76		Profils alimentaires issus d'une ACP sur les consommations de 33 composantes (par FFQ) (1) haute teneur en matière grasse (2) MeDi-like (3) « junk food » (4) faible teneur en matière grasse	Charge A β (TEP- ¹⁸ F-florbetapir) - moyenne	- Plus forte adhérence au profil 3 « junk food » associé à une charge en A β plus élevée - Pas d'association pour les autres profils
Hill et al. ; 2018 ; Australie ; Women's Healthy Ageing Project [507]	N = 111 Age, 66-76		Régime Méditerranéen (par FFQ)	Charge A β (TEP- ¹⁸ F-florbetapir) - moyenne	- Pas d'association significative

Étude (auteur, année, pays, étude)	Participants (N, population, âge)	Durée de suivi	Exposition nutritionnelle	Évènement d'intérêt	Résultats
Ballarini et al. ; 2021 ; Allemagne ; DZNE-Longitudinal Cognitive Impairment and Dementia Study [294]	N = 512 (cognitivement sains, avec une histoire familiale de MA, avec des troubles subjectifs de la mémoire ou MCI) Age, 59-86		Régime Méditerranéen (par FFQ) Composantes individuellement	Protéines A β (dosage LCR) - ratio A β_{42} /A β_{40} - A β_{42} Protéines Tau (dosage LCR) - Tau phosphorylé (pTau ₁₈₁) - ratio A β_{42} /pTau ₁₈₁	- Meilleure adhérence au MeDi (continue) associée à des taux de pTau ₁₈₁ plus faibles dans la LCR, et à des ratios A β_{42} /A β_{40} et A β_{42} /pTau ₁₈₁ plus élevés dans le LCR - Pas d'association pour les composantes individuelles
Études longitudinales					
Rainey-Smith et al. ; 2018 ; Australie ; Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle [327]	N = 77 (cognitivement sains avec des plaques A β) Age, ≥ 60	3 ans	Régime Méditerranéen (par FFQ) Composantes individuellement	Charge A β (accumulation ; TEP-PiB) - moyenne	- Meilleure adhérence au MeDi (continue) associée à une moindre accumulation d'A β - Parmi les composantes, seule une consommation plus élevée en fruits associée à une moindre accumulation d'A β
Walters et al. ; 2018 ; États-Unis [498]	N = 70 (cognitivement sains) Age, 30-60	2-3 ans	Régime Méditerranéen (par FFQ)	Charge A β (accumulation ; TEP-PiB) - cortex entorhinal, cingulaire postérieur et frontal	- Pas d'association significative
Berti et al. ; 2018 ; États-Unis [499]	N = 70 (cognitivement sains) Age, 30-60	2-3 ans	Régime Méditerranéen (par FFQ)	Charge A β (TEP-PiB) - analyse voxel-à-voxel	- Moins bonne adhérence au MeDi (faible vs forte) associée à une charge en A β plus élevée dans le cortex cingulaire postérieur et le cortex frontal
Essais cliniques randomisés					
Neth et al. ; 2020 ; États-Unis [500]	N = 20 (troubles subjectifs de la mémoire) Age, 64 (moyenne)	6 semaines + 6 semaines « wash-out » + 6 semaines	Régime Méditerranéen cétogène modifié vs régime faible en gras de l' <i>American Heart Association</i>	Protéines A β (dosage LCR) - ratio A β_{42} /A β_{40} - A β_{42} - A β_{40} Protéines Tau (dosage LCR) - pTau ₁₈₁ - Tau total Marqueurs dégénérescences neurofibrillaires (neurofilaments à chaîne légère, neurogranine, YKL40, sTREM2)	- Suivi du régime Méditerranéen cétogène modifié associé à une augmentation du taux d'A β_{42} dans le LCR - Suivi du régime Méditerranéen cétogène modifié associé à une diminution du taux de tau total dans le LCR chez les MCI - Suivi du régime de l' <i>American Heart Association</i> associé à une diminution du taux de tau total dans le LCR

Étude (auteur, année, pays, étude)	Participants (N, population, âge)	Durée de suivi	Exposition nutritionnelle	Évènement d'intérêt	Résultats
Hoscheidt et al. ; 2021 [508]	N = 87 (cognitivement sains ou MCI) Age, 45-65	4 semaines	Régime de type Méditerranéen (index glycémique, consommations d'AGS et sodium faibles) vs régime de type Occidental (index glycémique, consommations d'AGS et sodium élevés)	Protéines A β (dosage LCR) - ratio A β_{42} /A β_{40} - A β_{42} - A β_{40} Protéines Tau (dosage LCR) - pTau ₁₈₁ - Tau total - ratio A β_{42} /pTau ₁₈₁	- Suivi du régime Méditerranéen associé à une diminution du taux de A β_{40} et une augmentation de ratio A β_{42} /A β_{40} (chez les cognitivement sains) ; et à une augmentation du taux de tau total et une diminution du ratio A β_{42} /pTau ₁₈₁ (chez les MCI) - Associations inverses observées pour le suivi du régime occidental, avec une différence significative entre les deux régimes

Abréviations : A β , Amyloïde- β ; ACP, Analyse en Composantes Principales ; FDDNP, 2-(1-{6-[(2-[fluorine-18]fluoroethyl)(methyl)amino]-2-naphthyl}-ethylidene)malononitrile ; FFQ, *Food Frequency Questionnaire* ; LCR, Liquide Céphalo-rachidien (ou liquide cérébrospinal) ; MA, Maladie d'Alzheimer ; MCI, *Mild Cognitive Impairment* ; MeDi, Diète Méditerranéenne ; PiB, Pittsburg Compound B ; pTau₁₈₁, Tau phosphorylé 181 ; TEP, Tomographie par Émission de Positons.

1.5 Bilan de l'état de l'art et objectifs de thèse

1.5.1 Bilan des connaissances

Le vieillissement cérébral est un processus physiologique, et parfois pathologique, caractérisé par le développement progressif de nombreuses altérations structurelles et fonctionnelles qui se manifestent chez certaines personnes par un déclin cognitif progressif et l'apparition de pathologies cliniques comme la démence. Les techniques de neuro-imagerie (IRM et TEP notamment) offrent la possibilité d'observer *in vivo* ces altérations cérébrales liées à l'âge et fournissent des biomarqueurs précoces de la démence.

Dans un contexte d'augmentation constante du nombre de personnes âgées dans le monde, les prévalences de la démence et de sa principale cause, la maladie d'Alzheimer, sont en augmentation au niveau mondial. La démence pourrait ainsi toucher plus de 150 millions de personnes d'ici 2050, en faisant un problème de santé publique majeur. Toutefois, les observations d'une diminution de la prévalence de la démence dans certains pays (en lien avec l'amélioration de la qualité de vie) et de variabilités interindividuelles (sous-tendues par le concept de résilience) montrent qu'il est possible d'agir contre le développement des pathologies cérébrales liées à l'âge. Dans ce contexte, la nutrition est un potentiel facteur de risque modifiable de ces pathologies complexes et multifactorielles. En effet, de par ses propriétés possiblement pléiotropiques, avec une capacité d'agir sur différentes composantes de la santé cérébrale tout au long de la vie (effets sur les facteurs de risque cardiovasculaires, rôle dans la plasticité cérébrale, prévention des altérations cérébrales liées à l'âge), la nutrition est une piste de prévention prometteuse. Les études épidémiologiques se sont ainsi d'abord intéressées à des nutriments d'intérêt, comme les AGPI n-3 importants pour la structure des neurones et possédant de nombreuses propriétés neuro-protectrices, les nutriments antioxydants (caroténoïdes, vitamines C et E et polyphénols) aidant le cerveau à faire face au stress oxydant, et les vitamines B et D aux multiples propriétés bénéfiques pour la santé. Plus récemment, la nutrition a été étudiée d'un point de vue plus global, à travers les régimes alimentaires comme le MeDi et le MIND diet, qui permettent de prendre en considération les interactions entre les aliments et les effets potentiellement synergiques des différents nutriments.

Les études épidémiologiques sur la relation entre la nutrition et le déclin cognitif lié à l'âge ou le risque de démence ont toutefois montré des résultats contradictoires. Le

développement des biomarqueurs précoces du vieillissement cérébral en neuro-imagerie permet d'appréhender les mécanismes sous-tendant les relations entre les facteurs de risque et les symptômes cliniques du vieillissement cérébral. Ainsi depuis quelques années, les études épidémiologiques ont analysé les associations entre la nutrition et les marqueurs en neuro-imagerie, majoritairement des indicateurs de la macrostructure, de la microstructure (ou connectivité structurelle) ou des lésions vasculaires à l'IRM, et dans de moindres mesures des indicateurs des lésions typiques de la maladie d'Alzheimer à la TEP ou des indicateurs du fonctionnement cérébral à l'IRMf. À l'instar des résultats sur le vieillissement cognitif, ces études ont parfois mis en avant des résultats contradictoires, y compris dans les grandes cohortes sur le vieillissement cérébral et/ou vasculaire (bien que la majorité des analyses soient transversales).

La revue de la littérature de ces études en neuro-imagerie met en avant quelques limites : nombre de participants inclus relativement faible à l'exception que quelques grandes études de cohorte ; manque d'études longitudinales avec des temps de suivi conséquents pour évaluer les effets à long terme de la nutrition sur la structure cérébrale et limiter les biais de causalité inverse ; lésions vasculaires étudiées principalement à travers les hypersignaux de la substance blanche sans considération du processus lésionnel global.

Ainsi, contrairement au domaine cardiovasculaire, la recherche sur la prévention du vieillissement cérébral, physiologique et pathologique, via la nutrition est un domaine encore récent et relativement parcellaire, de sorte qu'on n'a pas une vision claire des facteurs nutritionnels les plus importants pour la promotion de la santé cérébrale à long terme dans un contexte de vieillissement.

L'état de l'art suggère qu'il est pertinent de continuer une double approche complémentaire, du nutriment au profil dans son ensemble. D'un côté, l'étude des nutriments d'intérêt renseigne sur des mécanismes, potentiellement nutriment-spécifiques, qui peuvent être décryptés via la neuro-imagerie. D'un autre côté, les profils alimentaires permettent de considérer les effets additifs entre les nutriments et apparaissent plus intéressants d'un point de vue santé publique pour mettre en place des recommandations dans le cadre de stratégies préventives compréhensibles de la population.

1.5.2 Objectifs spécifiques de la thèse

L'objectif principal de cette thèse était d'appréhender les mécanismes sous-tendant la relation entre exposition nutritionnelle et vieillissement cognitif par l'étude de plusieurs marqueurs IRM du vieillissement cérébral : (1) indicateurs structurels, et (2) indicateurs des lésions vasculaires. La nutrition a également été abordée par différentes approches complémentaires : biomarqueurs plasmatiques de nutriments, aliments d'intérêt et régime alimentaire. Les études présentées dans cette thèse ont été menées chez les personnes âgées de plus de 65 ans suivies depuis 1999 dans le cadre de la cohorte multicentrique des 3-Cités (3C).

Les données en neuro-imagerie disponibles dans les centres de Bordeaux et de Dijon de la cohorte 3C présentent deux originalités que nous avons mises à profit dans ce travail de thèse. D'un côté, le centre bordelais dispose de trois examens IRM répétés sur 10 ans qui offrent la possibilité d'étudier l'évolution des volumes cérébraux avec un temps de suivi plus important que ceux actuellement proposés dans la littérature. D'un autre côté, le premier examen IRM de 3C Dijon propose une description détaillée des lésions vasculaires permettant d'appréhender la composante vasculaire de vieillissement cérébral avec une approche globale innovante par combinaison de plusieurs marqueurs lésionnels.

Une grande partie de ce travail de thèse porte sur l'évaluation du rôle de la nutrition dans la neurodégénérescence à partir de l'étude des indicateurs structurels, qui incarnent des biomarqueurs validés de la démence.

Nous examinerons d'abord des grandes familles de nutriments pour lesquels les hypothèses issues de la littérature sont les plus robustes : les AGPI n-3 LC (**article 1**), composés constitutifs des membranes neuronales disposant de diverses propriétés neuro-protectrices, et les caroténoïdes (**article 2**), antioxydants prometteurs pour la santé cérébrale mais encore peu étudiés et uniquement en transversal. Au sein de la cohorte 3C Bordeaux disposant de 10 ans de suivi pour les données en neuro-imagerie, nous évaluerons la relation entre les biomarqueurs plasmatiques de ces nutriments et l'évolution à long terme de la structure cérébrale, avec un intérêt particulier pour l'atrophie du lobe temporal médian impliquée précocement dans la maladie d'Alzheimer.

Dans une approche plus globale de l'alimentation, nous nous intéresserons au MIND diet récemment développé, qui démontre de résultats encourageants pouvant être mis à profit dans des stratégies de prévention. Ce régime alimentaire sera évalué en relation avec la

structure cérébrale et l'intégrité de la substance blanche dans la cohorte 3C Bordeaux (**article 3**).

En parallèle de l'étude des biomarqueurs en neuro-imagerie, nous évaluerons les associations des différentes expositions nutritionnelles avec les indicateurs cliniques du vieillissement cérébral (risque de démence et déclin cognitif).

Une seconde partie de cette thèse porte sur la charge cérébrale vasculaire, abordée par une nouvelle approche méthodologique combinant plusieurs lésions vasculaires : les hypersignaux de la substance blanche, les infarctus cérébraux silencieux et les dilatations des espaces périvasculaires, très peu étudiées dans la littérature. Au sein de la cohorte 3C Dijon, la charge vasculaire globale sera mise en relation avec la consommation de poisson, source d'AGPI n-3 et de vitamine D, pour lesquels nous disposons d'hypothèses robustes (**article 4**).

Chapitre 2 : Méthodes

2.1 La cohorte des 3-Cités

2.1.1 Présentation, population d'étude et recueil des données

Cette thèse porte sur des données de l'étude française des Trois-Cités (3C). L'étude 3C est une cohorte prospective, initiée en 1999 à Bordeaux, Montpellier et Dijon, avec pour objectif d'étudier les facteurs de risque vasculaires associés à la démence chez les sujets âgés de 65 ans ou plus [510]. Les individus inclus dans 3C ont été sélectionnés aléatoirement sur les listes électorales des trois villes, parmi les personnes de 65 ans ou plus, ne résidant pas en institution (N = 34.922). Parmi les personnes tirées au sort, 76% ont été contactées par courrier pour participer à l'étude, et 37% ont accepté de participer et ont signé un consentement éclairé. Finalement, entre janvier 1999 et mars 2001, 9.294 participants ont été inclus dans 3C, dont 2.104 à Bordeaux, 2.259 à Montpellier et 4.931 à Dijon.

Dans cette cohorte prospective, des visites de suivi ont été réalisées tous les 2 ou 3 ans, avec des questionnaires standardisés, examens et mesures communs aux trois centres. Le suivi des participants est toujours en cours à Bordeaux mais a été stoppé en 2012 à Dijon et en 2016 à Montpellier. Des études ancillaires avec des recueils spécifiques de données ont été réalisées indépendamment dans chaque centre. Les travaux de cette thèse portent sur les données de Bordeaux et Dijon où des examens IRM répétés ont été réalisés (voir paragraphe **2.1.3 Données IRM** et **Figure 17**). De plus, une étude nutritionnelle approfondie a été réalisée à Bordeaux, avec un dosage des biomarqueurs nutritionnels plasmatiques à l'inclusion, et une enquête nutritionnelle détaillée incluant un FFQ et un rappel des 24-heures à la première visite de suivi (voir **2.1.4 Données nutritionnelles** et **Figure 17**).

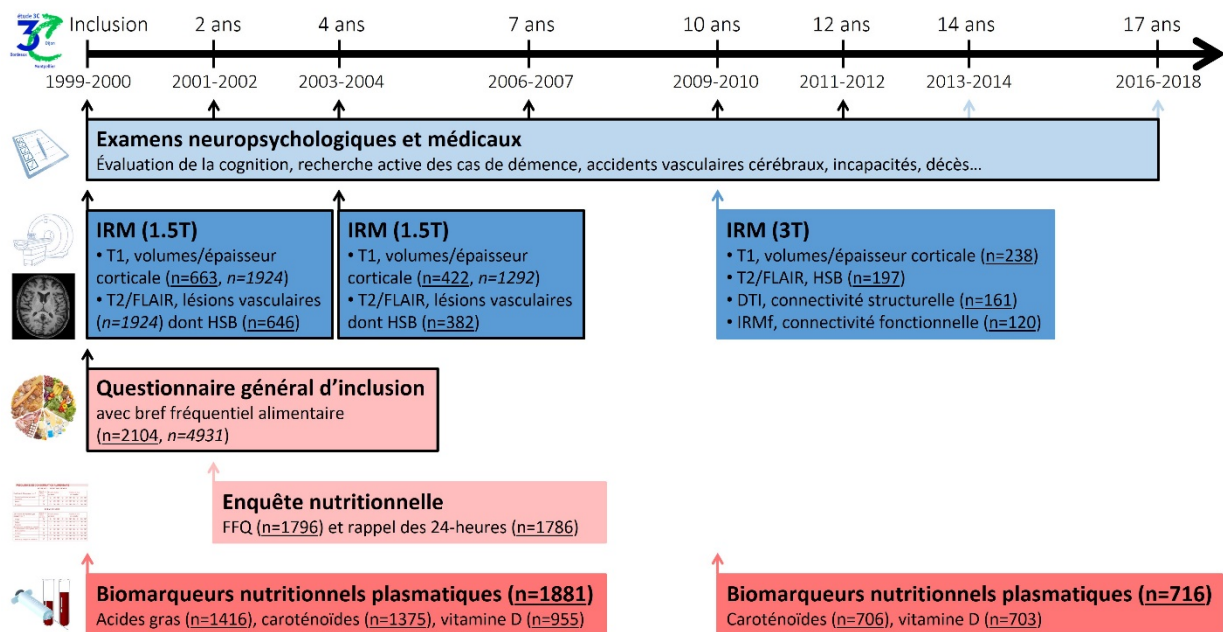


Figure 17. Schéma du recueil des données mises à profit dans ce travail de thèse dans la cohorte des 3-Cités, Bordeaux et Dijon, 1999-2018.

Données recueillies à Bordeaux et à Dijon (flèches noires) ou à Bordeaux uniquement (flèches colorées). Effectifs indiqués séparément pour Bordeaux (souligné) et pour Dijon (italique).

Abréviations : A β , Amyloïde β ; DTI, *Diffusion Tensor Imaging* ; FFQ, *Food Frequency Questionnaire* ; FLAIR, *Fluid-Attenuated Inversion Recovery* ; HSB, Hypersignaux de la Substance Blanche ; IRM, Imagerie par Résonance Magnétique ; IRMf, IRM fonctionnelle de repos.

2.1.2 Données cognitives

2.1.2.1 Tests neuropsychologiques

Les performances cognitives ont été évaluées par un psychologue à chaque visite de suivi à domicile à l'aide d'une batterie de tests neuropsychologiques validés couvrant plusieurs domaines cognitifs : la mémoire, l'attention, le langage et les capacités visuo-spatiales.

Dans cette thèse, le déclin cognitif est un évènement d'intérêt complémentaire de l'évolution de la structure cérébrale avec le vieillissement. Cet indicateur des manifestations cliniques du vieillissement cérébral est ainsi analysé uniquement dans le centre bordelais (**article 1**). L'évolution des performances cognitives au cours du suivi dans la cohorte est estimée par huit évaluations de l'inclusion au dernier suivi en 2016-2018. Cinq tests cognitifs évaluant différents domaines cognitifs ont été utilisés : le *Mini-Mental State Examination* (MMSE) [140] ; le test de rétention visuelle de Benton (*Benton Visual Retention Test*, BVRT) [511] ; le Set Test d'Isaac (*Isaacs' Set Test*, IST) [512] ; et le *Trail Making Test* (parties A et B, TMT-A et TMT-B) [513]. Les tests détaillés sont présentés en **Figure 18**, brièvement :

- le MMSE (**Figure 18, panel A**) évalue les capacités cognitives globales à travers : les performances d'orientation dans le temps et l'espace ; l'enregistrement et la mémoire ; l'attention et la concentration ; la praxie (c'est-à-dire la coordination et l'adaptation des mouvements volontaires) ; et les capacités de construction et de langage. Le score au MMSE est égal à la somme des scores obtenus aux 30 items du test, variant de 0 (performances très altérées) à 30 (performances normales). Le MMSE est le test cognitif le plus utilisé en clinique, permettant de distinguer les individus cognitivement normaux de ceux présentant une démence modérée, pour lesquels un déclin rapide des performances est observé dans les trois ans précédant le diagnostic clinique [514].
- le BVRT (**Figure 18, panel B**) évalue l'attention, la mémoire visuelle immédiate et la mémoire de travail (c'est-à-dire la mémoire à court terme permettant la réalisation d'activités cognitives complexes, un trouble cognitif significatif du vieillissement cérébral lié à l'âge [515] et avec un déclin accéléré trois ans avant le diagnostic de maladie d'Alzheimer [514]). Dans ce test, une figure géométrique est présentée pendant 10 secondes au participant qui doit ensuite l'identifier parmi quatre possibilités. Quinze figures sont présentées successivement, et le score au BVRT correspond au nombre de bonnes réponses, variant de 0 (performances altérées) à 15 (performances normales).
- l'IST (**Figure 18, panel C**) est un test de la fluence verbale sémantique, qui est la capacité à mémoriser sous forme de catégories en réseau des informations factuelles (mots, concepts et connaissances générales) sur le monde et sur soi-même. La mémoire sémantique est altérée précocement dans le processus de démence [514], et est caractérisée par une difficulté d'élocution et par des circonlocutions (remplacement d'un mot précis par une expression). L'IST consiste à citer le maximum de mots possibles dans une catégorie sémantique spécifique (maximum de 10 mots) en un temps donné (15, 30 et 60 secondes). Quatre catégories sont successivement proposées : villes, fruits, animaux et couleurs. Le score IST est égal au nombre de mots cités, variant de 0 (performances très altérées) à 40 (performances normales).
- le TMT évalue les fonctions exécutives, c'est-à-dire les capacités cognitives de logique, de stratégie, de planification et de raisonnement permettant d'initier et de maintenir un comportement cohérent adapté vers un but. Ces capacités sont altérées dans le vieillissement physiologique mais aussi précocement dans le vieillissement pathologique. Dans la partie A du TMT (**Figure 18, panel D**), le participant doit relier, dans un ordre croissant et sans lever le stylo, les nombres de 1 à 25 présentés de façon semi-aléatoire sur une feuille. Dans la partie B (**Figure 18, panel E**), des nombres de 1 à 13 et des lettres de A à L sont présentés et doivent être reliés dans un ordre croissant

et alphabétique avec une alternance de nombre et de lettre. Les scores utilisés sont calculés comme le nombre de bons déplacements (bon passage d'un nombre à l'autre) divisé par le temps mis pour terminer le test, un score plus élevé indiquant de meilleures performances.

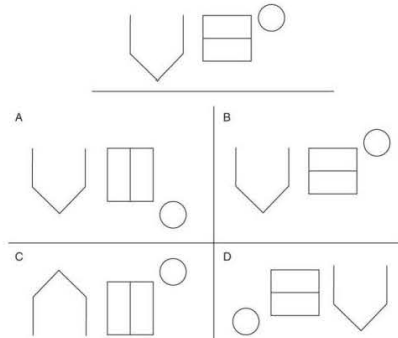
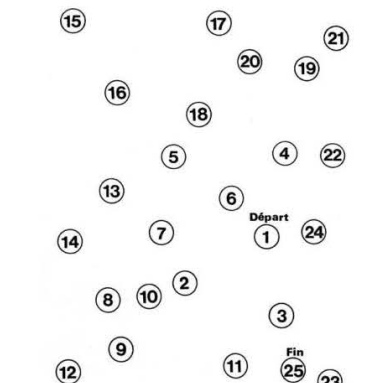
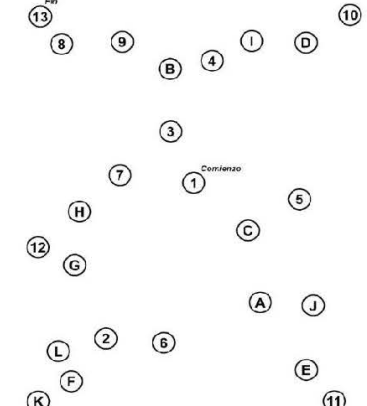
A. Mini Mental Status (MMSE)	C. Set Test d'Isaacs (IST)																												
<p>1) Quel jour de la semaine sommes-nous ? 2) Quelle est la date aujourd'hui ? 3) En quel mois sommes-nous ? 4) En quelle saison sommes-nous ? 5) En quelle année sommes-nous ? 6) Où sommes-nous ici ? (Quel hôpital, quelle maison de retraite, rue, lieu-dit...) 7) À quel étage sommes-nous ? 8) Dans quelle ville sommes-nous ? 9) Dans quel département sommes-nous ? 10) Dans quel pays sommes-nous ?</p> <p><i>L'examineur doit prononcer les mots suivants au rythme de un par seconde. En cas de difficultés, recommencer jusqu'à 5 fois</i></p> <p>Répétez les mots suivants : citron, clé, ballon</p> <p>11) 1^{er} mot cité 12) 2nd mot cité 13) 3^{ème} mot cité</p> <p>Soustraire 7 de 100 ainsi de suite.</p> <p>14) 93 15) 86 16) 79 17) 72 18) 65</p> <p><i>L'examineur fait passer plusieurs autres tests cognitifs après la question 18, puis reprend le test.</i></p> <p>Vous souvenez-vous des trois mots que vous avez répétés tout à l'heure ?</p> <p>19) 1^{er} mot cité 20) 2nd mot cité 21) 3^{ème} mot cité</p> <p>22) Qu'est-ce que c'est que cela (montrer un crayon) 23) Qu'est-ce que c'est que cela (montrer la montre) 24) Répétez : pas de si ni de mais</p> <p>Faire exécuter au sujet les trois ordres successifs</p> <p>25) Prenez cette feuille de papier, 26) pliez-la par le milieu, et 27) posez-la par terre.</p> <p>28) Lisez ce qui est écrit et faites l'action : fermez les yeux 29) Écrivez une phrase de votre choix sur cette feuille 30) Copiez ce dessin sur cette feuille</p> <p style="text-align: right;">Score total sur 30 : /_/_/</p>	<p>Citer le maximum de mot dans chaque catégorie sémantique (max 10 mots/catégories).</p> <p><i>"Je vais vous nommer une catégorie de mots et je vais vous demander de me donner le plus possible de mots appartenant à cette catégorie. La première catégorie ce sont les couleurs. Je vais donc vous demander de me nommer le plus possible de couleurs auxquelles vous pouvez penser pendant 60 secondes".</i></p> <p>Noter le nombre de mots cités en 15, 30 et 60 secondes :</p> <table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <thead> <tr> <th></th> <th>15"</th> <th>30"</th> <th>60"</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Couleurs</td> <td>/_/_/</td> <td>/_/_/</td> <td>/_/_/</td> </tr> <tr> <td>Animaux</td> <td>/_/_/</td> <td>/_/_/</td> <td>/_/_/</td> </tr> <tr> <td>Fruits</td> <td>/_/_/</td> <td>/_/_/</td> <td>/_/_/</td> </tr> <tr> <td>Villes</td> <td>/_/_/</td> <td>/_/_/</td> <td>/_/_/</td> </tr> <tr> <td>Scores totaux</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>(max. 40) :</td> <td>/_/_/</td> <td>/_/_/</td> <td>/_/_/</td> </tr> </tbody> </table>		15"	30"	60"	Couleurs	/_/_/	/_/_/	/_/_/	Animaux	/_/_/	/_/_/	/_/_/	Fruits	/_/_/	/_/_/	/_/_/	Villes	/_/_/	/_/_/	/_/_/	Scores totaux				(max. 40) :	/_/_/	/_/_/	/_/_/
	15"	30"	60"																										
Couleurs	/_/_/	/_/_/	/_/_/																										
Animaux	/_/_/	/_/_/	/_/_/																										
Fruits	/_/_/	/_/_/	/_/_/																										
Villes	/_/_/	/_/_/	/_/_/																										
Scores totaux																													
(max. 40) :	/_/_/	/_/_/	/_/_/																										
<p>B. Test de rétention visuelle de Benton (BVRT)</p> <p><i>"Je vais vous montrer un dessin pendant 10 secondes. Je vais vous demander de le regarder attentivement. Lorsque j'aurai enlevé le modèle, vous devrez le reconnaître parmi un choix de quatre réponses.</i></p> <p><i>Donc, je vais vous montrer le dessin, vous faites attention aux détails car vous devrez me dire quel dessin vous avez vu."</i></p>  <p>Noter le nombre de bonnes réponses sur 15 figures présentées successivement.</p> <p style="text-align: right;">Score total sur 15 : /_/_/</p>	<p>D. Trail Making A (TMT-A)</p> <p><i>"Vous devez relier les chiffres dans l'ordre croissant à partir de 1, sans relever le crayon".</i></p>  <p>Noter le nombre de bons déplacements (bons passages d'un nombre à l'autre) : /_/_/</p> <p>Noter le temps total de l'épreuve si le sujet termine le test. Si le sujet s'arrête au cours du test, noter le temps jusqu'à l'arrêt : /_/_/</p>																												
	<p>E. Trail Making B (TMT-B)</p> <p><i>"Vous allez maintenant relier le 1er chiffre en commençant par 1 avec la première lettre de l'alphabet A puis le second chiffre 2 avec la seconde lettre de l'alphabet B et ainsi de suite, ceci toujours sans relever le crayon".</i></p>  <p>Noter le nombre de bons déplacements : /_/_/</p> <p>Noter le temps total de l'épreuve : /_/_/</p>																												

Figure 18. Tests cognitifs administrés aux différentes visites de suivi dans la cohorte des 3-Cités, Bordeaux (1999-2018), et utilisés dans la thèse [140,511–513].

2.1.2.2 Diagnostic de démence

Le diagnostic de démence est réalisé à chaque visite de suivi selon une procédure en trois étapes :

1. Identification des cas suspects de démence sur la base des performances aux tests cognitifs et fonctionnels lors de la visite de suivi à domicile par des psychologues.
2. Examen clinique des cas suspects de démence par un neurologue pour confirmer ou non de l'existence d'un trouble cognitif en s'appuyant sur la sévérité des troubles cognitifs évaluée par l'échelle CDR (*Clinical Dementia Rating*), l'impact sur les activités de la vie quotidienne et sur les éventuelles données d'imagerie cérébrale disponibles, selon les critères du DSM IV-TR [4], en vigueur au moment de l'étude.
3. Validation du diagnostic par un comité d'experts indépendants, et établissement de l'étiologie associée selon les critères du NINCDS-ADRDA : maladie d'Alzheimer probable, maladie d'Alzheimer possible, démence vasculaire, démence mixte, démence à corps de Lewy, démence parkinsonienne, démence fronto-temporale, ou autres démences.

À Bordeaux, tous les participants, indépendamment des performances cognitives, ont été examinés par un neurologue pour identifier les éventuels cas prévalent de démence à l'inclusion dans la cohorte.

Dans les travaux de cette thèse, l'incidence de la démence a été étudiée jusqu'aux suivis à 14 ans (en 2013-2014 ; **article 1**) ou 17 ans (2016-2018 ; **article 3**) selon les données disponibles au moment des analyses.

2.1.3 Données IRM

À l'inclusion, un examen IRM a été proposé aux participants âgés de moins de 80 ans, avec un objectif initial de 3.300 IRM sur l'ensemble des trois centres de la cohorte [510]. Dans le cadre de cette thèse, les analyses portaient uniquement sur les données de neuro-imagerie recueillies à Bordeaux et à Dijon, les deux centres disposant d'examen IRM répétés. Ainsi, trois examens ont été réalisés à Bordeaux, à l'inclusion (2000-2001), à 4 ans (2004-2006) et à 10 ans (2010-2011) de suivi ; et deux à Dijon, à l'inclusion (1999-2001) et à 4 ans de suivi (2003-2004) (**Figure 17**, p150). Les critères d'exclusion pour les différents examens IRM étaient définis par l'existence de contre-indications à l'IRM : port

d'un pacemaker ou de certaines valves cardiaques, clips vasculaires ferromagnétiques, corps étranger métallique intraoculaire, claustrophobie, obésité majeure et insuffisance respiratoire sévère. Les protocoles de ces études ancillaires et les modalités IRM recueillies étant différents selon les centres (**Figure 17**, p150), les données IRM sont présentées et ont été analysées séparément à Bordeaux (**articles 1, 2 et 3**) et à Dijon (**article 4**). Les trois passations IRM de Bordeaux ont été mises à profit pour étudier l'évolution des volumes cérébraux sur dix ans de suivi, et la description détaillée des lésions vasculaires disponible uniquement au premier IRM à Dijon permet d'étudier la composante vasculaire de vieillissement cérébral avec une approche globale par combinaison de plusieurs marqueurs lésionnels (détaillée en partie **2.2.2.1.3**).

2.1.3.1 Données IRM dans 3C Bordeaux

À Bordeaux, 663 participants ont pris part au premier examen IRM réalisé entre Septembre 1999 et Juin 2001 ; 422, dont 405 précédemment examinés, ont passé une deuxième IRM entre Mai 2004 et Janvier 2006 ; et 239, dont 183 avec les deux premières passations, ont participé à la troisième IRM entre Mars 2010 et Septembre 2011 (**Figure 17**, p150). Pour des raisons de contraintes financières, seule une partie des participants (les premiers de la liste) ayant accepté de participer ont été inclus au premier examen IRM. Les passations IRM suivantes ont été proposées en priorité à ceux ayant eu une IRM précédemment, et enrichies par les cas suspects de démence.

Acquisition des images

Les examens IRM ont été réalisés selon des procédures standardisées, les deux premières passations sur un scanner 1.5 Tesla Gyroscan Interra® system (Philips Medical System, the Netherlands), et la troisième sur un scanner 3 Tesla Achieva® (Philips Medical System, the Netherlands). Ce changement de scanner a posé des problèmes méthodologiques en termes d'analyse statistique qui sont décrits dans la partie **2.2.2.2 Étude de l'évolution de la structure cérébrale dans un contexte de changement de scanner IRM**.

Pour les deux premiers passages, deux types de séquences ont été acquises : une séquence 3D pondérée en T1 et une séquence 2D pondérée en T2. À la troisième passation, le changement de scanner a permis l'obtention de trois séquences supplémentaires : une

séquence 2D FLAIR, une séquence de diffusion, et une séquence d'IRMf au repos. Les paramètres d'acquisition des images IRM sont présentés en **Annexe V**.

Traitement des images et définition des marqueurs d'intérêt

L'analyse des données de neuro-imagerie dans les études épidémiologiques nécessite un prétraitement des images acquises pour chaque participant par des procédures automatisées implémentées dans des logiciels spécifiques permettant l'estimation des volumes cérébraux, de la microstructure et du fonctionnement cérébral pour chaque participant. Ainsi, les analyses des données IRM ont été réalisées en collaboration avec le département d'imagerie du Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux (Neuroimagerie et cognition humaine, Institut de Neurosciences Cognitives et Intégratives d'Aquitaine [INICIA], Unité Mixte de Recherche 5287 – Centre National de la Recherche Scientifique, Université de Bordeaux), en charge de l'acquisition et du prétraitement des données IRM du centre bordelais.

Volumes cérébraux et épaisseur corticale

Les images pondérées en T1 et T2 ont été utilisées pour l'estimation des volumes de matière grise, de substance blanche et de liquide cébrospinal, selon des procédures automatisées implémentées dans des logiciels spécialisés. Le volume total intracrânien correspond à la somme des volumes de matière grise, de substance blanche et de liquide cébrospinal. Dans 3C Bordeaux, différents protocoles ont été appliqués aux images.

Un protocole *Voxel-Based Morphometry* (VBM [516]) automatisé et optimisé, intégré dans le logiciel *Statistical Parametric Mapping release 12* (SPM12 [517]), permet les estimations des volumes de matière grise, de substance blanche et de liquide cébrospinal au sein de chaque voxel dans un espace normalisé commun, c'est-à-dire qu'une transformation est appliquée aux images individuelles pour qu'un même voxel corresponde à une même localisation pour tous les participants. La **Figure 19** présente les différentes étapes du traitement VBM des images T1. À l'issue de cette procédure, des analyses volumétriques au niveau du voxel sans hypothèses *a priori* peuvent être menées sur les cartes de probabilités, ou des régions d'intérêt peuvent être sélectionnées et les volumes calculés pour chaque régions puis analysés comme variable d'intérêt dans des modèles statistiques. Ces deux approches seront détaillées dans la partie **2.2.2.1 Différentes approches de l'analyse des données IRM**.

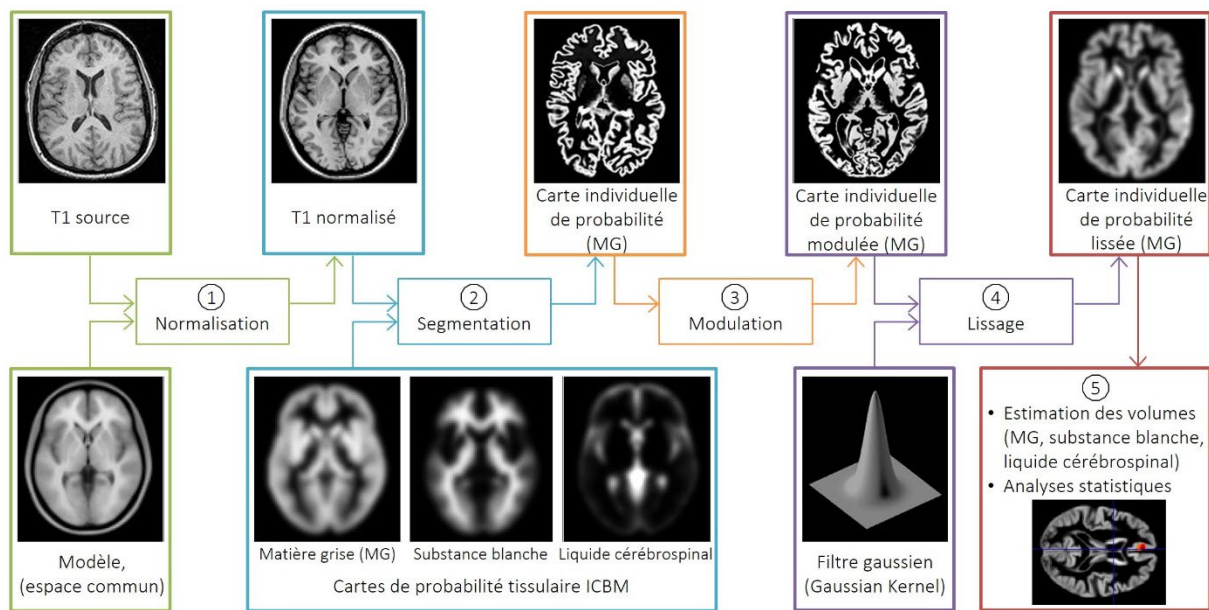


Figure 19. Schéma du processus de traitement des séquences IRM pondérées en T1 par *Voxel-based morphometry* (VBM). Inspiré de *Hobbs et Novak* [518].

Le protocole VBM au sein du logiciel *Statistical Parametric Mapping* permet une estimation des volumes cérébraux et la réalisation d'analyses statistiques selon une procédure en plusieurs étapes : (1) un recalage des images et une normalisation spatiale avec modulation non-linéaire des images individuelles dans un espace commun, de sorte que pour tous les participants, un même voxel correspond à une même localisation ; (2) une segmentation de la matière grise, de la substance blanche et du liquide cérébrospinal, selon l'intensité et la distribution spatiale des voxels, à partir de cartes de probabilités tissulaires (cartes ICBM [*International Consortium for Brain Mapping*] par défaut) ; (3) modulation des cartes de probabilité individuelles, à partir des déterminants jacobiens dérivés des paramètres de normalisation spatiale (étape n°1) afin que les intensités des voxels soient ajustées par la quantité de déformation appliquée lors de la normalisation et permettant ainsi de conserver les volumes originaux des structures cérébrales ; (4) lissage des cartes de probabilités individuelles à l'aide d'un filtre gaussien (Gaussian Kernel) de 8 mm de largeur ; (5) pour chaque participant, les volumes de matière grise, de substance blanche et de liquide cérébrospinal sont estimés par l'intégrale de l'intensité des voxels dans les cartes correspondantes. Des analyses volumétriques au niveau du voxel sans hypothèses *a priori* peuvent être menées sur les cartes de probabilités (comparant les intensités de signal dans deux groupes de participants ou en fonction de variables explicatives [régressions linéaires]) ; des régions d'intérêt peuvent aussi être sélectionnées et les volumes calculés pour chaque régions puis analysés comme variable d'intérêt dans des modèles statistiques.

Le logiciel FreeSurfer 5.1 (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>) peut également être utilisé pour estimation les volumes cérébraux, mais permet en plus l'estimation de l'épaisseur corticale dans des régions d'intérêt, définies selon un atlas de parcellisation, dans l'espace natif des individus, c'est-à-dire sans déformation des images originales (**Figure 20**). De manière générale, il est considéré que les estimations réalisées dans l'espace natif sont plus représentatives de la réalité car le traitement n'implique pas de

déformation des images, comme c'est le cas dans l'espace normalisé. Dans le cadre des **articles 1** et **2**, l'atlas de parcellisation de *Destrieux et al.* a permis la segmentation régions d'intérêt [519].

La procédure *fMRIB's Integrated Registration and Segmentation Tool* (First, [520]) du logiciel *fMRIB Software Library* (FSL, [521]) a également été utilisée pour l'estimation des volumes dans les régions sous-corticales, notamment l'hippocampe, dans l'espace natif.

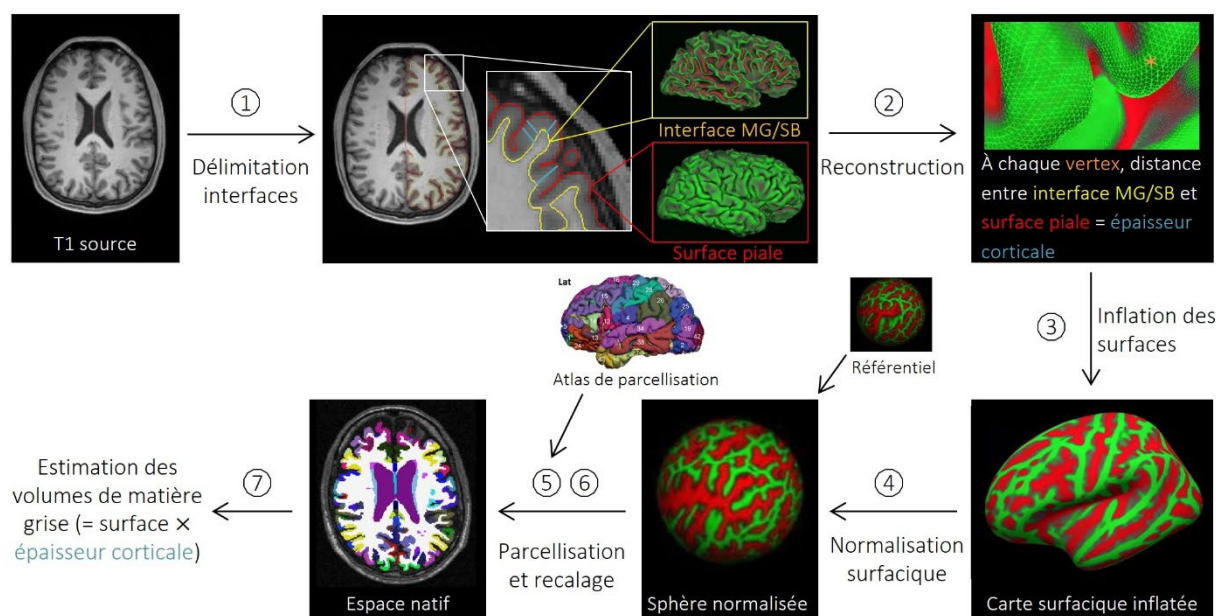


Figure 20. Schéma du processus de traitement des séquences IRM pondérées en T1 par le logiciel FreeSurfer.

La procédure de traitement des images IRM et d'estimation des volumes cérébraux et de l'épaisseur corticale par région d'intérêt implémentée dans FreeSurfer (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>) inclue : (1) la délimitation automatisée des interfaces entre la substance blanche et la matière grise corticale, et entre matière grise et liquide cérébrospinal (c'est-à-dire la surface piale) ; (2) la reconstruction d'une surface bidimensionnelle, c'est-à-dire une conversion de l'unité volumique (voxel) en vertex ; (3) l'inflation (ou gonflement) des cartes de surfaces permettant de distinguer les sillons (en rouge) et les gyri (en vert) ; (4) la normalisation surfacique et le recalage de l'image sur un référentiel surfacique (2D) déterminé par une transformation on-linéaire ; (5) l'application d'une parcellisation sur la sphère pour identifier les différents régions corticales (ou sous-corticales) ; (6) le recalage dans l'espace natif du sujet ; (7) estimations des épaisseurs corticales et volumes de chacune des régions corticales définies dans l'atlas de parcellisation.

Microstructure de la substance blanche

La séquence de diffusion est utilisée pour décrire l'intégrité de la substance blanche à l'aide des paramètres DTI (fraction d'anisotropie et de diffusivités moyenne, axiale et radiale) estimés à l'échelle du voxel pour chaque individu selon une procédure automatisée implémentée dans le logiciel FSL. La procédure consiste à moyennner les quatre séquences de diffusion répétées au cours de l'acquisition et à y appliquer un tenseur de diffusion (matrice 3x3 présentant les vecteurs propres $[v_1, v_2, v_3]$ qui décrivent le signal de diffusion dans les trois dimensions de l'espace) au sein de chaque voxel. On obtient des cartes pour les différents paramètres DTI. Le protocole *Tract-Based Spatial Statistics* (TBSS, [522]) du logiciel FSL permet ensuite l'optimisation de ces cartes DTI selon une procédure en plusieurs étapes (**Figure 21**). Cette procédure permet d'obtenir des images individuelles « squelettes » de fraction d'anisotropie ou de diffusivité moyenne, axiale et radiale qui sont ensuite utilisées pour les analyses statistiques. À l'instar des volumes cérébraux, une étude des paramètres DTI possible au niveau de régions d'intérêt (ici des faisceaux) ou selon une approche voxel-à-voxel sans *a priori*.

Dans cette thèse, les volumes et l'épaisseur corticale estimés dans des régions d'intérêt par FreeSurfer pour les trois examens IRM de 3C Bordeaux ont été utilisés pour décrire l'évolution des structures cérébrales au cours du temps dans les **articles 1 et 2**. L'**article 3** porte sur les données du troisième examen IRM uniquement avec une approche voxel-à-voxel des paramètres DTI (disponibles seulement à la dernière passation) et des volumes cérébraux estimés selon la procédure VBM. Les différentes méthodes d'analyse des données IRM (par régions d'intérêt ou en voxel-à-voxel sans *a priori*) sont présentées dans la partie **2.2.2.1 Différentes approches de l'analyse des données IRM**.

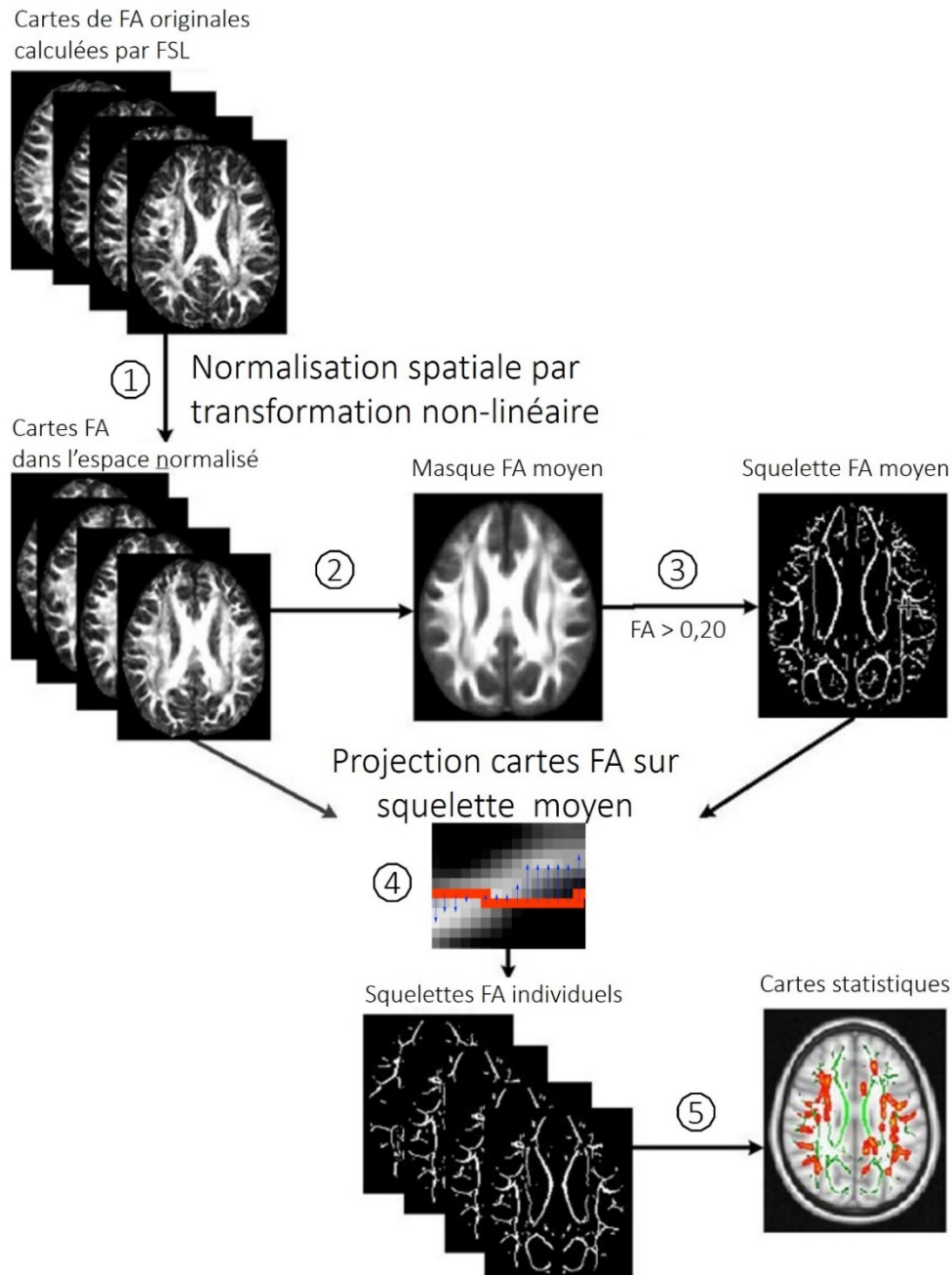


Figure 21. Schéma du processus de traitement (*Tract-Based Spatial Statistics*) des cartes des paramètres en tenseur de diffusions acquises par Imagerie par Résonance Magnétique de diffusion. Adapté de *Wen et al. [523]*.

La procédure *Tract-Based Spatial Statistics* est intégrée au logiciel *FMRIB Software Library (FSL)* pour le traitement des cartes des paramètres en tenseur de diffusions (DTI) : fraction d'anisotropie (FA), diffusivités moyenne, axiale et radiale. Un exemple pour la FA est ici présenté : (1) normalisation spatiale avec transformation non-linéaire des images individuelles dans un espace commun (FMRIB58-FA par défaut dans FSL) ; (2) création d'un masque moyen de la fraction d'anisotropie dans substance blanche à partir de l'ensemble des cartes individuelles ; (3) création d'un squelette moyen correspondant au centre de tous les faisceaux de substance blanche communs à l'ensemble des individus, avec une valeur seuil de fraction d'anisotropie fixée à 0,2 (de 0 [diffusion isotrope non orientée] à 1 [diffusion anisotrope orientée]) pour limiter l'inclusion de voxels susceptibles d'être composés de plusieurs type de tissus ; (4) projection des cartes individuelles sur le squelette moyen de fraction d'anisotropie par recherche des valeurs de fraction d'anisotropie maximales perpendiculairement au squelette ; (5) images individuelles des squelettes des paramètres DTI utilisées pour les analyses statistiques.

2.1.3.2 Données IRM dans 3C Dijon

À Dijon, l'examen IRM a été proposé à l'inclusion à 2.763 participants âgés de moins de 80 à l'inclusion ; 2.285 (83%) ont accepté de participer à l'IRM mais, pour des raisons financières, uniquement 1.924 (70%) examens ont été réalisés entre Juin 1999 et Mars 2001. Entre Avril 2003 et Décembre 2004, 1.292 individus ont participé au deuxième examen IRM (**Figure 17**, p150). Dans le cadre de cette thèse, seules les données recueillies lors de la première passation IRM à Dijon ont été utilisées (**article 4**). En effet, nous nous sommes intéressés à la composante vasculaire du vieillissement cérébral avec une approche globale des signes infra-cliniques ; or, seule la première passation a fait l'objet d'une description détaillée de plusieurs marqueurs lésionnels : hypersignaux de la substance blanche, infarctus cérébraux silencieux, dilatations des espaces périvasculaires.

Acquisition des images

L'examen IRM, d'une durée d'environ 25 minutes, a été réalisé selon une procédure standardisée sur un scanner 1.5 Tesla (Siemens, Erlangen). Trois types d'images ont été acquis : une image 3D anatomique pondérée en T1, et deux images 2D pondérées en T2 et en densité de protons avec une séquence de fast-spin-écho. Les paramètres d'acquisition des images IRM sont présentés en **Annexe V**.

Traitement des images et définition des marqueurs d'intérêt

Les données de neuro-imagerie du centre dijonnais ont été recueillies et prétraitées par le département de Neuroimagerie Fonctionnelle du Centre Hospitalier Universitaire de Caen (Centre d'Imagerie-Neurosciences et Applications aux Pathologies, Unité Mixte de Recherche 6232 – Centre National de la Recherche Scientifique, Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives, Universités de Caen et de Paris Descartes). Les images individuelles ont été analysées par des procédures automatisées pour l'estimation de certains marqueurs (volumes, hypersignaux de la substance blanche) ou visuelles pour d'autres (infarctus cérébraux et dilatations des espaces périvasculaires).

Volumes cérébraux

À Dijon, les images pondérées en T1 et T2 ont été utilisées pour l'estimation des volumes de matière grise, de substance blanche et de liquide cébrospinal, selon un protocole VBM automatisé et optimisé intégré dans le logiciel SPM 99 [524], tel que décrit

en **Figure 19**. À noter que la version de SPM est très antérieure à celle utilisée à Bordeaux en raison de l'ancienneté de l'analyse. Des atlas de parcellisation neuro-anatomique des régions d'intérêt ont ensuite permis d'obtenir les volumes de matière grise spécifiques à certaines régions comme l'hippocampe (voir partie **2.2.2.1 Différentes approches de l'analyse des données IRM**) [525].

Lésions vasculaires

Les lésions vasculaires, incluant les hypersignaux de la substance blanche, les infarctus cérébraux silencieux et les dilatations des espaces périvasculaires, ont été estimées à partir des images pondérées en T1, T2 et densité de protons. Seuls les microsaignements, nécessitant une image pondérée et T2*, n'ont pas pu être étudiés dans notre approche globale de la composante vasculaire du vieillissement cérébral.

Une procédure automatisée de détection, localisation et quantification des hypersignaux de la substance blanche, a été spécifiquement développée et validée par le Groupe de Neuroimagerie Fonctionnelle de Caen [526]. Après prétraitement des images (édition du cerveau, recalage et correction des inhomogénéités), le logiciel utilise les images pondérées en T1, T2 et densité de proton pour détecter les anomalies de la substance blanche selon une procédure en plusieurs étapes : (i) segmentation de l'IRM en trois compartiments (liquide cérobrospinal, matière grise et substance blanche) ; (ii) création d'un masque de substance blanche, en pondération T2 ; (iii) segmentation de ce masque en deux classes : substance et hypersignaux de la substance blanche avec indication de leurs coordonnées spatiales, de leur volume et de leur intensité ; (iv) détection des faux positifs. Cette procédure automatisée permet ainsi d'obtenir, pour chaque participant, le volume des hypersignaux de la substance blanche, avec une distinction possible entre les hypersignaux périventriculaires, lorsque situés à une distance de moins de 10 mm des ventricules, et profonds sinon.

La présence d'infarctus cérébraux silencieux a été évaluée visuellement par une neurologue (en insu des données cliniques) selon une grille d'évaluation standardisée, à partir des images pondérées en T1, T2 et densité de protons. Les infarctus cérébraux ont été définis comme des lésions focales de 3 à 15 mm de diamètre et présentent une intensité similaire au liquide cérobrospinal, apparaissant hyperintense sur la séquence en T2 et hypointense sur la séquence en T1 [79,527].

Les dilatations des espaces périvasculaires ont été définies comme des lésions d'intensité similaire au liquide cérobrospinal (hypointense en T1 et hyperintense en T2), et

répondant à plusieurs critères : (1) de moins de 3 mm de diamètre, (2) de forme ronde, ovoïde ou linéaire, (3) aux contours lisses et délimités, et (4) situées dans des zones alimentées par des artères perforantes. Les lésions remplissant les mêmes critères mais ayant un diamètre ≥ 3 mm ont été différenciées des infarctus par reformatage multiplanaire ; et seules celles présentant une forme vasculaire typique et suivant l'orientation des vaisseaux perforants ont été considérées comme des dilatations des espaces périvasculaires. Une analyse visuelle, par une neurologue en insu des données cliniques, a été utilisée pour évaluer sévérité des dilatations des espaces périvasculaires selon quatre niveaux, séparément dans les ganglions de la base et dans la substance blanche (pas d'algorithme de détection automatique à l'heure actuelle) [79,527]. Ainsi, pour chaque participant, chacune des 124 coupes axiales a été examinée afin d'évaluer la charge globale des dilatations et d'identifier la coupe en contenant le plus grand nombre dans les ganglions de la base et dans la substance blanche. Dans les ganglions de la base, la tranche contenant le plus grand nombre de dilatations a été considérée et la sévérité a été notée comme suit : « degré 1 » lorsqu'il y avait moins de cinq dilatations ; « degré 2 », si il y en avait entre cinq et dix ; « degré 3 », quand il y en avait plus de dix mais qu'il était toujours possible de les compter ; et « degré 4 », si il y avait trop de dilatations pour les dénombrer (coupe apparaissant criblée). Dans la substance blanche, la sévérité des dilatations des espaces périvasculaires a été définie comme suit : « degré 1 », lorsqu'il y avait moins de dix dilatations dans la substance blanche totale ; « degré 2 », si il y en avait plus de dix au total mais moins de dix dans la coupe en contenant le plus grand nombre ; « degré 3 », si la coupe contenant le plus grand nombre de dilatations en comptait entre dix et vingt ; et « degré 4 », quand il y en avait plus de vingt dans la coupe contenant le plus de dilatations.

Dans le cadre de cette thèse, les données du premier passage IRM de Dijon ont été utilisées pour évaluer la charge cérébrale globale en lésions vasculaires, à travers un indicateur combinant la charge en hypersignaux de la substance blanche (volume des hypersignaux par rapport au volume de substance blanche totale), la présence d'infarctus cérébraux et la sévérité des dilatations des espaces périvasculaires (**article 4**). La méthodologie spécifique pour l'établissement de cet indicateur est détaillée dans la partie **2.2.2.1.3 Combinaison de plusieurs marqueurs IRM par analyse factorielle**.

2.1.4 Données nutritionnelles

Dans cette thèse, l'exposition nutritionnelle a été évaluée par deux méthodes complémentaires : une approche par nutriments d'intérêt à partir de dosages biologiques dans le plasma à l'inclusion à Bordeaux ; et une approche par aliments ou profils alimentaires à partir de données sur les habitudes de consommations recueillies par FFQ à l'inclusion dans toute la cohorte 3C, ou dans le cadre d'une enquête détaillée au premier suivi à Bordeaux (**Figure 17**, p150).

2.1.4.1 Données sur le statut biologique en nutriment

À l'inclusion, une banque biologique incluant du sérum, du plasma et de l'ADN (centrifugé et conservé à -80°C) a été réalisée avec les prélèvements sanguins, à jeun, pour 1.881 participants bordelais (89,4% d'acceptation) (**Figure 17**, p150). Les concentrations plasmatiques de 22 nutriments liposolubles ont été dosées, de manière rétrospective à différents temps, dans des sous-échantillons :

- la concentration plasmatique en vitamine D (25(OH)D ; exprimée en nmol/L ; n = 955), a été dosée par méthode immunologique (Architect 25-OH Vitamine D assay, Abbott Diagnostics, Germany) [401].
- Les concentrations plasmatiques en six caroténoïdes (α -carotène, β -carotène, β -cryptoxanthine, lutéine, zéaxanthine et lycopène ; exprimées en $\mu\text{g/L}$; n = 1.375), en deux vitamines E (α - et γ -tocophérols ; exprimé en mg/L ; n = 1.351) et en rétinol (exprimé en $\mu\text{g/L}$; n = 1.351) ont été mesurées par chromatographie liquide à haute performance (R&D Analytical Research Center of DSM Nutritional Products) [354].
- Les taux plasmatiques en douze acides gras (acide myristique 14:0, acide palmitique 16:0, acide stéarique 18:0, acide palmitoléique 16:1 n-7, acide oléique 18:1 n-9, acide linoléique 18:2 n-6, acide γ -linoléique 18:3 n-6, acide arachidonique 20:4 n-6, acide α -linoléique 18:3 n-3, EPA 20:5 n-3, DPA 22:5 n-3, DHA 22:6 n-3 ; exprimés en pourcentage d'acide gras totaux ; n = 1.416) ont été déterminés par séparation des esters d'isopropyle en chromatographie gazeuse après extraction des lipides du plasma par un mélange hexane/isopropanol. La proportion de chaque acide gras au sein du pool total d'acides gras a été évaluée par l'aire sous la courbe des pics identifiés par comparaison avec des esters d'acides gras de référence (Sigma Chemical Company, Lyon ; DP700, Fisons Instruments, Arcueil) [528].

Dans cette thèse, nous nous sommes principalement intéressés aux AGPI n-3 LC (EPA et DHA ; **article 1**), et aux caroténoïdes (**article 2**). La vitamine D a été étudiée en analyses supplémentaires. Les mesures plasmatiques en nutriments reflètent les apports alimentaires à plus ou moins long terme et permettent de s'affranchir du biais d'information et de la variabilité liée à la biodisponibilité des nutriments présents lors du recueil des habitudes de consommations par FFQ.

2.1.4.2 Données sur les fréquences de consommation alimentaire

À l'inclusion et à chaque visite de suivi, le questionnaire général commun à tous les centres incluait un bref questionnaire alimentaire permettant l'évaluation des consommations habituelles en un nombre limité d'aliments (**Annexe VI**). À la première visite de suivi (à 2 ans), les participants bordelais ont répondu à une enquête alimentaire détaillée composée d'un FFQ semi-quantitatif (n = 1.796) (**Annexe VII**) et d'un rappel des 24-heures (n = 1.786), administrée à domicile par un diététicien spécialement formé permettant un recueil standardisé des données (**Figure 17**, p150).

2.1.4.2.1 Fréquentiel de consommation alimentaire

2.1.4.2.1.1 Questionnaire alimentaire du questionnaire général

Le FFQ inclus dans le questionnaire général est disponible en **Annexe VI**. Ce questionnaire permet d'évaluer les consommations habituelles en douze grands groupes d'aliments (produits laitiers, viande, abats, charcuterie et jambon, poisson et crustacés, œufs, céréales, fruits crus, légumes crus, fruits ou légumes cuits, légumineuses, chocolat à croquer), selon six classes de consommation (jamais ; moins d'une fois par semaine ; une, deux à trois ou quatre à six fois par semaine ; et au moins une fois par jour). Pour les boissons, les consommations de thé et café (en nombre de tasses par jour), de vin, bière et autres alcools (en nombre de verres par semaine) ont été recueillies. Les sources préférentielles de matières grasses (beurre, margarine, graisses et huiles végétales de différents types) ont été renseignées pour la cuisson, l'assaisonnement et l'accompagnement sur des tartines.

Dans cette thèse, les données du bref questionnaire alimentaire à l'inclusion, seules données d'exposition nutritionnelle disponibles dans 3C Dijon, ont été utilisées pour la mesure de l'exposition (consommation de poisson) dans l'étude portant sur les participants dijonnais (**article 4**). La consommation d'alcool issue de ce questionnaire à l'inclusion est considérée comme facteur d'ajustement dans différentes analyses. Les données recueillies au cours du suivi ont été utilisées en analyses supplémentaires pour étudier la stabilité des habitudes alimentaires.

2.1.4.2.1.2 Fréquentiel alimentaire (FFQ) détaillé

Le FFQ administré au premier suivi dans le centre de Bordeaux est un fréquentiel semi-quantitatif (c'est-à-dire sans recueil des tailles de portions) adapté de celui utilisé dans l'étude SU.VI.MAX (SUpplementation en VITamines et Minéraux Anti-oXydants) [529]. Le FFQ complet est disponible en **Annexe VII**. Ce questionnaire permet d'évaluer les consommations habituelles de quarante aliments et boissons pour chacun des trois repas principaux et des trois encas (entre petit déjeuner et déjeuner, entre déjeuner et dîner, et après le dîner) par jour, selon onze classes de consommations (**Tableau 14**). De plus, les fréquences relative d'apport d'autres composés comme l'ajout de sel, de sucre ou d'édulcorants, la consommation de versions allégées (pour les produits laitiers, sauces, confiture, chocolat, chewing-gum, soda), la consommation de conserves ou de surgelés, et l'utilisation de différentes matières grasses (beurres, margarines, graisses et huiles de différents types) pour la cuisson, l'assaisonnement ou en accompagnement sur des tartines, ont été recueillies selon quatre catégories (toujours ; le plus souvent ; rarement ; ou jamais).

Les fréquences de consommation recueillies en onze catégories, pour chacun des repas/collations, ont été recodées en portions par semaine (**Tableau 14**) et sommées sur l'ensemble des six occasions d'une journée pour obtenir une estimation du nombre moyen de portions par semaine. Dix groupes d'aliments et boissons ont été constitués en regroupant vingt-trois items selon leurs similitudes nutritionnelles (**Tableau 15**) [530].

Les données manquantes, pouvant conduire à la perte d'information ou une information biaisées des apports alimentaires par l'attribution d'une valeur nulle, une procédure d'imputation multiple a été mise en œuvre [530].

Tableau 14. Catégories de recueil et recodage en variables quantitatives des fréquences de consommation alimentaire du fréquentiel au premier suivi de la cohorte des 3-Cités, Bordeaux, 2001-2002.

Catégorie de consommation	Jamais ou <1 fois par mois	Nombre de fois par mois			Nombre de fois par semaine						
	○	○1	○2	○3	○1	○2	○3	○4	○5	○6	○7
Nombre de portions par semaine	0	0,25	0,5	0,75	1	2	3	4	5	6	7

Tableau 15. Groupes d'aliments créés à partir de 23 items du fréquentiel alimentaire préalablement recodés en nombre de portions par semaine, au premier suivi de la cohorte des 3-Cités, Bordeaux, 2001-2002.

20 groupes d'aliments	Items constitutifs
Légumes	Crudités, légumes cuisinés, soupes
Légumineuses	Légumineuses
Poissons, crustacés	Poisson, crustacés
Volaille	Volaille
Viande	Viande, jambon
Fromage	Fromage
Beurre, margarine	Beurre, margarine
Pizza, sandwich (fast food)	Pizza, sandwich, tarte salée, quiche
Sucrieries, pâtisseries	Viennoiseries, biscuits secs, gâteaux, biscuits au chocolat ou à la confiture, bonbons
Vin	Verres de vin

2.1.4.2.2 Rappel des 24-heures

Le rappel des 24-heures correspond au recueil de l'ensemble des aliments et boissons consommés la veille de l'entretien (hors week-end), et de l'estimation de leurs quantités [240]. Les quantités d'aliments consommés ont été estimées à partir d'un manuel de photographies (édité pour l'étude SU.VI.MAX [529]) proposant sept tailles de portions pour 236 aliments et boissons. Les tailles de portions ont ensuite été converties en grammes à l'aide d'une table de correspondance. Enfin, le logiciel spécifique BILNUT (SCDA Nutrisoft, Cerelles, France), incluant des tables de composition nutritionnelle des aliments [531–534], a été utilisé pour estimer les quantités de nutriments consommés la veille de l'entretien à partir des données de consommations d'aliments. Les apports quotidiens en différents nutriments ont ainsi été recueillis : glucides (glucides totaux, sucres simples, polysaccharides, alcool), fibres, protéines (totales, animales, végétales), lipides (totaux, AGS, AGM, AGPI, cholestérol, neuf acides gras), vitamines, minéraux, et

polyphénols (26 sous-classes) [240,348]. Le rappel des 24-heures a également permis d'évaluer l'apport calorique total. Cette méthodologie a été validée par confrontation de l'apport alimentaire en graisses estimé par le rappel des 24-heures et les concentrations plasmatiques en triglycérides mesurées à l'inclusion [240,535].

Dans cette thèse, les données du FFQ détaillé et du rappel des 24-heures au premier suivi ont été utilisées pour établir un score d'adhérence au MIND diet (**article 3**). La méthodologie spécifique pour l'établissement du score est détaillée dans la partie *Material and Methods* de l'article.

2.1.5 Variables d'ajustement

Les variables d'ajustement considérées dans nos analyses sont des facteurs de confusion potentiels, c'est-à-dire des tiers-facteurs susceptibles d'entraîner une distorsion dans l'estimation de l'association entre l'exposition nutritionnelle et l'évènement d'intérêt (marqueur IRM du vieillissement cérébral, cognition, ou démence). Pour être considéré comme facteur de confusion une variable doit remplir plusieurs conditions :

1. être associée à l'évènement d'intérêt,
2. être associée à l'exposition,
3. ne pas être sur le chemin causal entre l'exposition et l'évènement, c'est-à-dire affectée ni par l'exposition, ni par l'évènement.

De plus, certaines variables peuvent être modificatrices d'effet si l'association entre l'exposition et l'évènement diffère selon la valeur que prend la variable. Par exemple, l'exposition est associée à l'évènement chez les hommes mais pas chez les femmes, ou chez les participants âgés de moins de 70 ans mais pas chez ceux de plus de 70 ans. L'effet modificateur d'une variable peut être testé statistiquement en considérant une interaction entre la variable et l'exposition d'intérêt dans le modèle. Si la variable modifie la relation entre l'exposition et l'évènement, c'est-à-dire que l'interaction est significative, les analyses sont stratifiées sur ce facteur modificateur afin d'étudier la relation dans chacune des strates.

Dans nos analyses, les variables d'ajustement (facteurs de confusion ou potentiels modificateurs d'effet) ont été sélectionnées *a priori* sur la base des connaissances issues de la littérature, et comprennent notamment les facteurs de risque du vieillissement cognitif décrit dans la partie **1.3 Prévention du vieillissement cérébral**. Les variables ont été recueillies à l'inclusion dans la cohorte.

Facteurs de risque majeurs de la démence

- L'âge à l'inclusion dans l'étude est considéré comme facteur de confusion dans la relation entre exposition nutritionnelle et événements d'intérêt relatifs au vieillissement cérébral. En effet, l'âge est le facteur de risque majeur de la démence, du déclin cognitif et des altérations cérébrales et peut être associé aux comportements alimentaires (réduction de l'appétit, changements d'alimentation, etc.). Le potentiel effet modificateur de l'âge est également étudié (**article 4**) car l'absorption des nutriments peut être altérée avec l'âge ce qui est susceptible de modérer la relation entre l'exposition nutritionnelle et la structure cérébrale.
- Le sexe est associé au risque de la démence et aux volumes cérébraux (voir partie **1.3.1.1 Facteurs de risque non-modifiables**) et peut potentiellement influencer le comportement alimentaire.
- Le niveau d'étude est un facteur de confusion potentiel. Il est considéré comme un *proxy* de la réserve cognitive impliquée dans les manifestations cliniques des altérations du vieillissement cérébral (voir partie **1.2.5 Réserves cognitive et cérébrale**), et est un indicateur du statut socio-économique pouvant orienter les choix alimentaires (contraintes financières par exemple).
- À l'instar du niveau d'étude, le revenu mensuel est considéré comme un indicateur du niveau socio-économique, *proxy* de la profession pouvant influencer la réserve cognitive et les habitudes de consommations alimentaires.
- La présence de l'allèle *APOEε4* est considérée comme potentiel facteur de confusion car il joue un rôle majeur dans le développement de la maladie d'Alzheimer, est associé au vieillissement cérébral physiologique et pathologique (voir partie **1.3.1.1 Facteurs de risque non-modifiables**), et peut jouer un rôle dans l'exposition aux lipides. En effet, la protéine apoE est impliqué dans le transport des lipides dans l'organisme et la présence de l'allèle $\epsilon 4$ diminueraient les capacités de métabolisme et de transport du DHA vers le cerveau [246,247,536,537]. De plus, nous avons examiné l'effet modificateur de l'allèle *APOEε4* dans la relation entre l'exposition nutritionnelle aux AGPI n-3 et nos événements d'intérêt. En effet, certaines études ont mis en évidence une interaction entre l'allèle *APOEε4* et la nutrition, notamment les AGPI n-3, sur le risque de démence, le déclin cognitif ou la structure cérébrale ; mais avec des effets modificateurs parfois contradictoires selon les études, certaines montrant des associations uniquement chez les porteurs de l'allèle

APOE ϵ 4 [538–541], d'autres uniquement chez les non-porteur [271,301,542,543], ou d'autres encore ne retrouvant pas cette modulation [271]. Le génotype *APOE* a été évalué de manière centralisée au Génomètre de Lille pour l'ensemble de la cohorte 3C à partir des prélèvements sanguins réalisés à l'inclusion [544].

Facteurs de mode de vie

- Le tabagisme reflète des habitudes de vie qui peuvent influencer l'alimentation. C'est un facteur de risque du vieillissement cérébral via des mécanismes incluant des effets sur les maladies cardiovasculaires mais aussi l'augmentation du stress oxydant et de la neuro-inflammation associés à une perte de volume de matière grise (voir paragraphe **1.3.1.2.3 Nutrition, mode de vie et santé cérébrale**) [212,213]. La consommation tabagique est ainsi considérée comme un facteur de confusion potentiel dans la relation entre nutrition et vieillissement cérébral.
- La consommation d'alcool est une composante intégrante de certains régimes alimentaires comme le régime Méditerranéen ou le MIND diet. Elle est associée au risque de démence et à la structure cérébrale (voir paragraphe **1.3.1.2.3 Nutrition, mode de vie et santé cérébrale**) [214–220] et a été considérée comme un facteur de confusion potentiel dans les études portant sur des nutriments d'intérêt ou des aliments.
- L'activité physique est un facteur de confusion potentiel car c'est un reflet du mode de vie, associé aux habitudes alimentaires, au métabolisme des nutriments et à la santé cérébrale (voir paragraphe **1.3.1.2.3 Nutrition, mode de vie et santé cérébrale**) [224–226].

Facteurs cardiovasculaires

- Les antécédents de maladies cardiovasculaires ou cérébrovasculaires sont un facteur de confusion dans la relation entre exposition nutritionnelle et événements d'intérêt liés au vieillissement cérébral. En effet, outre le fait d'être associée au développement d'altérations cérébrales (lésions vasculaires notamment) et à un accru de démence, la présence de ces antécédents peut amener à modifier le régime alimentaire (sur avis médical par exemple).
- L'hypertension est un facteur de risque de la démence associé aux altérations de la structure cérébrale (voir partie **1.3.1.2.2 Facteurs de risque cardiométaboliques**

et santé cérébrale) et est susceptible d'être à l'origine de modifications du régime alimentaire sur conseils médicaux par exemple. Ainsi, l'hypertension est un facteur de confusion potentiel dans nos études.

- D'autres facteurs vasculaires ont été considérés comme un facteur de confusion potentiel dans l'étude de l'association entre régime alimentaire et lésions cérébrovasculaires (**article 4**) : les traitements anti-thrombotiques (aspirine, anticoagulant, etc.) peuvent être pris à titre préventif pour réduire le risque de maladies cérébrovasculaires et peuvent être associés à un changement du régime alimentaire ou du métabolisme des nutriments ; et la présence d'une athérosclérose carotidienne et sa gravité (mesure de l'épaisseur de l'intima-média de la carotide primitive par échographie carotidienne [510]) qui sont des facteurs de risque importants des lésions cérébrovasculaires (hypersignaux de la substance blanche et infarctus cérébraux), pouvant être associés aux habitudes alimentaires ou à des changements d'alimentation.

Facteurs cardiométaboliques

- L'obésité/surpoids, en tant que facteur de risque de démence pouvant influencer le métabolisme des nutriments et être à l'origine de modifications de l'alimentation (suite à des recommandations spécifiques par exemple), est un facteur de confusion potentiel.
- Le diabète est, à l'instar des autres facteurs de risque cardiométaboliques, un facteur de confusion potentiel dans la relation entre nutrition et vieillissement cérébral (voir paragraphe **1.3.1.2.2 Facteurs de risque cardiométaboliques et santé cérébrale**).
- La dyslipidémie, correspondant à une concentration sanguine anormale en triglycérides ou en cholestérol total, est un facteur de risque du vieillissement cérébral (voir paragraphe **1.3.1.2.2 Facteurs de risque cardiométaboliques et santé cérébrale**). De plus, les triglycérides et le cholestérol conditionnent la biodisponibilité et le métabolisme de plusieurs nutriments dont les AGPI n-3 dont ils sont vecteurs, et les caroténoïdes avec lesquels ils partagent des voies métaboliques [338]. La dyslipidémie est ainsi facteur de confusion potentiel considéré via la présence d'une hypercholestérolémie. La biodisponibilité des caroténoïdes étant également très dépendante des triglycérides, les concentrations

plasmatiques en triglycérides et en cholestérol total ont été utilisées comme facteur d'ajustement dans l'étude portant spécifiquement sur ces nutriments (**article 2**).

Autre facteur de risque

- La dépression est associée à des altérations de la structure cérébrale (atrophie hippocampique, neuro-inflammation, etc.) (voir paragraphe **1.3.1.2.1 Facteurs de risque sociaux**), et peut impacter l'alimentation (pertes d'appétit par exemple). La symptomatologie dépressive est ainsi un facteur de confusion potentiel, estimée à l'inclusion à partir de l'échelle *Center for Epidemiologic Studies-Depression* (CES-D) qui évalue les sensations et comportements dépressifs dans la semaine passée [545].

2.2 Analyses statistiques

2.2.1 Modèles statistiques utilisées

Dans cette thèse, nous nous sommes intéressés aux associations entre des expositions nutritionnelles (notées X_e avec $e = (1, \dots, E)$) et des évènements d'intérêt en lien avec le vieillissement cérébral (notés Y_M ; marqueurs de la structure cérébrale et leur évolution dans le temps, risque de démence, ou déclin cognitif) selon l'objectif de l'analyse, en prenant en considération les potentiels facteurs de confusion (notés X_c avec $c = (1, \dots, C)$). On note X_q avec $q = 1, 2, \dots, p$ le vecteur de variables explicatives $X_e + X_c$. Ainsi, différents modèles statistiques ajustés (ou multivariés) ont été utilisés selon la nature de la variable dépendante (ou d'intérêt) Y et le design de l'étude (transversal ou longitudinal avec données répétées pour un même participant) :

- Pour les variables d'intérêt Y_M quantitatives continues dans les études transversales : modèle de régression linéaire. Utilisé pour les études du volume cérébral ou de l'indicateur de la charge cérébrale en lésions vasculaires (voir définition en partie **2.2.2.1.3 Combinaison de plusieurs marqueurs IRM par analyse factorielle**). Les analyses ont été conduites avec la fonction `lm()` dans le logiciel R [546].
- Pour les variables dépendantes Y_M quantitatives continues dans les études longitudinales avec des données recueillies de façon répétée pour un même participant : modèle linéaire mixte. Utilisé pour l'étude de l'évolution dans le temps des volumes cérébraux ou des performances cognitives avec un recueil des données à plusieurs reprises au cours du suivi. Le modèle linéaire mixte introduit des effets fixes qui sont identiques pour tous les individus et représentent la trajectoire moyenne de la population, et des effets aléatoires correspondant aux trajectoires individuelles, c'est-à-dire l'écart d'un individu par rapport à la tendance populationnelle. Ce modèle permet ainsi de prendre en compte la corrélation intra-individuelle liée aux données répétées et la perte d'information pour certains individus au cours du suivi liée à une non-participation à certaines visites ou à une sortie d'étude (abandon, décès). Les analyses ont été conduites avec le package `lmm` du logiciel R [547].
- Pour les études longitudinales dont l'objet d'intérêt est défini comme le délai jusqu'à l'apparition d'un évènement binaire : modèle de Cox (cause-spécifique) à risque

proportionnel [548]. Utilisé pour l'étude de la survenue de la démence au cours du suivi. Les modèles de survie, comme le modèle de Cox, présentent quelques spécificités à prendre en considération : définition de l'échelle du temps, notions de censure et de risque compétitif (voir pied de table du **Tableau 16**). Les analyses ont été conduites avec le package `survival` du logiciel R [549].

Les caractéristiques de ces trois modèles de régression sont présentées dans le **Tableau 16**, indiquant : la spécification du modèle, c'est-à-dire la définition du cadre statistique du modèle avec les variables aléatoires, leurs caractéristiques et leurs lois, ainsi que les coefficients théoriques à interpréter ; la méthode d'estimation des paramètres du modèle ; les tests d'hypothèses sur les paramètres estimés du modèle, donnant des indications sur les relations entre les variables explicatives (ou d'ajustement) X_q (avec $q = 1, 2, \dots, p$) et la variable dépendante Y ; l'interprétation des paramètres estimés du modèle ; et les hypothèses à vérifier sur l'adéquation du modèle.

Tableau 16. Caractéristiques des modèles régression utilisés dans la thèse.

	Modèle de régression linéaire	Modèle linéaire mixte	Modèle de Cox *
Problématique méthodologique	Estimer l'association transversale entre X_e et Y quantitatif continu, ajusté sur X_c	Estimer l'association longitudinale entre X_e et Y quantitatif continu répété, ajusté sur X_c	Estimer l'association entre X_e et le délai jusqu'à un évènement binaire, ajusté sur X_c
Spécification du modèle	Modélisation de l'espérance mathématique de Y en fonction de p variables explicatives X_q ($X_e + X_c$) $E(Y_i X_i) = \beta_0 + \beta_1 X_{i1} + \beta_2 X_{i2} + \dots + \beta_p X_{ip}$	Modélisation de Y en fonction de p variables explicatives X avec un intercept (γ_{0i}) et une pente (γ_{1i}) aléatoires $Y_{ij} = (\beta_0 + \gamma_{0i}) + (\beta_1 + \gamma_{1i}) t_{ij} + \beta_2 X_i + \beta_3 X_i t_{ij} + \varepsilon_{ij}$	Modélisation du risque instantané de survenue d'un évènement en fonction du temps t et d'un ensemble de p variables explicatives X $\lambda(t X_j) = \lambda_0(t) e^{\beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_p X_p}$
	avec : - β_0 , intercept, soit l'espérance mathématique $E(Y_i x_i)$ (moyenne de la variable dépendante $Y_i x_i$) lorsque toutes les variables X_q sont nulles - β_q , coefficient de régression représentant l'effet de la variable explicative X_q sur $E(Y_i x_i)$	avec : - Y_{ij} , valeur de Y pour l'individu i au temps de mesure j ($j = 1, \dots, n_i$) où n_i est le nombre de mesure pour l'individu i - t_{ij} , temps entre l'inclusion et la $j^{\text{ème}}$ mesure - X_i , vecteur des variables explicatives de dimension p pour l'individu i - β_0 , intercept à $t = 0$ dans la population, soit la moyenne à $t = 0$ de la variable dépendante $Y_i x_i$, lorsque toutes les variables X_q sont nulles - β_1 , coefficient de la pente représentant l'évolution linéaire de $Y_i x_i$ au cours du temps, lorsque toutes les variables X_q sont nulles - β_2 et β_3 , vecteurs des effets fixes quantifiant l'effet moyen de X_q sur l'intercept à $t = 0$ (β_2) et la pente (β_3) - ε_{ij} , erreurs de mesures aléatoires	avec : - $\lambda_0(t)$, fonction de risque instantané de base lorsque toutes les variables X_q sont nulles - β_q , coefficient de régression quantifiant l'effet de X_q sur le risque instantané de l'évènement
Estimation des paramètres β	Méthode des moindres carrés	Méthode du maximum de vraisemblance	Méthode du maximum de vraisemblance partielle Cette méthode implique que la fonction $\lambda_0(t)$ n'est pas estimée (le modèle ne présuppose aucune distribution pour le temps t), on parle de modèle semi-paramétrique
Tests d'hypothèses sur les paramètres β	- Test de Student pour tester l'apport spécifique d'une variable explicative dans le modèle - Test de F global (ou partiel) pour tester l'apport conjoint de l'ensemble (ou d'un sous-ensemble) des variables explicatives dans le modèle	- Test de Wald - Test du rapport de vraisemblance	- Test de Wald pour tester l'apport spécifique d'une variable explicative dans le modèle - Test du rapport de vraisemblance pour tester l'apport d'un sous-ensemble des variables explicatives dans le modèle
Interprétation des paramètres β	- β_0 , intercept interprétable uniquement si la valeur du vecteur $x_i = 0$ est réalisable - β_q correspond à la variation de $E(Y_i x_i)$, ajustée sur les $p-1$ autres variables X (c'est-à-dire à valeur identique pour les autres variables explicatives ou à toute chose égales par ailleurs), soit - entre non-exposés et exposés si X_q est binaire - pour une augmentation d'une unité de la variable X_q si elle est quantitative	- β_0 , intercept à $t = 0$ dans la population, interprétable uniquement si la valeur du vecteur $x_i = 0$ est réalisable - $\beta_0 + \gamma_{0i}$, variation interindividuelle de l'intercept à $t = 0$, soit la différence entre l'intercept pour l'individu i et l'intercept moyen de la population - β_1 , augmentation moyenne de $Y_i x_i$ pour chaque unité de temps, interprétable uniquement si la valeur du vecteur $x_i = 0$ est réalisable - $\beta_1 + \gamma_{1i}$, variation interindividuelle de la pente, soit la différence entre l'évolution de Y pour l'individu i et la pente	- e^{β_q} représente le rapport de risques instantanés de survenue de l'évènement d'intérêt (« <i>hazard ratio</i> » HR), ajusté sur les $p-1$ autres variables X , soit - chez les exposés par rapport aux non-exposés si X_q est binaire - pour une augmentation d'une unité de la variable X_q si elle est quantitative

		<p>moyenne de la population</p> <ul style="list-style-type: none"> - β_2 correspond à la variation de $E(Y_i x_i)$ à $t = 0$, ajustée sur les $p-1$ autres variables X, soit <ul style="list-style-type: none"> - entre non-exposés et exposés si X_q est binaire - pour une augmentation d'une unité de la variable X_q si elle est quantitative - β_3 correspond à la différence de pente, ajustée sur les $p-1$ autres variables X, soit <ul style="list-style-type: none"> - entre non-exposés et exposés si X_q est binaire - pour une augmentation d'une unité de la variable X_q si elle est quantitative 	
Hypothèses / adéquation du modèle	<ul style="list-style-type: none"> - Indépendance des Y_i pour $i = 1, 2, \dots, n$ - Linéarité : $E(Y_i x_i)$ est une fonction linéaire où β_q correspond à la variation de $E(Y_i x_i)$ pour toute augmentation d'une unité de la variable X_q, quelle que soit la valeur de X_q - Normalité : les variables aléatoires $Y_i x_i$ sont distribuées selon une loi normale quelle que soit la valeur de x_i - Homoscédasticité (ou égalité des variances) : la variance $\sigma_{Y_i x_i}^2 = \sigma^2$ pour tout x_i <p>Également notées : $\varepsilon_i \sim N(0, \sigma^2)$, avec les erreurs aléatoires $\varepsilon_i = Y_i - E(Y_i x_i)$ indépendantes et identiquement distribuées (vérification des hypothèses par méthodes graphiques)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Linéarité - Normalité des effets aléatoires : $\gamma_{0i} \sim N(0, \sigma_0^2)$ et $\gamma_{1i} \sim N(0, \sigma_1^2)$ (généralement les effets aléatoires peuvent être corrélés entre eux mais il est possible d'imposer une indépendance des effets aléatoires) - Indépendance, normalité et homoscédasticité de l'erreur aléatoire de mesure : $\varepsilon_{ij} \sim N(0, \sigma^2)$ et $\varepsilon_{ij} \perp \varepsilon_{ij'}$ - Indépendance entre les effets aléatoires et les erreurs : $(\gamma_1 \dots \gamma_n) \perp (\varepsilon_1 \dots \varepsilon_n)$ <p>(vérification des hypothèses par méthodes graphiques)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Proportionnalité des risques instantanés : les HR sont constants, ils ne dépendent pas du temps (vérification possible par la méthode des résidus de Schoenfeld [550]) - Log-linéarité (si X_q continu) : l'augmentation d'une unité de X_q a le même effet e^{β_q} sur le risque instantané d'évènement, quelle que soit la valeur X_q (vérification possible par le test de linéarité associé à l'utilisation d'une fonction spline [551,552])

Notations génériques :

$i = 1, 2, \dots, n$ individus

$q = 1, 2, \dots, p$ variables explicatives X (dont l'exposition X_e et les facteurs de confusion X_c)

$X_i = (X_{i1}, X_{i2}, \dots, X_{ip})$, vecteur des variables explicatives X_q pour l'individu i

* Dans les modèles de survie, plusieurs spécificités sont à prendre en considération :

1. L'échelle de temps utilisée pour décrire le délai jusqu'à l'évènement : âge ou délai depuis l'inclusion. Dans le cas de notre étude au sein d'une cohorte observationnelle en population générale avec la démence comme évènement d'intérêt, l'âge est privilégié car le début du suivi ne correspond pas à un évènement particulier dans la vie des participants et l'âge est fortement associé à la survenue de la démence (ajustement automatique sur l'échelle de temps) [553]. Ainsi, l'âge d'entrée dans la cohorte étant différent selon les individus (entrée décalée), la période d'observation ne débute pas au même moment pour tous et, à un âge donné, l'évènement ne pourra être observé que chez les participants inclus avant cet âge : on parle de troncature ou censure (à gauche).
2. La censure des données correspond au fait que l'évènement n'est pas observé sur toute la période de temps étudiée pour tous les participants. Une censure (à droite) est observée si le suivi d'un participant est arrêté (sortie d'étude, décès ou fin de la cohorte) sans que l'évènement n'ait été observé : l'évènement pourrait apparaître plus tard chez le participant sans qu'on puisse le savoir, le délai jusqu'à l'évènement est inconnu mais supérieur à la durée d'observation. La censure par intervalle intervient quand le suivi des participants n'est pas continu (par exemple dans une cohorte avec des visites de suivi ponctuelles), l'évènement survient dans l'intervalle entre deux visites mais on ne sait pas précisément quand. Dans le cadre de notre étude, l'âge de survenue de la démence a été fixé l'âge médian de l'intervalle entre la dernière visite sans démence et la visite où le diagnostic de démence a été posé.
3. Le risque compétitif de décès, correspondant au fait que si un participant décède il ne peut plus subir l'évènement d'intérêt (démence), est considéré par une censure du délai d'évènement d'intérêt à l'évènement compétitif. Dans le cadre de notre étude, l'âge de censure a été défini par l'âge à la dernière visite de suivi, y compris en cas de censure liée au décès car la censure par intervalle implique de les participants aient pu développer une démence entre leur dernière visite de suivi et leur décès sans que celle-ci n'ait été diagnostiquée.

2.2.2 Enjeux spécifiques de la thèse pour la modélisation des événements d'intérêt

2.2.2.1 Différentes approches de l'analyse des données IRM

L'analyse des données IRM dans les études épidémiologiques nécessite un prétraitement des images individuelles par des procédures automatisées (voir partie **2.1.3 Données IRM**). Les indicateurs qui en résultent peuvent ensuite être utilisés comme variables dépendantes dans des modèles d'analyse statistique. Dans cette thèse nous nous sommes ainsi intéressés à différents indicateurs du vieillissement cérébral :

- Des indicateurs de la macrostructure (**articles 1 et 2**) : volumes (en cm³) et épaisseur corticale (en mm), qui sont des variables quantitatives.
- Des indicateurs quantitatifs de la microstructure (**article 3**) : paramètres DTI (fraction d'anisotropie, diffusivités moyenne, axiale et radiale).
- Des indicateurs caractérisant les lésions vasculaires (**article 4**) : volume des hypersignaux de la substance blanche (généralement divisé par le volume de substance blanche totale pour traduire de la charge en hypersignaux, en %), présence d'infarctus cérébraux (oui/non) et sévérité des dilatations des espaces périvasculaires (variable ordinaire présentant plusieurs degrés de sévérité).

La définition et l'analyse statistique de ces marqueurs IRM présentent quelques spécificités présentées dans cette partie. Par exemple, les indicateurs quantitatifs de la structure cérébrale (volumes, épaisseur corticale ou données DTI) peuvent être estimés et étudiés selon différentes approches évoquées précédemment : une étude par régions (ou faisceaux) d'intérêt ou une analyse plus fine au niveau du voxel (unité de base d'une image 3D) sans hypothèse *a priori* sur la région cérébrale à privilégier. Enfin comme avec tout marqueur en biologie, il est possible de rechercher une dimension commune entre plusieurs indicateurs. Pour l'étude des lésions vasculaires, nous avons défini, à l'aide d'une analyse factorielle, un indicateur du fardeau cérébrovasculaire global combinant les différentes lésions qui reflètent des endophénotypes spécifiques et hétérogènes sous-tendant d'une possible physiopathologie cérébrovasculaire commune. Ces trois approches complémentaires ont été utilisées dans ce travail de thèse.

2.2.2.1.1 Approche par régions d'intérêt

L'approche par régions d'intérêt consiste à définir, à partir d'atlas de parcellisation, des régions cérébrales au sein desquelles seront extraits les paramètres d'intérêt. L'utilisation d'atlas implique une délimitation préalable des régions d'intérêt qui peut être effectuée manuellement ou le plus souvent par des procédures automatisées implémentées dans les logiciels de traitement des images IRM (FreeSurfer, SPM, FSL, etc.). Plusieurs atlas proposent différents niveaux de précision, avec des régions de taille plus ou moins grande : par exemple l'atlas anatomique de *Destrieux et al.* (utilisé dans cette thèse) définit 148 régions corticales (**Figure 22**, [519]) contre 34 pour l'atlas de *Desikan et al.* [554]. Pour l'étude des paramètres DTI, l'atlas des faisceaux de substance blanche le plus répandu est le *John Hopkins University International Consortium for Brain Mapping White Matter Atlas* (JHU-ICBM) implémenté dans FSL (**Figure 23**) [555–557].

Les données des marqueurs IRM (volumes, épaisseur, ou encore fraction d'anisotropie) sont extraites au sein des régions d'intérêt définies selon les connaissances issues de la littérature pour chaque participant, et sont ensuite analysées en tant que variables dépendantes quantitatives dans les analyses statistiques communes en épidémiologie, comme le serait n'importe quelle mesure biologique (analyses réalisées à l'aide du logiciel R [R Foundation]). Cette méthodologie a été utilisée dans les **articles 1** et **2** de cette thèse, avec un intérêt particulier pour les régions vulnérables de la maladie d'Alzheimer, dont le volume de matière grise dans le lobe temporal médian (marqueur validé de la maladie d'Alzheimer incluant l'hippocampe, l'amygdale et le parahippocampe [46]) ou l'épaisseur corticale dans la signature de la maladie définie par *Dickerson et al.* (**Figure 4**, p15) [52].

L'analyse par région d'intérêt est largement utilisée dans les études épidémiologiques pour l'évaluer les associations transversales ou longitudinales entre des expositions diverses et les structures cérébrales d'intérêt particulier dans la démence. Toutefois cette stratégie d'analyse ne permet pas de détecter des altérations subtiles dans de plus petites régions que celle prédéfinies. Les méthodes d'analyse statistique à l'échelle du voxel apparaissent ainsi comme une approche complémentaire.

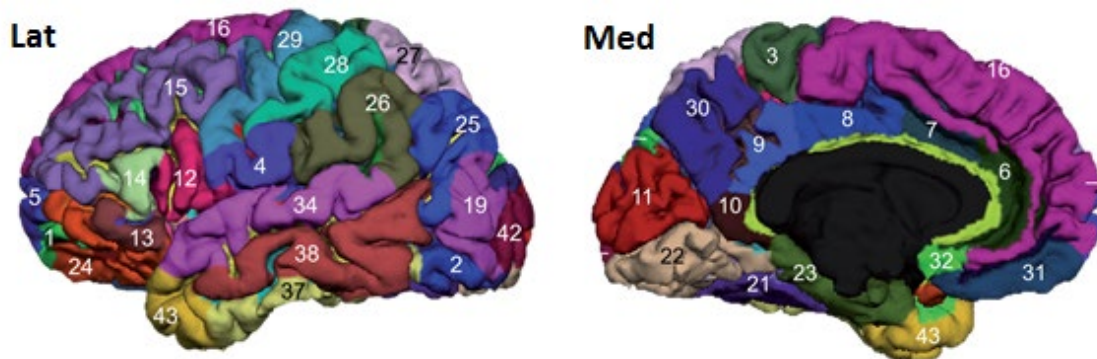


Figure 22. Schéma de parcellisation du cortex cérébral selon l'atlas *Destrieux et al. [519]*.

Les coupes latérales (Lat) et médiales (Med) permettent la localisation de 43 régions corticales (sur 148 définies par l'atlas), avec par exemple les sillons et gyri cingulaires (antérieur [6], antérieur moyen [7], postérieur moyen [8], postérieur dorsal [9] et postérieur ventral [10]) ; le cunéus [11] et le précunéus [30] ; le gyrus frontal (inférieur [12, 13, 14], moyen [15], supérieur [16]) ; les gyri parahippocampique [23], angulaire [25] et supramarginal [26] ; les gyri postcentral [28] et précentral [29] ; les gyri temporaux (occipito-temporal latéral [21], occipito-temporal médian [22], latéral supérieur [34], inférieur [37], moyen [38]) ; les pôles occipital [42] et temporal [43].

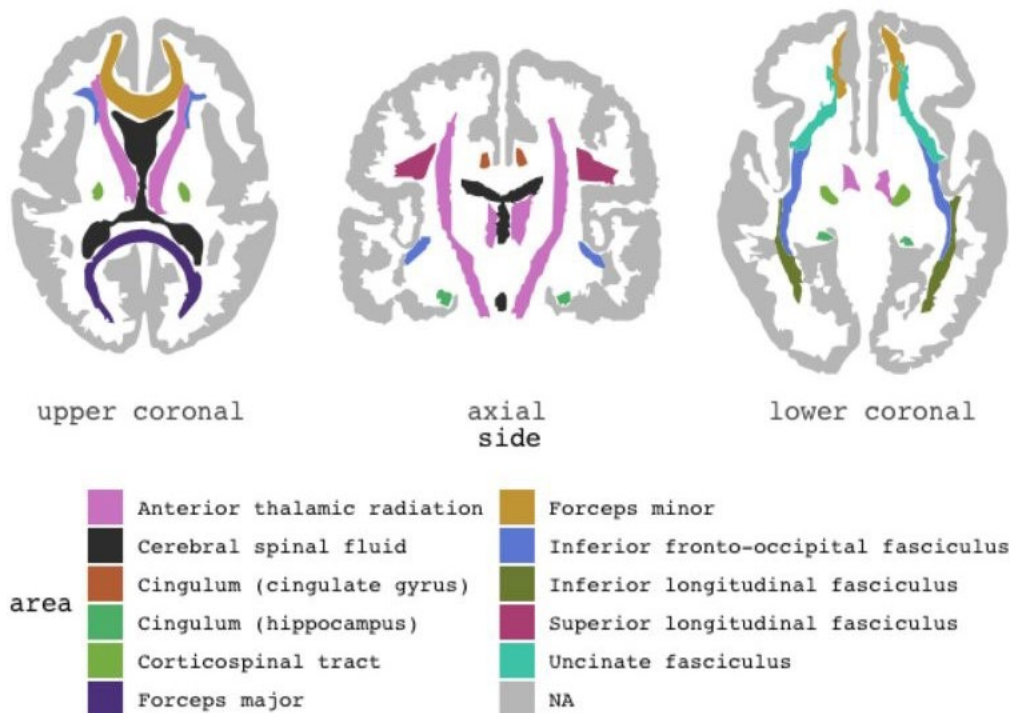


Figure 23. Schéma de parcellisation des faisceaux de substance blanche selon l'atlas JHU (*Johns Hopkins University*). Issu du package `ggseg` du logiciel R [558].

2.2.2.1.2 Approche en voxel-à-voxel

Les approches en voxel-à-voxel sont des analyses exploratoires sur le cerveau entier très utilisées en neuro-imagerie qui reposent sur des comparaisons non pas à l'échelle de l'individu mais à l'échelle du voxel. Elles permettent des analyses plus fines et sans *a priori* sur les régions à étudier.

Les données volumétriques et DTI peuvent être étudiées par cette approche à partir de procédures automatisées implémentées dans des logiciels dédiés : VBM du logiciel SPM, et TBSS du logiciel FSL, respectivement [516,522]. Les analyses en voxel-à-voxel nécessitent un prétraitement des images IRM individuelles impliquant entre autre la normalisation dans un espace commun (comme le standard développé par le *Montreal Neurological Institute* [MNI]). Ces protocoles de prétraitement, décrits précédemment (**Figure 19**, p156 et **Figure 21**, p159), permettent d'obtenir des cartes individuelles segmentées de matière grise, de substance blanche et de liquide cébrospinal ou des cartes individuelles « squelettisées » pour les différents paramètres DTI. Les analyses statistiques se font ensuite directement sur ces cartes.

Les images individuelles (intensités) sont comparées au niveau de chaque voxel pour identifier ceux au sein desquels des différences de concentration, de volume ou de densité de la matière grise ou de la substance blanche apparaissent entre des groupes ou en corrélation avec des variables quantitatives par régression linéaires généralisées implémentées dans les logiciels [517,559–561]. Par ailleurs, il est possible d'inclure des covariables pour prendre en compte de potentiels facteurs de confusion. L'analyse voxel-à-voxel fournit des résultats sous forme de cartes statistiques indiquant les voxels dans lesquels les paramètres d'intérêt (volumes, DTI, etc.) présentent des différences significatives en lien avec les variables explicatives [562]. La localisation de ces « voxels significatifs » peut ensuite être déterminée grâce aux atlas de parcellisation inclus dans les logiciels.

L'approche voxel-à-voxel permet ainsi une analyse très fine et sans hypothèse *a priori* des altérations cérébrales en lien avec des expositions d'intérêt mais une limite de cette méthode réside dans le très grand nombre de comparaisons réalisées (se comptant en milliers) qui nécessite d'être pris en considération par des corrections pour tests multiples, tels que les méthodes *False Discovery Rate* (FDR) ou *Family-Wise Error* (FWE) pouvant se révéler très conservatrices dans de petits échantillons [562,563].

Dans le cadre de cette thèse, les deux approches ont été utilisées. Un premier travail (**articles 1 et 2**) s'est intéressé spécifiquement au lobe temporal médian, vulnérable dans la maladie d'Alzheimer. Un autre travail a valorisé une approche voxel-à-voxel pour étudier l'association entre le régime alimentaire et la structure cérébrale, incluant les volumes cérébraux et l'intégrité de la substance blanche par paramètres DTI (**article 3**).

2.2.2.1.3 Combinaison de plusieurs marqueurs IRM par analyse factorielle

La composante vasculaire du vieillissement cérébral a été évaluée par une approche globale des signes infra-cliniques des maladies cérébrovasculaires. En effet, les différentes lésions vasculaires partagent une part d'étiologie commune mais présentent également des mécanismes sous-jacents spécifiques et hétérogènes (voir paragraphe **1.2.1.5.1 Lésions vasculaires**) ; il peut donc être intéressant de les combiner pour décrire le fardeau physiopathologique global. Dans la littérature, des associations robustes ont été identifiées entre des indicateurs globaux de la charge en lésions vasculaires et les capacités cognitives, avec une contribution plus importante que les lésions vasculaires considérées individuellement [564–566]. Différentes méthodologies ont été utilisées pour combiner les lésions en indicateurs globaux : des indicateurs quantitatifs discrets calculés par la somme de variables catégorielles (binaires [présence/absence] ou scores de sévérités) [564,567] ; des variables quantitatives continues définies par une variable latente à l'aide d'une modélisation statistique [564,566] ou par un z-score du volume des lésions (c'est-à-dire la moyennes des mesures standardisées de chaque marqueur IRM) [565].

Dans notre étude nous avons privilégié une nouvelle approche par réduction de dimension pour définir un indicateur du fardeau cérébrovasculaire global à l'IRM. L'objectif était : (i) d'obtenir un indicateur continu, plus sensible qu'un score discret [564] ; (ii) de limiter les hypothèses *a priori* sur la façon de combiner les différents indicateurs ; et enfin (iii) de conserver la nature des variables (quantitative pour la charge en hypersignaux de la substance blanche, binaire pour la présence d'infarctus cérébraux silencieux et ordinal pour la sévérité des dilatations des espaces périvasculaires).

Nous avons ainsi appliqué une analyse factorielle de données mixtes aux trois marqueurs IRM des lésions vasculaires disponibles dans 3C Dijon. Cette méthode statistique,

adaptée aux données de différentes natures, est un mélange entre l'ACP utilisée pour les variables quantitatives, et l'Analyse des Correspondances Multiples pour les variables qualitatives. Ces méthodes factorielles sont des techniques de réduction de dimensions permettant de définir des variables composites (un indicateur global du fardeau cérébrovasculaire dans notre application) synthétisant l'information contenue dans les variables initiales (trois marqueurs IRM des lésions vasculaires ici). Ces variables composites, appelées « facteurs » ou « composantes principales », sont des combinaisons linéaires des variables initiales qui maximisent la variabilité des données. Pour chaque individu, un score quantitatif continu est calculé pour chaque composante comme la somme pondérée des variables initiales avec des poids plus importants pour les variables contribuant le plus à la construction de la composante résumée. Grâce à la combinaison d'une ACP et d'une analyse des correspondances multiples, l'analyse factorielle de données mixte permet de conserver la nature et l'information contenue dans les variables initiales et ainsi de définir un indicateur quantitatif résumant des variables quantitatives et qualitatives. La méthodologie spécifique de l'analyse factorielle de données mixtes est décrite en profondeur dans la section *Methods* de l'**article 4** et dans les éléments supplémentaires associés disponibles en **Annexe XI**. L'analyse factorielle de données mixtes a été conduite avec le package `PCAmixdata()` dans le logiciel R [568].

2.2.2.2 Étude de l'évolution de la structure cérébrale dans un contexte de changement de scanner IRM

La problématique du changement d'outils de mesure au cours du suivi est fréquente dans les études épidémiologiques longitudinales, en raison de restrictions budgétaires imposant une modification d'un questionnaire, de l'émergence de nouvelles hypothèses, de l'amélioration des technologies, etc. Dans le cadre cette thèse, cette problématique s'est posée avec le changement de scanner IRM, d'un 1.5 Tesla pour les deux premiers passages à un 3 Tesla plus performant au troisième examen dans 3C Bordeaux (**Figure 24**). La différence de résolution entre les deux scanners implique des différences dans les estimations des volumes cérébraux et dans les variances de ces estimations, qui doivent être prises en compte de manière appropriée dans l'application des modèles linéaires mixtes pour l'étude longitudinale des données répétées de volumes cérébraux.

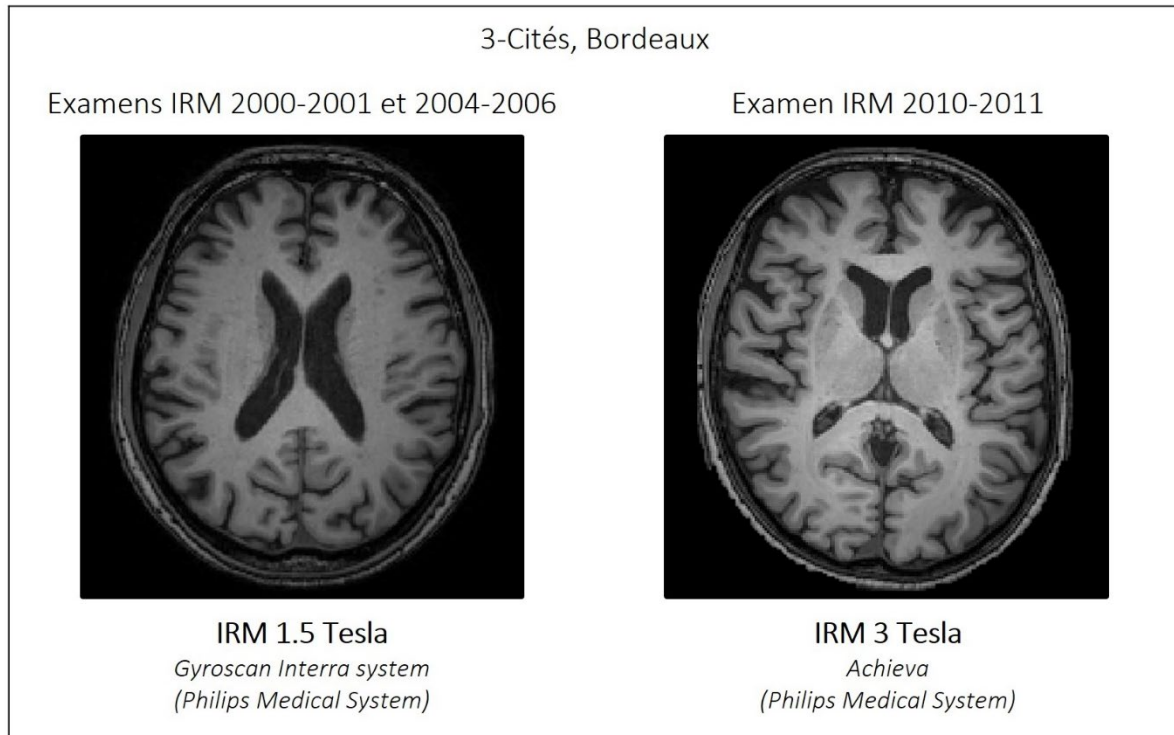


Figure 24. Différence de résolution des images anatomiques (séquence 3D T1) obtenues par Imagerie par Résonance Magnétique 1.5 Tesla ou 3 Tesla, cohorte des 3-Cités, Bordeaux, 2000-2011.

Pour appréhender cette problématique, nous avons proposé l'utilisation de modèles linéaires mixtes à processus latent, une approche particulièrement adaptée pour gérer les changements d'outils de mesure dans les études longitudinales [569]. Ces modèles proposent une procédure en deux étapes pour évaluer l'association entre une variable dépendante Y recueillie aux différentes visites de suivi par k outils de mesure présentant chacun leurs propres propriétés et une (ou des) variable(s) d'exposition X . Cette stratégie repose sur la définition d'une quantité d'intérêt non-mesurée appelée « processus latent » qui représente un facteur commun sous-jacent aux observations recueillies par les k outils de mesure [570]. Ce processus latent est défini dans une échelle indépendante de celles des outils de mesure et est relié aux observations par des fonctions de lien spécifiques à chacun des k outils de mesure. Un modèle linéaire mixte classique est utilisé pour évaluer l'évolution du processus latent au cours du temps en fonction des variables d'exposition et covariables. La **Figure 25** présente l'application d'un modèle linéaire mixte à processus latent dans le cadre de la problématique du changement de scanner IRM pour la mesure des volumes cérébraux dans la cohorte 3C Bordeaux.

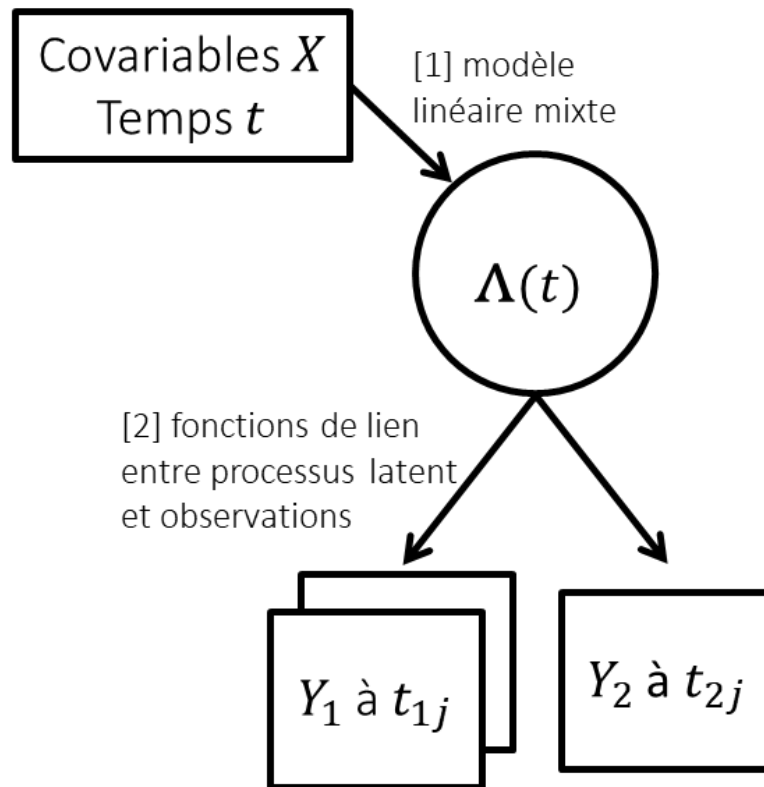


Figure 25. Schéma synthétique du modèle linéaire mixte à processus latent multivarié appliqué à la problématique du changement de scanner d’Imagerie par Résonance Magnétique dans la cohorte des 3-Cités Bordeaux.

Dans notre étude, la variable dépendante Y est le volume cérébral estimé par deux outils de mesures différents. Ainsi on définit : Y_1 , les volumes cérébraux estimés par scanner 1.5 Tesla aux visites j (1^{ère} en 2000-2001 et 2^{ème} en 2004-2006) ; et Y_2 , les volumes cérébraux estimés par scanner 3 Tesla à la visite j (3^{ème} en 2010-2011). L’association entre l’exposition X et la variable Y est estimée à l’aide de deux équations.

[1] Trajectoire du processus latent $\Lambda(t)$ au cours du temps t en fonction des covariables X , selon l’équation : $\Lambda_i(t) = \beta_0 + \beta_1 F(t) + \beta_2 X_i + \beta_3 X_i F(t) + \gamma_i F(t)$, avec $i = (1, \dots, N)$, les individus ; $F(t)$, la fonction du temps (linéaire dans notre étude où seules trois mesures répétées limitent l’utilisation de fonctions plus complexes) ; β , les effets fixes ; et $\gamma_i \sim N(0, B)$, les effets aléatoires où B est la matrice de variance-covariance des effets aléatoires.

[2] Définition du processus latent à partir des observations répétées Y_{ij} (volumes cérébraux dans notre étude), selon l’outil de mesure (deux scanners, $k = (1, 2)$ dans notre étude) : $H_k(Y_{kij}; \eta_k) = \Lambda_i(t_{kij}) + \varepsilon_{kij}$, avec $H_k(\cdot; \eta_k)$, la transformation (fonction polynômiale I-splines) appliquée pour normaliser les volumes observés par le scanner k ; $j = (1, \dots, n_{ki})$, la visite de suivi ; $\varepsilon_{kij} \sim N(0, \sigma_{\varepsilon_k}^2)$, les erreurs aléatoires ; t_{kij} , le temps d’observation pour Y_{kij}

Toutefois, une limite des modèles linéaires mixtes à processus latent tel que décrit dans l'approche proposée ci-dessus est qu'ils requièrent des capacités computationnelles importantes et qu'ils échouent parfois à converger quand peu de données répétées sont disponibles. Ainsi dans le cadre de nos études, avec un maximum de trois données répétées par participant, une stratégie de modélisation parcimonieuse a été privilégiée, et comparée à la méthode par processus latent que nous avons considéré comme la méthode « de référence ». Cette approche a consisté à introduire un indicateur de l'outil de mesure comme covariable dans une régression linéaire mixte, en incluant à la fois un effet fixe et un effet aléatoire. L'effet fixe associé à cet indicateur permet de considérer une différence moyenne dans les mesures issues des différents outils (c'est-à-dire entre les volumes estimés par les deux scanners IRM dans nos études). L'effet aléatoire associé à l'indicateur correspond à la variabilité interindividuelle, soit la différence d'erreur de mesure entre les outils dans notre application où seule une mesure est réalisée avec un outil différent (c'est-à-dire une variance spécifique dans la mesure de l'erreur aléatoire associée aux volumes estimés par les deux scanners). Ainsi, cette approche n'est applicable que dans le cas où seuls deux outils de mesure sont utilisés avec seulement une mesure effectuée par le deuxième outil, soit dans le cadre de cette thèse, trois examens IRM sur deux scanners différentes (1.5 et 3 Tesla) avec seulement la troisième passation effectuée sur le scanner 3 Tesla.

Pour valider la fiabilité de cette approche parcimonieuse consistant à simplement « ajuster » le modèle linéaire mixte sur le type de scanner IRM, nous l'avons comparée à l'approche par modèle linéaire mixte à processus latent à partir de deux modèles simples (donc moins lourds d'un point de vue computationnel) évaluant l'évolution du volume du lobe temporal médian : un premier avec l'âge comme variable explicative continue et un deuxième considérant le statut pour l'*APOE* ϵ 4 comme variable explicative binaire (**Figure 26**). Dans le cadre de notre étude, les deux stratégies de modélisation donnaient des résultats comparables, à la fois en termes d'estimation de l'association entre l'exposition et l'évènement (voir l'effet de l'âge et de l'*APOE* ϵ 4, **Figure 26**) et en termes d'adéquation aux données. Nous avons utilisé le critère d'information d'Akaike (AIC pour *Akaike Information Criterion* en anglais) qui informe sur la perte d'information liée à l'utilisation d'un modèle statistique et qui est classiquement utilisé pour sélectionner le modèle représentant le mieux les données [571]. Nous avons donc décidé de privilégier l'approche par modèle linéaire mixte, plus simple, dans nos études sur l'évolution des volumes cérébraux à l'IRM dans un contexte de changement de scanner.

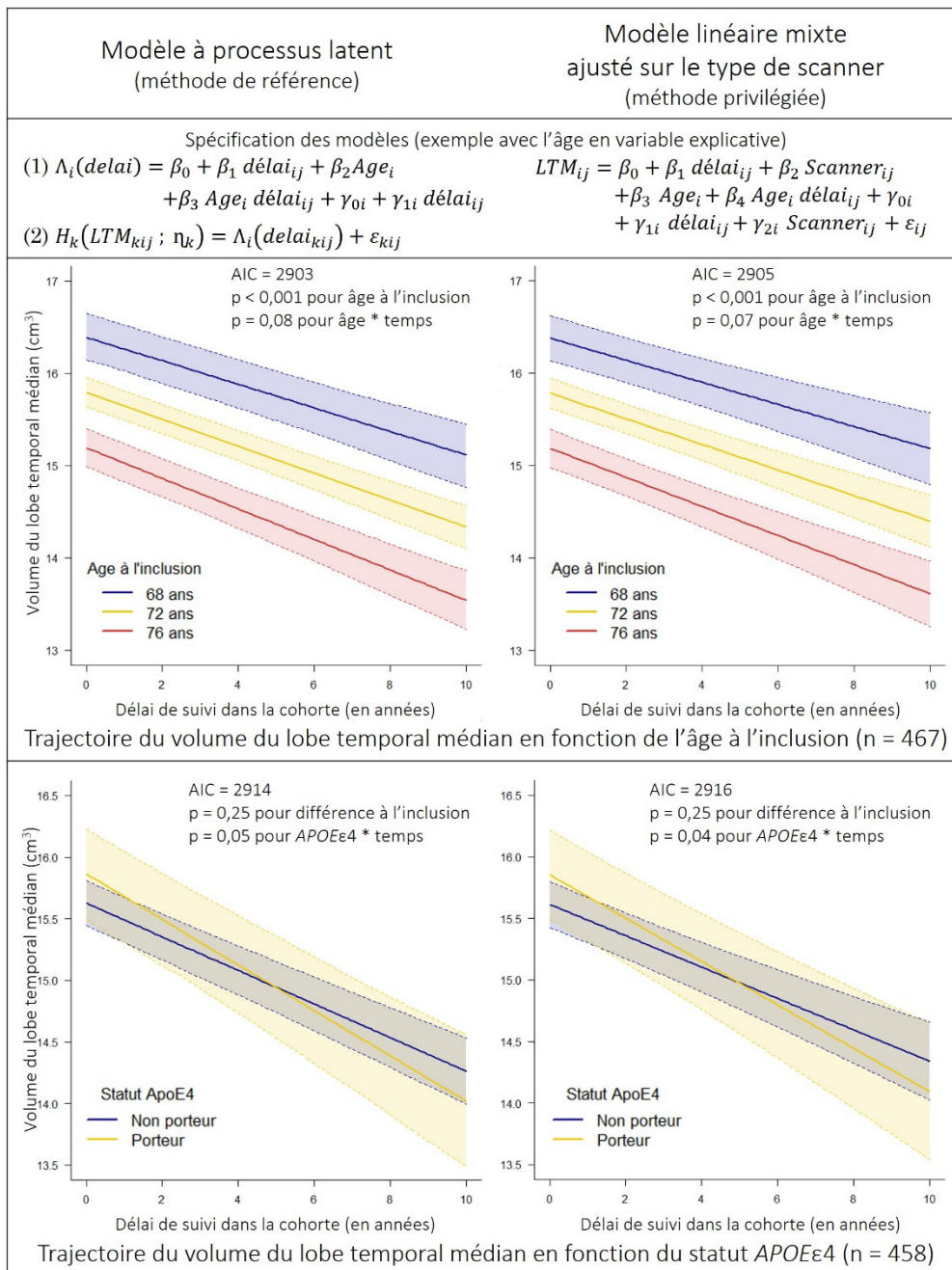


Figure 26. Illustration des résultats obtenus avec les approches par modèles linéaires mixtes à processus latent (gauche) et ajusté sur le type de scanner (droite) pour prendre en considération le changement d'outil de mesure, cohorte des 3-Cités, Bordeaux, 2000-2011.

Les trajectoires moyennes des volumes du lobe temporal médian (variable dépendante Y) en fonction de l'âge (en haut) et selon le statut $APOE\epsilon 4$ (en bas) ont été estimées par modèles linéaires mixtes à processus latent (gauche) et linéaires mixtes ajustés sur le type de scanner (droite), appliqués aux données issues des trois examens IRM successifs.

Les modèles linéaires mixtes à processus latent se décomposent en deux équations : (1) la trajectoire du processus latent $\Lambda(t)$ avec une fonction linéaire du temps (délai_{ij} avec effet fixe $[\beta_1]$ et effet aléatoire $[\gamma_{1i}]$), un intercept (β_0) et l'effet aléatoire correspondant (γ_{0i}), l'âge (continu) ou le statut $APOE\epsilon 4$ (binaire) (β_2), et son interaction avec le temps (β_3) ; (2) les fonctions de lien $H_k(\cdot; \eta_k)$ entre les observations (LTM_{kij}) et le processus latent ($\Lambda(t)$) spécifiques à chaque scanner IRM (1.5 Tesla [$k = 1$] aux visites $j = (1,2)$ et 3 Tesla [$k = 2$] à la visite $j = 3$).

Les régressions linéaires mixtes considèrent une fonction linéaire du temps (délai_{ij} avec effet fixe $[\beta_1]$ et effet aléatoire $[\gamma_{1i}]$) et incluent : un intercept (β_0) représentant le volume moyen du lobe temporal médian à l'inclusion (et l'effet aléatoire correspondant $[\gamma_{0i}]$) ; l'âge (continu) ou le statut $APOE\epsilon 4$ (binaire) (β_3) et son interaction avec le temps (β_4). Pour tenir compte du changement de scanner IRM, d'un 1.5 Tesla à un 3 Tesla à la troisième passation, le modèle inclut également un indicateur pour la troisième visite (β_2) et une variance spécifique pour la différence d'erreur de mesure (γ_{2i}).

Les trajectoires moyennes prédites (lignes continues) et leurs intervalles de confiance à 95% (en transparence) sont présentés pour trois âges représentatifs choisis (68, 72 et 76 ans ; sans incidence sur les trajectoires estimées dans les modèles avec l'âge considéré en continu) ou les deux modalités pour le statut $APOE\epsilon 4$. Les analyses ont été conduites avec le package `lcm` du logiciel R [547].

Abréviations : AIC, *Akaike Information Criterion* ; $APOE\epsilon 4$, allèle $\epsilon 4$ de l'apolipoprotéine E ; IRM, Imagerie par Résonance Magnétique ; LTM, Lobe Temporal Médian.

Chapitre 3 : Résultats

Une première grande partie de ce travail de thèse porte sur les indicateurs de la structure cérébrale, qui incarnent des biomarqueurs validés de la démence. La nutrition a été abordée par deux approches complémentaires : (1) une approche par nutriments candidats en particulier les AGPI n-3 (**article 1**) et les caroténoïdes (**article 2**), et (2) une approche plus globale par profil alimentaire avec un intérêt pour le MIND diet, récemment développé pour la santé cérébrale (**article 3**). Une seconde partie porte sur la charge cérébrale vasculaire, abordée par une nouvelle approche méthodologique combinant plusieurs lésions vasculaires (**article 4**).

3.1 Nutriments, démence, déclin cognitif et évolution du volume cérébral

3.1.1 Introduction

Les AGPI n-3 LC, les caroténoïdes et la vitamine D sont des nutriments d'intérêt pour la prévention du vieillissement cérébral. Dans la cohorte 3C Bordeaux, les dosages plasmatiques de ces trois nutriments à l'inclusion ont été associés à un moindre risque de démence et/ou de déclin cognitif, dans des études longitudinales. À noter que dans les études présentées ci-dessous, les durées de suivis diffèrent en raison des dates d'analyse différentes, et les effectifs dépendent des biomarqueurs qui ont été dosés dans des projets ancillaires spécifiques.

Plus spécifiquement, une concentration plasmatique plus élevée en EPA, mais pas en DHA, était associée à une augmentation du risque de démence à 4 ans, dans une étude portant sur 1.214 participants [528]. Parmi les quatre tests cognitifs évalués sur 7 ans de suivi (MMSE, cognition globale ; IST, fluence verbale ; BVRT, attention et mémoire de travail ; TMT-A/B, fonctions exécutives), des associations ont été mises en évidence

uniquement pour le BVRT mais dans des sous-échantillons. Des concertations plus élevées en DHA et en EPA étaient associées à un moindre déclin des scores au BVRT, seulement chez les porteurs de l'*APOE* ϵ 4 pour le DHA, et les participants porteurs de l'*APOE* ϵ 4 ou présentant une symptomatologie dépressive sévère pour l'EPA [538].

Parmi les six principaux caroténoïdes dosés pour 1.092 participants non-déments à l'inclusion dans 3C Bordeaux, seuls les xanthophylles, et plus particulièrement la lutéine, étaient associés au risque de démence toutes-causes ou de maladie d'Alzheimer sur 10 ans de suivi, avec par exemple un rapport de risques instantanés de 0,76 (IC_{95%}, 0,60 – 0,96) pour la lutéine et le risque de maladie d'Alzheimer [354].

Enfin, chez 955 participants avec un dosage plasmatique de la vitamine D et au moins une visite de suivi sur 12 ans, le risque de démence toutes-causes était multiplié par deux pour les participants présentant une carence (<25 nmol/L) ou une insuffisance (25-50 nmol/L), comparé aux participants avec des taux plasmatiques suffisants en vitamine D (>50 nmol/L) [401]. Pour la maladie d'Alzheimer, le risque de développer la pathologie était multiplié par près de trois, avec des rapports des risques instantanés de 2,78 (IC_{95%}, 1,37 – 5,68) pour l'insuffisance et 2,85 (IC_{95%}, 1,36 – 5,97) pour la carence. Une carence en vitamine D était également associée à un déclin plus important des capacités cognitives globales, évaluées par un z-score combinant le MMSE, l'IST, le BVRT et les deux parties du TMT, sur 12 ans de suivi.

Dans 3C Bordeaux, une seule étude s'est intéressée aux mécanismes sous-tendant la relation nutrition – cognition dans le vieillissement. Cette étude a évalué l'atrophie cérébrale par une approche voxel-à-voxel à partir des deux premières IRM à 4 ans d'intervalle, et a rapporté une association entre une concertation plasmatique plus élevée en EPA, mais pas en DHA, et une moindre atrophie du lobe temporal médian, notamment au niveau du parahippocampe et de l'amygdale droits [298]. Les associations entre caroténoïdes ou vitamine D et volumes cérébraux n'ont pas été étudiées dans la cohorte.

Dans la littérature, les études longitudinales évaluant l'association entre la nutrition et l'évolution de la structure cérébrale à l'IRM sont limitées. Quelques études proposent des suivis maximum de 8 ans pour les AGPI n-3 et de 5 ans pour la vitamine D mais avec une analyse visuelle de l'atrophie cérébrale globale [295,296,457]. Pour les caroténoïdes, aucune étude longitudinale n'a été identifiée. Par ailleurs, dans la cohorte 3C Bordeaux un long suivi avec trois examens IRM sur 10 ans est disponible mais n'a, jusqu'ici, pas été mis à profit du fait du changement de scanner pour le troisième passage (de 1.5 Tesla vers

3 Tesla) qui rend nécessaire l'application de méthodologies statistiques spécifiques permettant de prendre en considération le changement d'outil de mesure (voir paragraphe **2.2.2.2 Étude de l'évolution de la structure cérébrale dans un contexte de changement de scanner IRM**).

Dans cette première partie de thèse, nous avons souhaité mettre à profit le suivi long de 10 ans pour l'évolution des marqueurs de la structure cérébrale à l'IRM en proposant une méthodologie statistique adaptée pour prendre en compte le changement de scanner IRM. Nous avons ainsi évalué l'association entre les principaux biomarqueurs nutritionnels d'intérêt, émergeant des précédents travaux dans 3C et de la littérature, avec l'atrophie à long terme du lobe temporal médian, marqueur validé de la maladie d'Alzheimer [46]. Nous avons ainsi spécifiquement étudié trois groupes de nutriments disponibles à l'inclusion dans 3C Bordeaux : (1) les AGPI n-3 pour lesquels la littérature fait état d'hypothèses robustes et pour lesquels nous avons souhaitons étendre l'association précédemment observée sur 4 ans de suivi [298] ; (2) les caroténoïdes, des pigments alimentaires prometteurs mais encore peu étudiés ; et (3) la vitamine D pour laquelle des résultats contradictoires ont été identifiés dans les études en neuro-imagerie.

Dans un objectif de mieux caractériser les mécanismes sous-tendant la relation entre la nutrition et le vieillissement cérébral, nous nous sommes intéressés à l'ensemble de ces biomarqueurs nutritionnels. Toutefois, seuls les AGPI n-3 et les caroténoïdes, associés à l'atrophie du lobe temporal médian, ont fait l'objet de publications (**articles 1 et 2**). Les résultats pour la vitamine D sont présentés dans une partie **3.1.4 Analyses complémentaires**.

3.1.2 Acides gras polyinsaturés oméga-3 plasmatiques, atrophie cérébrale, déclin cognitif et risque de démence (Article 1)

3.1.2.1 Article 1

Thomas A, Baillet M, Proust-Lima C, Féart C, Foubert-Samier A, Helmer C, Catheline G, Samieri C. Blood polyunsaturated omega-3 fatty acids, brain atrophy, cognitive decline, and dementia risk. *Alzheimers Dement.* 2021;17(3):407-16.

FEATURED ARTICLE

Blood polyunsaturated omega-3 fatty acids, brain atrophy, cognitive decline, and dementia risk

Aline Thomas¹ | Marion Baillet¹ | Cécile Proust-Lima¹ | Catherine Féart¹ |
Alexandra Foubert-Samier^{1,2} | Catherine Helmer¹ | Gwénaëlle Catheline^{3,4} |
Cécilia Samieri¹

¹ INSERM, BPH, U1219, Univ. Bordeaux, Bordeaux F-33000, France

² Institut des Maladies Neurodégénératives, Bordeaux Univ. Hospital, Bordeaux F-33000, France

³ CNRS, INCIA, UMR5287, Univ. Bordeaux, Bordeaux F-33000, France

⁴ Laboratoire Neuroimagerie et vie quotidienne, EPHE-PSL, Bordeaux F-33000, France

Correspondence

Aline Thomas, Inserm U1219, ISPED, Univ. Bordeaux, CS 61292, 146 rue Léo-Saignat, F-33076 Bordeaux cedex, France.
Email: aline.thomas.1@u-bordeaux.fr

Abstract

Introduction: We searched for consistent associations of an omega-3 index in plasma (sum of eicosapentaenoic acid [EPA] and docosahexaenoic acid [DHA]) with several dementia-related outcomes in a large cohort of older adults.

Methods: We included 1279 participants from the Three-City study, non-demented at the time of blood measurements at baseline, with face-to-face neuropsychological assessment and systematic detection of incident dementia over a 17-year follow-up. An ancillary study included 467 participants with up to three repeated brain imaging exams over 10 years.

Results: In multivariable models, higher levels of plasma EPA+DHA were consistently associated with a lower risk of dementia (hazard ratio for 1 standard deviation = 0.87 [95% confidence interval, 0.76–0.98]), and a lower decline in global cognition ($P = .04$ for change over time), memory ($P = .06$), and medial temporal lobe volume ($P = .02$).

Discussion: This prospective study provides compelling evidence for a relationship between long-chain omega-3 fatty acids levels and lower risks for dementia and related outcomes.

KEYWORDS

atrophy, cognitive decline, dementia, docosahexaenoic acid, eicosapentaenoic acid, magnetic resonance imaging, prospective studies, risk factors in epidemiology

1 | INTRODUCTION

The decreasing incidence of dementia recently observed in many countries, collectively attributed to a general improvement of educational level and health risk factors in the last decades, has provided empiric demonstration that dementia may be efficiently preventable.¹ Nutrition has raised interest for dementia prevention, and the two long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids (n-3 PUFA), eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA), mainly provided together by fish intake in the human diet, are promising candidates. Indeed, DHA represents up to 60% of lipids incorporated in neural membranes and is implicated in many aspects of the neuronal machin-

ery, including synaptic plasticity and hippocampal neurogenesis.² Both EPA and DHA are involved in anti-inflammatory pathways that may preserve brain vasculature and counteract neuro-inflammation in cognitive aging and dementia.^{2,3}

Epidemiological studies reported associations between higher fish or long-chain n-3 PUFA intakes, or higher blood concentrations of n-3 PUFA, and lower cognitive decline,^{4,5} lower risk of dementia^{6–8} or preserved brain structure at brain imaging.^{9,10} However, evidence has been inconsistent according to the type (eg, EPA, DHA, or total n-3 PUFA) and/or the exposures (intake vs blood status) investigated.^{11–13} Among limitations of previous research, including our own work,^{5,8,9} were prospective designs of moderate

RESEARCH IN CONTEXT

Systematic review: Long-chain polyunsaturated omega-3 fatty acids (n-3 PUFA) have been associated with lower risk of dementia and slower cognitive decline in epidemiological studies. However, evidence has been inconsistent according to the type (eg, eicosapentaenoic acid [EPA], docosahexaenoic acid [DHA], or total n-3 PUFA) and/or the exposures (intake vs blood status) investigated.

Interpretation: In a large population-based cohort, a plasma omega-3 index, defined as the sum of plasma EPA and DHA (two long-chain n-3 PUFA with complementary neuroprotective properties) was consistently associated with lower risk of dementia, lower cognitive decline, and less atrophy of the medial temporal lobe over up to 17 years of follow-up.

Future directions: The efficacy of supplementation in EPA+DHA for the prevention of cognitive aging remains to be established in a clinical study.

duration (< 10 years),^{11,13} and a relative heterogeneity in the studied outcomes.

Long-chain n-3 PUFA, EPA and DHA, share complementary neuroprotective properties and may collectively contribute to lower neurodegeneration and maintain cognitive functioning during aging. In this study, we took advantage of the long follow-up for dementia and related outcomes in a large cohort of older persons, the Three-City (3C) study, to look for robust associations of the combination of EPA and DHA, as represented by a plasma omega-3 index (EPA+DHA), with the long-term evolution of three complementary outcomes over up to 17 years: incidence of dementia, cognitive decline, and atrophy of the medial temporal lobe (MTL, a biomarker of dementia).¹⁴

2 | METHODS**2.1 | Study population**

The 3C study is a population-based prospective cohort initiated in 1999–2000, including 9294 non-institutionalized community dwellers aged 65 years or older from three French cities (Bordeaux n = 2104, Dijon n = 4931, and Montpellier n = 2259).¹⁵ At baseline, data were collected by face-to-face interviews and included sociodemographic, lifestyle, and medical information; a brief food frequency questionnaire; anthropometric and blood pressure measurements; neuropsychological testing; and blood sampling. Seven follow-up visits, with repeated cognitive evaluations through a battery of neurocognitive tests, were performed at home every 2 to 3 years until 2018.

In Bordeaux, 1811 participants were included in a comprehensive nutritional survey, and 1416 of them had plasma fatty acids measured at baseline (Figure S1 in supporting information). We excluded 137

individuals with dementia at baseline, leaving 1279 participants for the analysis of dementia risk. Among them, 94 participants had incomplete cognitive battery at baseline (required for computation of composite cognitive scores over follow-up), leaving 1185 participants for the analysis of cognitive decline (n = 1245 for memory). Moreover, among the 1279 dementia-free individuals at baseline, 459 were included in an ancillary brain imaging study. Three magnetic resonance imaging (MRI) exams were performed in 2000–2001, 2004–2006, and 2010–2011. Participants were excluded if they presented major brain pathologies (n = 15; eg, meningioma or major cerebrovascular pathology) or major acquisition artefacts on MRI scans and post-processing failure (n = 16; eg, excessive movements), leading to 467 participants for brain atrophy analyses (57% had >1 MRI).

The protocol of the 3C study was approved by the Consultative Committee for the Protection of Persons participating in Biomedical Research at Kremlin-Bicêtre University Hospital (Paris, France), and all participants provided written informed consent.

2.2 | Assessment of cognitive function and diagnosis of dementia

We used incidence of dementia, cognitive decline, and MTL atrophy as three co-primary outcomes. For dementia, all participants at baseline, and those suspected of dementia based on their neuropsychological performances at each follow-up visit, were examined by a neurologist to establish a provisional diagnosis. An independent committee of neurologists reviewed all potential cases of dementia to obtain a consensus on the diagnosis according to criteria of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition.¹⁶ Incident cases were adjudicated until year 2013–2014.

For analyses of cognitive decline, we assessed both global cognition and memory through composite scores, as used previously.¹⁷ A global cognitive score was calculated at each repeated visit from baseline (1999–2000) to 2017–2018, as the mean of z-scores of four cognitive tests assessing various cognitive domains: (i) the Mini-Mental State Examination (MMSE),¹⁸ which assesses global cognition; (ii) the Isaacs' Set Test (IST)¹⁹ for verbal semantic fluency; (iii) the Benton Visual Retention Test (BVRT)²⁰ assessing visual working memory and attention; and (iv) the Trail Making Test A (TMT-A)²¹ for executive functioning (see Supplementary Methods in supporting information for details). For memory, we calculated a composite memory score defined as the mean of z-scores of the BVRT and a subset of the MMSE (the sum of items related to orientation to time and the three-word recall task).²²

2.3 | Assessment of brain atrophy

The first two MRI exams were performed on a 1.5-T Gyroscan Interra system (Philips Medical System, the Netherlands) while the third one was acquired on a 3-T Achieva (Philips Medical System, the Netherlands). The protocol for MRI acquisition is described in Supplementary

Methods. FreeSurfer 5.1 software was used for cortical surface reconstruction and for estimation of gray matter volumes for each region of the Destrieux parcellation atlas.²³ MTL volume was defined as the sum of amygdalar, parahippocampal, and hippocampal volumes of both hemispheres.

2.4 | Assessment of plasma long-chain ω 3 fatty acids

Fasting blood samples were collected at baseline in heparinized vacutainers and centrifuged at $1000 \times g$ for 10 minutes. Plasma fatty acid composition was assessed by separation of isopropyl esters using gas chromatography after lipid extraction from plasma with 5 mL of hexane/isopropanol (3:2, by vol), as previously detailed.⁸ We focused our analyses on an omega-3 index in plasma, defined as the sum of the two main long-chain n-3 PUFAs, namely EPA and DHA, expressed as a percentage of total fatty acids.

2.5 | Other variables

Sociodemographic and lifestyle variables were derived from baseline evaluation and included age, sex, educational level, smoking status (never, former, current), alcohol consumption (never, former, current), and regular physical activity (defined as practicing a sport or an intensive leisure activity [eg, hiking] ≥ 1 hour per week and/or engaging in a more moderate activity [eg, walking or household] ≥ 1 hour per day). Apolipoprotein E (APOE) $\epsilon 4$ allele carrier status was considered dichotomously (carrying at least one $\epsilon 4$ allele versus no $\epsilon 4$ allele). Vascular risk factors included history of cardiovascular or cerebrovascular disease, hypertension (blood pressure $\geq 140/90$ mmHg, or treated), hypercholesterolemia (plasma total cholesterol ≥ 6.2 mmol/L, or treated), diabetes (fasting blood glucose ≥ 7.0 mmol/L, or treated), and body mass index (BMI, body weight/height² in kg/m²). Depressive symptoms were recorded using the Center for Epidemiologic Studies-Depression (CES-D) scale;²⁴ high depressive symptoms were defined as a CES-D score ≥ 17 for men and ≥ 23 for women, or being too depressed to answer.²⁵

2.6 | Statistical analyses

In statistical models, the plasma omega-3 index EPA+DHA was transformed into a z-score and used as a continuous variable (ie, for 1 standard deviation [SD] increase of EPA+DHA), to account for the entire continuum of exposure. For descriptive analyses, we categorized EPA+DHA in four categories around mean ± 1 SD.

The association between plasma EPA+DHA and the risk of dementia was estimated by a Cox proportional-hazards model with age as time scale and delayed entry, adjusted for covariates. For analyses of cognitive decline, the trajectories of each cognitive score were estimated using a linear mixed model. We used natural cubic splines to

approximate the nonlinear shape of cognitive trajectory with time (see Supplementary Methods). Models included: an indicator for the first cognitive assessment; an intercept representing the cognitive score at baseline and the splines functions of time (with corresponding correlated individual random effects); EPA+DHA, covariates, and their interactions with splines' functions of time.

Similarly, we estimated MTL volume change over the three repeated MRI exams with a linear mixed model, but limiting our analysis to linear trajectories according to time since baseline (as only three repeated measures were available, precluding any analysis by more complex functions of time). To account for the change of protocol from a 1.5T to a 3T scanner at the last MRI examination, we added a last visit indicator (identifying a mean difference in volumes measured by the 3T scanner) and a scanner-specific variance for the measurement error (which captures a difference in the uncertainty of the volumes measured by the 3T and 1.5T scanners; the robustness of this strategy had been evaluated in preliminary analyses by comparing the approach to a latent process modeling strategy, specifically developed to handle change in measurement tools in cohort studies;²⁶ results available upon request). Thus, the regression included: an intercept representing the MTL volume at baseline and the linear function of time (with corresponding random effects); an indicator for the last MRI visit (fixed and independent random effects); EPA+DHA, covariates, and their interactions with time.

2.7 | Supplementary analyses

We performed a series of secondary analyses. First, to complement the primary analysis on continuous exposure, we ran models using n-3 PUFA levels categorized into quintiles. We also examined the specificity of EPA, DHA, and the ratios EPA/arachidonic acid (AA) and DHA/AA.

Second, we evaluated the ability of our unique measurement at baseline to reflect longer-term exposures. Although exposures earlier than baseline were not accessible in our cohort, we had repeated information on fish intakes during follow-up; thus, we evaluated the ability of the n-3 PUFA plasma measurement at baseline to reflect moderate to long-term fish intakes at each follow-up.

Third, we ran supplementary models: (i) investigating the relation of EPA+DHA to mortality risk, to evaluate the possibility of competing risk by death in interval-censored time-to-event analyses; (ii) taking into account attrition over follow-up, using joint models for cognitive scores or MTL volumes and time to either dropout or death, whichever occurred first;²⁷ (iii) further adjusting for other dietary factors (fruits, vegetables, legumes, and meat consumptions; a Mediterranean diet score); and (iv) testing the interactions with APOE $\epsilon 4$ status.

In Cox models, the log-linearity hypothesis was assessed using restricted cubic splines,²⁸ and the proportional-hazards assumption was investigated with Schoenfeld residuals. Missing data for covariates were imputed by multiple imputations (using chained equations with fully conditional specification method; $M = 5$ imputations). Multiple comparisons were not addressed in this study, which

carefully limited the number of tests performed by focusing on three co-primary exposures evaluating different and complementary questions (statistical significance threshold: $\alpha = .05$). Statistical analyses were performed using SAS v9.4 (SAS Institute Inc), and R v3.5.3 (R Foundation).

3 | RESULTS

Among the 1279 participants included, the mean age was 74.3 (SD, 4.9) years and the mean plasma EPA+DHA level at baseline was 3.39 (SD, 1.25) % of total fatty acids (Table 1). Participants with higher levels of baseline EPA+DHA were more often female, had higher educational level, had higher fish intake, tended to practice more regular physical activity, were less often diabetic, and had slightly better cognitive performance at baseline.

3.1 | Long-chain ω 3 fatty acids and risk of dementia

A total of 271 participants were diagnosed with dementia after a median follow-up of 9.8 years (range, 0.8 to 14.9 years). The incidence rate of dementia decreased by increasing levels of plasma EPA+DHA (Table 2). For example, among participants with low EPA+DHA levels (< 2.2% of total fatty acids [ie, mean-1SD]) the incidence rate of dementia was 2.66 per 100 person-years (95% confidence interval [CI], 1.90; 3.42), versus 1.99 per 100 person-years (1.34; 2.64) for those with high levels ($\geq 4.6\%$ [ie, mean+1SD]); with an absolute difference of -0.67 per 100 person-years (-1.18; -0.16).

The relationship between EPA+DHA and risk of dementia was log-linear (Figure S2A in supporting information). In multivariable analyses, higher plasma EPA+DHA levels were associated with a reduced risk of dementia (Figure 1). Each increase of 1SD of EPA+DHA (ie, 1.25%) was associated with a hazard ratio (HR) of 0.87 (95% CI, 0.76; 0.98) for dementia risk. The trends were similar when examining separately probable/possible Alzheimer's disease (AD) and vascular/mixed dementia, although power was more limited in these subgroups (adjusted HR = 0.88 [0.76; 1.03] for AD, 0.92 [0.70; 1.21] for vascular/mixed dementia, and 0.86 [0.75; 1.00] for mixed dementia/AD).

3.2 | Long-chain ω 3 fatty acids and cognitive decline

Cognitive status was evaluated for a maximum of 18.6 years (median follow-up: 11.7 years). A higher plasma EPA+DHA level was significantly associated with a slower global cognitive decline (Figure 2A, $P = .04$ for EPA+DHA-by-splines interaction term). For global cognition, the estimated difference in cognitive score for each increase of 1SD of EPA+DHA was 0.048 (95% CI, 0.016; 0.081) standard units (SU) at baseline, 0.042 (-0.006; 0.090) SU at year 9, and 0.137 (0.036;

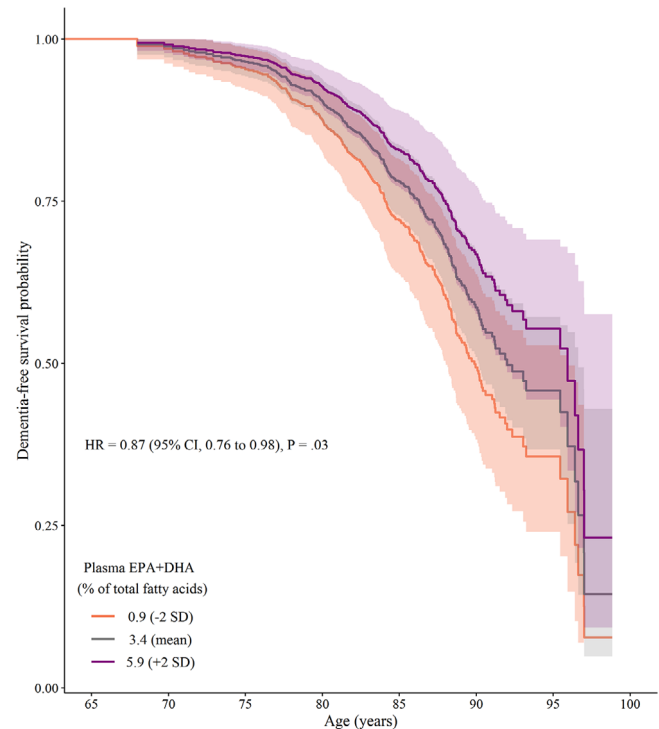


FIGURE 1 Dementia-free survival estimated by a multivariable Cox model*, according to increasing levels of baseline plasma EPA+DHA, the 3C Bordeaux study, 1999–2014 ($n = 1279$).

*Dementia-free survival with 95% CI (indicated by shading) was estimated by a Cox proportional-hazard model with delayed entry and age as time scale, adjusted for sex, status for $\epsilon 4$ allele of the apolipoprotein E ($APOE\epsilon 4$) gene, educational level, body mass index, smoking status, alcohol consumption, practice of regular physical activity, diabetes, history of cerebral and cardiovascular diseases, hypertension, hypercholesterolemia, and high depressive symptoms. NOTE: Curves were plotted for a chosen profile of covariates; we chose three representative levels of continuous plasma EPA+DHA values (mean ± 2 SD) of an average study participant profile (a woman, with no higher than primary education level; $APOE\epsilon 4$ non-carrier; who drinks ≥ 1 alcoholic beverages per week, does not smoke or practice regular physical activity; with a body mass index of 26 kg/m^2 ; without history of cerebral or cardiovascular diseases, diabetes, or high depressive symptoms; with hypertension and hypercholesterolemia). Note that the choice of profile is made to optimize graphical representation and has no influence on the differences in HR estimated by the model (calculated for each increase of 1 SD of EPA+DHA taken as a continuous variable). Abbreviations: 3C, Three-City; CI, confidence interval; DHA, docosahexaenoic acid; EPA, eicosapentaenoic acid; HR, hazard ratio; SD, standard deviation

0.239) SU at year 18. Thus, as presented in Figure 2, a woman with a EPA+DHA level of 0.9% (ie, mean-2SD) would reach a global cognitive level of -0.5 SU about 6.5 years after inclusion, whereas a woman with a similar profile but a EPA+DHA level of 5.9% (ie, mean+2SD) would reach that cognitive level 11.3 years after inclusion.

A similar trend was found with memory decline (Figure 2B, $P = .06$). The estimated difference in memory score for each increase of 1SD of EPA+DHA was 0.016 (-0.028; 0.061) SU at baseline, 0.043 (-0.015; 0.101) SU at year 9, and 0.185 (0.064; 0.305) SU at year 18.

TABLE 1 Baseline characteristics of participants, the 3C Bordeaux study, 1999–2018 (n = 1279)

Characteristics	Total population	Plasma EPA+DHA (% of total fatty acids) ^a			
		<2.2 <mean -1SD (N = 191)	[2.2; 3.4[[mean -1SD; mean[(N = 499)	[3.4; 4.6[[mean; mean +1SD[(N = 397)	≥4.6 ≥ mean +1SD (N = 192)
Age (years), mean (SD)	74.3 (4.9)	74.2 (5.1)	74.3 (5.0)	74.3 (4.8)	74.7 (4.6)
Female, n (%)	786 (61.5)	118 (61.8)	300 (60.1)	239 (60.2)	129 (67.2)
Educational level (≤ secondary), n (%)	770 (60.5)	124 (65.6)	307 (61.9)	238 (60.1)	101 (52.9)
APOEε4, n (%)	246 (19.4)	39 (20.7)	91 (18.3)	83 (21.0)	33 (17.3)
Regular exercise, n (%)	358 (32.2)	56 (33.9)	119 (27.7)	120 (34.9)	63 (36.6)
Smoking, n (%)					
Never	833 (65.2)	126 (66.0)	316 (63.3)	262 (66.2)	129 (67.2)
Ex-smoker	388 (30.4)	53 (27.7)	161 (32.3)	119 (30.1)	55 (28.6)
Current smoker	57 (4.5)	12 (6.3)	22 (4.4)	15 (3.8)	8 (4.2)
Alcohol consumption, n (%)					
Never	229 (17.9)	39 (20.5)	104 (20.8)	56 (14.1)	30 (15.6)
Former	38 (3.0)	7 (3.7)	19 (3.8)	7 (1.8)	5 (2.6)
Current	1010 (79.1)	144 (75.8)	376 (75.4)	333 (84.1)	157 (81.8)
Fish intake (servings/week), mean (SD)	1.9 (1.2)	1.5 (1.0)	1.6 (1.1)	2.1 (1.2)	2.6 (1.5)
Body mass index (kg/m ²), mean (SD)	26.4 (4.2)	26.3 (4.1)	26.9 (4.2)	26.2 (3.8)	25.8 (4.6)
Diabetes, n (%)	125 (9.9)	23 (12.2)	57 (11.6)	35 (9.0)	10 (5.3)
Hypertension, n (%)	1000 (78.2)	148 (77.5)	400 (80.2)	293 (73.8)	159 (82.8)
Hypercholesterolemia, n (%)	729 (57.1)	107 (56.0)	269 (54.1)	240 (60.6)	113 (58.9)
History of cardiovascular diseases, n (%)	400 (31.3)	72 (37.7)	144 (28.9)	117 (29.5)	67 (34.9)
High depressive symptoms, n (%)	100 (7.8)	14 (7.3)	43 (8.6)	28 (7.1)	15 (7.8)
MMSE score ^b (range, 0-30), mean (SD)	27.5 (1.9)	27.5 (1.8)	27.4 (2.1)	27.5 (1.9)	27.9 (1.6)
BVRT score ^b (range, 0-12), mean (SD)	11.4 (2.1)	11.3 (1.9)	11.3 (2.2)	11.5 (2.0)	11.6 (2.1)
IST score, ^b mean (SD)	29.8 (6.2)	29.3 (6.1)	29.5 (6.2)	29.8 (6.3)	30.9 (6.0)
TMT-A score, ^b mean (SD)	27.1 (9.5)	26.5 (9.2)	26.2 (9.0)	27.7 (9.9)	28.8 (10.1)
Total GM volume ^b (cm ³), mean (SD)	471.6 (40.6)	469.3 (38.4)	468.6 (38.6)	475.7 (43.8)	471.7 (39.6)
MTL volume ^c (cm ³), mean (SD)	15.6 (1.8)	15.6 (1.7)	15.3 (1.8)	15.7 (1.9)	15.7 (1.6)
Amygdalar volume ^c (cm ³), mean (SD)	2.6 (0.4)	2.6 (0.3)	2.5 (0.4)	2.6 (0.3)	2.6 (0.4)
Parahippocampal volume ^c (cm ³), mean (SD)	6.4 (1.0)	6.6 (1.1)	6.3 (1.0)	6.4 (1.0)	6.4 (0.9)
Hippocampal volume ^c (cm ³), mean (SD)	6.6 (0.8)	6.5 (0.7)	6.5 (0.8)	6.7 (0.8)	6.7 (0.7)

Abbreviations: 3C, Three-City; APOEε4, ε4 allele of the apolipoprotein E gene; BVRT, Benton Visual Retention Test; DHA, docosahexaenoic acid; EPA, eicosapentaenoic acid; GM, gray matter; IST, Isaacs Set Test; MMSE, Mini-Mental State Examination; MTL, medial temporal lobe; SD, standard deviation; TMT-A, Trail Making Test part A.

^a Cut-off defined according to the distribution of continuous plasma EPA+DHA values: < mean -1SD, [mean -1SD; mean[, [mean; mean +1SD[, and ≥ mean +1SD. Mean plasma EPA+DHA = 3.39 (SD, 1.25) % of total fatty acids.

^b Among secondary study sample for cognitive decline (n = 1185).

^c Among secondary study sample for brain atrophy (n = 467). Baseline values were missing for 10.3% of participants. Amygdalar, parahippocampal, and hippocampal volumes were defined as the sum of both hemispheres.

NOTE. Means and percentages are of non-missing values. Missing baseline values: 0.1% for smoking status; 0.2% for alcohol consumption, fish intakes, and hypercholesterolemia; 0.5% for educational level; 0.7% for APOEε4 status; 1.4% for diabetes; 1.6% for body mass index; and 13.1% for regular exercise.

3.3 | Long-chain ω3 fatty acids and atrophy of the medial temporal lobe

MTL volume trajectories were assessed over a maximum of 10.8 years (median follow-up 4.0 years). A higher EPA+DHA level

was significantly associated with a lower rate of MTL atrophy (Figure 3, *P* = .02). The difference in mean MTL volume change was 0.02 (0.004; 0.04) cm³/year for each increase of 1SD of EPA+DHA. The estimated difference in MTL volume for each increase of 1SD of EPA+DHA was 0.17 (0.02; 0.32) cm³ at

TABLE 2 Incidence rates of dementia by increasing levels of baseline plasma EPA+DHA, the 3C Bordeaux study, 1999–2014 (n = 1279)

Dementia	Total population	Plasma EPA+DHA (% of total fatty acids) ^a			
		<2.2 <mean -1SD	[2.2; 3.4[[mean -1SD; mean[[3.4; 4.6[[mean; mean +1SD[≥4.6 ≥mean +1SD
N of incident cases/total N (%)	271/1279 (21.2)	47/191 (24.6)	105/499 (21.0)	83/397 (20.9)	36/192 (18.8)
Incidence rate per 100 person-years (95% CI)	2.29 (2.02; 2.57)	2.66 (1.90; 3.42)	2.31 (1.87; 2.75)	2.24 (1.76; 2.73)	1.99 (1.34; 2.64)
Absolute rate difference per 100 person-years (95% CI)		Ref	-0.35 (-0.80; 0.10)	-0.42 (-0.87; 0.04)	-0.67 (-1.18; -0.16)

Abbreviations: 3C, Three-City; 95% CI, 95% confidence interval; DHA, docosahexaenoic acid; EPA, eicosapentaenoic acid.

^a Cut-off defined according to the distribution of continuous plasma EPA+DHA values: < mean -1SD, [mean -1SD; mean[, [mean; mean +1SD[, and ≥ mean +1SD.

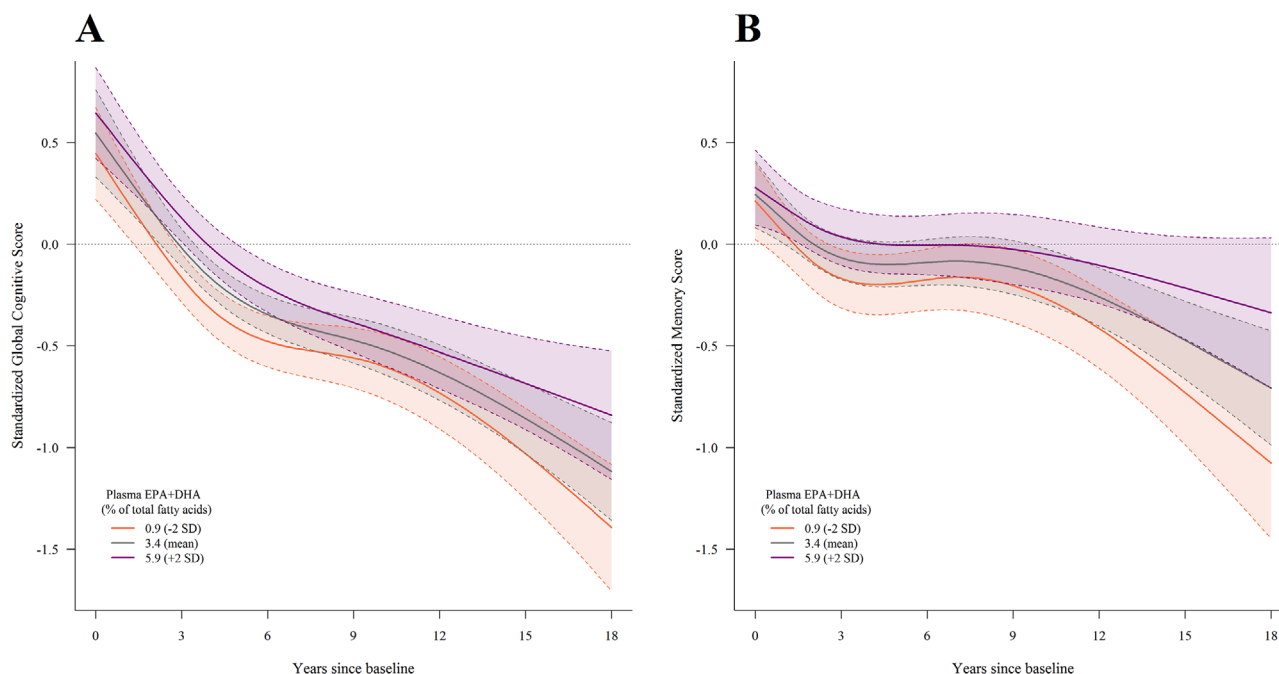


FIGURE 2 Mean trajectories of global cognition (panel A, n = 1185) and memory (panel B, n = 1245) estimated by multivariable linear mixed models*, according to increasing levels of baseline plasma EPA+DHA, the 3C Bordeaux study, 1999–2018. *Trajectories of change in global cognition (panel A) and memory (panel B) were estimated using linear mixed models across repeated cognitive visits for computation of the composite score of global cognition and of memory. Models considered a nonlinear trajectory with time approximated by natural cubic splines (two internal knots placed at tertiles of measurement times), with corresponding random effects; they also included: an intercept representing the cognitive score at baseline (corresponding random effect); an indicator for the first cognitive visit; EPA+DHA (continuous, standardized), covariates (age, sex, status for ε4 allele of the apolipoprotein E [APOEε4] gene, educational level, body mass index, smoking status, alcohol consumption, practice of regular physical activity, diabetes, history of cerebral and cardiovascular diseases, hypertension, hypercholesterolemia, and high depressive symptoms) and their interactions with time. Composite scores for memory were normalized using latent process mixed modeling and standardized before being entered as dependent variables in the mixed model. NOTE: The mean predicted trajectories (solid lines) with 95% CIs (indicated with shading) were plotted for a chosen profile of covariates; we chose three representative levels of continuous plasma EPA+DHA values (mean ±2 SD) of an average study participant profile (a woman aged 72 years at study baseline; with no higher than primary education level; APOEε4 non-carrier; who drinks ≥1 alcoholic beverages per week, does not smoke or practice regular physical activity; with a body mass index of 26 kg/m²; without history of cerebral or cardiovascular diseases, diabetes, or high depressive symptoms; with hypertension and hypercholesterolemia). Note that the choice of profile is made to optimize graphical representation and has no influence on the differences in trajectories estimated by the model (calculated for each increase of 1 SD of EPA+DHA taken as a continuous variable). Abbreviations: 3C, Three-City; CI, confidence interval; DHA, docosahexaenoic acid; EPA, eicosapentaenoic acid; SD, standard deviation

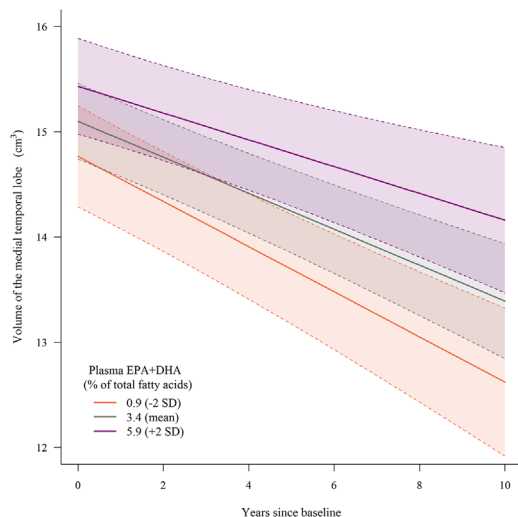


FIGURE 3 Mean trajectories of medial temporal lobe volume estimated by a multivariable linear mixed model*, according to increasing levels of baseline plasma EPA+DHA, the 3C Bordeaux study, 1999–2011 ($n = 467$). *Trajectories of change in MTL volume were estimated using a linear mixed model across three repeated MRI examinations. The model considered a linear function of time, with corresponding random effect; it also included: an intercept representing the MTL volume at baseline (and corresponding random effect); EPA+DHA (continuous, standardized), covariates (age, sex, status for $\epsilon 4$ allele of the apolipoprotein E [$APOE\epsilon 4$] gene, educational level, body mass index, smoking status, alcohol consumption, practice of regular physical activity, diabetes, history of cerebral and cardiovascular diseases, hypertension, hypercholesterolemia, and high depressive symptoms), and their interactions with time. To account for the change of protocol from a 1.5T to a 3T scanner at the third MRI examination, a third visit indicator and a scanner-specific variance for the measurement error were added to the model. NOTE: The mean predicted trajectories (solid lines) with 95% CIs (indicated with shading) were plotted for a chosen profile of covariates; we chose three representative levels of continuous plasma EPA+DHA values (mean ± 2 SD) of an average study participant profile (a woman aged 72 years at study baseline; with no higher than primary education level; $APOE\epsilon 4$ non-carrier; who drinks ≥ 1 alcoholic beverages per week, does not smoke or practice regular physical activity; with a body mass index of 26 kg/m^2 ; without history of cerebral or cardiovascular diseases, diabetes, or high depressive symptoms; with hypertension and hypercholesterolemia). Note that the choice of profile is made to optimize graphical representation and has no influence on the differences in trajectories estimated by the model (calculated for each increase of 1 SD of EPA+DHA taken as a continuous variable). Abbreviations: 3C, Three-City; CI, confidence interval; DHA, docosahexaenoic acid; EPA, eicosapentaenoic acid; MRI, magnetic resonance imaging; MTL, medial temporal lobe; SD, standard deviation

baseline, $0.28 (0.12; 0.44) \text{ cm}^3$ at year 5, and $0.38 (0.17; 0.60) \text{ cm}^3$ at year 10.

3.4 | Supplementary analyses

Categorizing EPA+DHA into quintiles yielded results similar to our primary analysis based on continuous exposures, albeit with more limited

power (Tables S1 to S3 and Figures S3 and S4 in supporting information). Investigating EPA and DHA separately, EPA was only significantly associated with reduced MTL atrophy, while DHA was associated with lower risk/decline for all three outcomes (Table S3, Figures S5 and S6 in supporting information). The ratios EPA/AA and DHA/AA were not significantly associated with the outcomes.

When we investigated the ability of the unique plasma measurement to reflect habitual dietary exposures, plasma EPA+DHA levels at baseline were strongly associated to fish intakes at every follow-up visit up to 12 years after. In supplementary analyses, there was no association of EPA+DHA with mortality risk. Moreover, the use of joint models to take into account attrition or further adjustments for dietary factors did not meaningfully change the results. Associations were not modulated by $APOE\epsilon 4$ status ($P \geq .29$ for interaction tests on the co-primary outcomes), including $\epsilon 4$ homozygosity (results available upon request).

4 | DISCUSSION

In this large cohort of older adults, a higher plasma omega-3 index at baseline was consistently associated with a lower risk of dementia, less cognitive decline, and slower atrophy of the MTL in the following 10 to 17 years. Compared to individuals in the upper quintile of the plasma omega-3 index, those in the lower quintile had a 1.6 times higher risk of dementia (HR = 1.62 [95% CI, 1.11; 2.38] in multivariable model)—approximately the effect estimate of the $APOE\epsilon 4$ allele in our study. Based on our findings, we estimated that the number of expected cases of dementia at the age of 80 would be $n = 165$ if all our study participants were in the lower quintile of omega-3 index, versus $n = 105$ if they were all in the upper quintile (ie, a 36% decreasing number of cases). When separating EPA and DHA, we found consistent associations for both species, albeit with some differences across endpoints (ie, stronger associations of EPA with brain imaging, and of DHA with clinical outcomes). Taken together, these findings support the relevance of the plasma omega-3 index as a composite marker of long-chain n-3 PUFAs status, in relation to brain aging.

These results are in agreement with accumulating evidence for a beneficial role of long-chain n-3 PUFA on cognitive aging; although previous studies have examined various primary exposures and findings have been mixed overall.²⁹ A recent meta-analysis including 181,580 participants from 21 prospective cohorts with 2 to 20 years of follow-up, reported that DHA intake, but not blood DHA, was associated with reduced risk of cognitive impairment or dementia.¹¹ Moreover, blood levels of EPA and total n-3 PUFA (including the precursor α -linolenic acid) were not related to dementia outcomes. However, existing studies on blood biomarkers were limited ($n = 7$) and mostly with moderate follow-up (5/7 with follow-up less than 5 years); thus, power was moderate in the pooled analysis of biomarker studies. In addition, the meta-analysis did not investigate the combination of EPA+DHA. However, five out of the six studies exploring the omega-3 index (generally measured within erythrocytes) found associations with better cognition or slower cognitive decline.^{4,30–34} Moreover, consistent with

our findings, the Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS, $n = 6706$) reported a 8% lower risk of dementia for each 1SD increase in the omega-3 index, over a median follow-up of 9.8 years.⁶ Collectively, these findings suggest that the blood omega-3 index may be a relevant biological measure of long-chain n-3 PUFA in relation to cognitive aging.

Intending to translate our findings for the design of a supplementation trial, we estimated that a sample size of $n = 1636$ would be needed in both EPA+DHA and placebo arms to evidence a difference in dementia incidence over 5 years equivalent to the one we found between highest and lowest quintiles of omega-3 index (Supplementary Methods). However, both average levels and variability of n-3 PUFA exposure are moderate in observational studies (eg, average EPA+DHA intake, 416 g/day; minimum, 0; maximum, 12850 in 3C), leading to generally smaller differences than that found in trials. Therefore, using the difference in dementia rate obtained in an observational study as a theoretical expected difference may overestimate the sample size needed for an omega-3 trial.

We found no evidence of interaction between the plasma omega-3 index and $APOE\epsilon 4$ status. There is a biological rationale for a vulnerability of $APOE\epsilon 4$ carriers to lower DHA status, especially in early AD.³⁵ However, interactions between fish/n-3 PUFA and $APOE\epsilon 4$ in relation to dementia outcomes have been inconsistent in epidemiological literature (including our own findings based on the first 4 years of follow-up in 3C), with studies reporting association limited to $APOE\epsilon 4$ carriers,^{5,7,36,37} others reporting association in $APOE\epsilon 4$ non-carriers,^{11,38-40} and many studies reporting no interaction.¹¹

As with cognitive decline and dementia, the majority of studies on brain structure reported associations between higher blood n-3 PUFA and higher gray matter volumes,^{9,10,34,41-43} although most studies were cross-sectional and some inconsistent findings were also reported.⁴⁴⁻⁴⁶ Among the few large longitudinal studies, the Cardiovascular Health study ($n = 2293$) did not find any association between plasma long-chain n-3 PUFA and whole brain atrophy over 5 years.⁴⁵ In contrast, the WHIMS ($n = 1111$) reported an association between erythrocyte EPA+DHA and higher hippocampal volumes 8 years later.¹⁰ Our longitudinal study with a long follow-up period extends these previous findings showing the potential involvement of all medial temporal structures in the relationship between long-chain n-3 PUFA and the risk of dementia and cognitive decline.

Our study has several major strengths, including a large population-based sample with three complementary dementia outcomes evaluated over up to 17 years, and a clinical diagnosis of dementia based on in-home cognitive testing and adjudication by an expert committee. Moreover, we evaluated long-chain n-3 PUFA exposure through blood biomarkers, limiting measurement errors in diet assessment.⁴⁷ Finally, our analyses were controlled for a large number of potential confounders, including lifestyle and diet quality.

The main limitation of our study is the use of a single measurement of plasma n-3 PUFA at baseline, which might cause misclassification in the assessment of dietary exposures. However, the validity of plasma n-3 measurements as a biomarker of moderate-term dietary intakes is established,⁴⁸ and healthy older adults have relatively stable dietary

habits.^{49,50} In addition, although we could not verify, with our data, the ability of the single baseline measurement to reflect past exposures, we showed that plasma n-3 PUFA levels at baseline ranked individuals reasonably well according to their consumption of fish over the subsequent 12 years. Another limitation, specifically for the imaging ancillary study, is the inclusion of healthier individuals than the overall cohort population. However, selection toward healthier participants in prospective observational studies generally leads to underestimation of associations.

In conclusion, in this large cohort of older persons, we found consistent associations between higher levels of plasma long-chain n-3 PUFA and lower rate or decline of three important dementia outcomes (incidence of dementia, cognitive decline, and atrophy of the MTL) over up to 17 years follow-up. The efficacy of EPA+DHA supplementation for the primary prevention of dementia and its endophenotypes remains to be established in a clinical study.

ACKNOWLEDGMENTS

The Three-City Study is conducted under a partnership agreement among the Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), the Institut de Santé Publique et Développement of the University of Bordeaux, and Sanofi-Aventis. The Fondation pour la Recherche Médicale funded the preparation and initiation of the study. The Three-City Study is also supported by the Caisse Nationale Maladie des Travailleurs Salariés, Direction Générale de la Santé, Mutuelle Générale de l'Éducation Nationale, Institut de la Longévité, Regional Governments of Aquitaine and Bourgogne, Fondation de France, Ministry of Research-INSERM Programme "Cohortes et collections de données biologiques," French National Research Agency COGINUT ANR-06-PNRA-005 and ANR 2007LVIE 003, the Fondation Plan Alzheimer (FCS 2009-2012), the Caisse Nationale pour la Solidarité et l'Autonomie (CNSA), and Roche Pharma. The sponsors were not involved in the design of the study or in the data analyses or manuscript elaboration. Aline Thomas was part of the University Research school (École Universitaire de Recherche, EUR) Digital Public Health PhD program, supported within the framework of the French National Research Agency (ANR) "Programme d'Investissement d'Avenir" (Investment for the Future) PIA3 (17-EURE-0019).

CONFLICTS OF INTEREST

A. Thomas, M. Baillet, C. Proust-Lima, C. Helmer, G. Catheline, and C. Samieri report no conflicts of interest. A. Foubert-Samier received fees from LVL medical. C. Féart received fees for conferences from Danone Research and Nutricia.

REFERENCES

1. Prince M, Ali G-C, Guerchet M, Prina AM, Albanese E, Wu Y-T. Recent global trends in the prevalence and incidence of dementia, and survival with dementia. *Alzheimers Res Ther*. 2016;8:23.
2. Cunnane SC, Plourde M, Pifferi F, Bégin M, Féart C, Barberger-Gateau P. Fish, docosahexaenoic acid and Alzheimer's disease. *Prog Lipid Res*. 2009;48:239-256.

3. Parletta N, Milte CM, Meyer BJ. Nutritional modulation of cognitive function and mental health. *J Nutr Biochem*. 2013;24:725-743.
4. Heude B, Ducimetière P, Berr C. Cognitive decline and fatty acid composition of erythrocyte membranes—The EVA Study. *Am J Clin Nutr*. 2003;77:803-808.
5. Samieri C, Féart C, Proust-Lima C, et al. ω -3 fatty acids and cognitive decline: modulation by ApoE ϵ 4 allele and depression. *Neurobiol Aging*. 2011;32:2317. e13-22.
6. Ammann EM, Pottala JV, Robinson JG, Espeland MA, Harris WS. Erythrocyte omega-3 fatty acids are inversely associated with incident dementia: secondary analyses of longitudinal data from the Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS). *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2017;121:68-75.
7. Laitinen MH, Ngandu T, Rovio S, et al. Fat intake at midlife and risk of dementia and Alzheimer's disease: a population-based study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2006;22:99-107.
8. Samieri C, Féart C, Letenneur L, et al. Low plasma eicosapentaenoic acid and depressive symptomatology are independent predictors of dementia risk. *Am J Clin Nutr*. 2008;88:714-721.
9. Samieri C, Maillard P, Crivello F, et al. Plasma long-chain omega-3 fatty acids and atrophy of the medial temporal lobe. *Neurology*. 2012;79:642-650.
10. Pottala JV, Yaffe K, Robinson JG, Espeland MA, Wallace R, Harris WS. Higher RBC EPA + DHA corresponds with larger total brain and hippocampal volumes: wHIMS-MRI study. *Neurology*. 2014;82:435-442.
11. Zhang Y, Chen J, Qiu J, Li Y, Wang J, Jiao J. Intakes of fish and polyunsaturated fatty acids and mild-to-severe cognitive impairment risks: a dose-response meta-analysis of 21 cohort studies. *Am J Clin Nutr*. 2016;103:330-340.
12. Mazereeuw G, Lanctôt KL, Chau SA, Swardfager W, Herrmann N. Effects of ω -3 fatty acids on cognitive performance: a meta-analysis. *Neurobiol Aging*. 2012;33:1482. e17-29.
13. McNamara RK, Asch RH, Lindquist DM, Krikorian R. Role of polyunsaturated fatty acids in human brain structure and function across the lifespan: an update on neuroimaging findings. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2018;136:23-34.
14. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol*. 2014;13:614-629.
15. Group 3CStudy. Vascular factors and risk of dementia: design of the Three-City Study and baseline characteristics of the study population. *Neuroepidemiology*. 2003;22:316-325.
16. American Psychiatric Association. DSM-IV: diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.
17. Samieri C, Perier M-C, Gaye B, et al. Association of cardiovascular health level in older age with cognitive decline and incident dementia. *JAMA* 2018;320:657-64.
18. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12:189-198.
19. Isaacs B, Kennie AT. The Set test as an aid to the detection of dementia in old people. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. 1973;123:467-470.
20. Benton A. *Manuel pour l'application du Test de Rétention Visuelle: Applications cliniques et expérimentales*. Paris, France: Centre de Psychologie appliquée; 1965.
21. Reitan RM. The relation of the trail making test to organic brain damage. *J Consult Psychol*. 1955;19:393-394.
22. Carcaillon L, Amieva H, Auriacombe S, Helmer C, Dartigues J-F. A sub-test of the MMSE as a valid test of episodic memory? Comparison with the free and cued reminding test. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2009;27:429-438.
23. Destrieux C, Fischl B, Dale A, Halgren E. Automatic parcellation of human cortical gyri and sulci using standard anatomical nomenclature. *Neuroimage*. 2010;53:1-15.
24. Radloff LS. The CES-D scale: a self-report depression scale for research in the general population. *Appl Psychol Meas*. 1977;1:385-401.
25. Fuhrer R, Rouillon F. La version française de l'échelle CES-D (Center for Epidemiologic Studies-Depression Scale). Description et traduction de l'échelle d'autoévaluation. (The French version of the Center for Epidemiologic Studies-Depression Scale.). *Psychiatr Psychobiol*. 1989(4):163-166.
26. Wagner M, Dartigues J-F, Samieri C, Proust-Lima C. Modeling risk-factor trajectories when measurement tools change sequentially during follow-up in cohort studies: application to dietary habits in prodromal dementia. *Am J Epidemiol*. 2018;187:845-854.
27. Rizopoulos D. *Joint Models for Longitudinal and Time-to-Event Data: With Applications in R*. 1st ed. New York: Chapman and Hall/CRC; 2012.
28. Desquilbet L, Mariotti F. Dose-response analyses using restricted cubic spline functions in public health research. *Stat Med*. 2010;29:1037-1057.
29. Cederholm T, Salem N, Palmblad J. ω -3 fatty acids in the prevention of cognitive decline in humans. *Adv Nutr Bethesda Md*. 2013;4:672-676.
30. Coley N, Raman R, Donohue MC, Aisen PS, Vellas B, Andrieu S. 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? *J Nutr Health Aging*. 2018;22:982-998.
31. Nishihira J, Tokashiki T, Higashiesato Y, et al. Associations between serum omega-3 fatty acid levels and cognitive functions among community-dwelling octogenarians in Okinawa, Japan: the KOCO study. *J Alzheimers Dis JAD*. 2016;51:857-866.
32. Lukaschek K, von Schacky C, Kruse J, Ladwig K-H. Cognitive impairment is associated with a low omega-3 index in the elderly: results from the KORA-age study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2016;42:236-245.
33. Ammann EM, Pottala JV, Harris WS, et al. ω -3 fatty acids and domain-specific cognitive aging: secondary analyses of data from WHISCA. *Neurology*. 2013;81:1484-1491.
34. Tan ZS, Harris WS, Beiser AS, et al. Red blood cell ω -3 fatty acid levels and markers of accelerated brain aging. *Neurology*. 2012;78:658-664.
35. Yassine HN, Braskie MN, Mack WJ, et al. Association of docosahexaenoic acid supplementation with Alzheimer disease stage in apolipoprotein E ϵ 4 carriers: a review. *JAMA Neurol*. 2017;74:339-347.
36. Morris MC, Brockman J, Schneider JA, et al. Association of seafood consumption, brain mercury level, and APOE ϵ 4 status with brain neuropathology in older adults. *JAMA*. 2016;315:489-497.
37. van de Rest O, Wang Y, Barnes LL, Tangney C, Bennett DA, Morris MC. APOE ϵ 4 and the associations of seafood and long-chain omega-3 fatty acids with cognitive decline. *Neurology*. 2016;86:2063-2070.
38. Barberger-Gateau P, Raffaitin C, Letenneur L, et al. Dietary patterns and risk of dementia: the three-city cohort study. *Neurology*. 2007;69:1921-1930.
39. Whalley LJ, Deary IJ, Starr JM, et al. n-3 Fatty acid erythrocyte membrane content, APOE varepsilon4, and cognitive variation: an observational follow-up study in late adulthood. *Am J Clin Nutr*. 2008;87:449-454.
40. Daiello LA, Gongvatana A, Dunsiger S, Cohen RA, Ott BR, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Association of fish oil supplement use with preservation of brain volume and cognitive function. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc*. 2015;11:226-235.
41. Zamroziewicz MK, Paul EJ, Rubin RD, Barbey AK. Anterior cingulate cortex mediates the relationship between O3PUFAs and executive functions in APOE ϵ 4 carriers. *Front Aging Neurosci*. 2015;7:87.
42. Yassine HN, Feng Q, Azizkhanian I, et al. Association of serum docosahexaenoic acid with cerebral amyloidosis. *JAMA Neurol*. 2016;73:1208-1216.
43. Walhovd KB, Storsve AB, Westlye LT, Drevon CA, Fjell AM. Blood markers of fatty acids and vitamin D, cardiovascular measures, body

- mass index, and physical activity relate to longitudinal cortical thinning in normal aging. *Neurobiol Aging*. 2014;35:1055-1064.
44. Zamroziewicz MK, Paul EJ, Zwilling CE, Barbey AK. Determinants of fluid intelligence in healthy aging: omega-3 polyunsaturated fatty acid status and frontoparietal cortex structure. *Nutr Neurosci*. 2018;21:570-579.
 45. Virtanen JK, Siscovick DS, Lemaitre RN, et al. Circulating omega-3 polyunsaturated fatty acids and subclinical brain abnormalities on MRI in older adults: the cardiovascular health study. *J Am Heart Assoc*. 2013;2:e000305.
 46. Titova OE, Sjögren P, Brooks SJ, et al. Dietary intake of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids is linked to gray matter volume and cognitive function in elderly. *Age Dordr*. 2013;35:1495-1505.
 47. Woodside JV, Draper J, Lloyd A, McKinley MC. Use of biomarkers to assess fruit and vegetable intake. *Proc Nutr Soc*. 2017;76:308-315.
 48. Hodson L, Skeaff CM, Fielding BA. Fatty acid composition of adipose tissue and blood in humans and its use as a biomarker of dietary intake. *Prog Lipid Res*. 2008;47:348-380.
 49. Edstrom KM, Devine CM. Consistency in women's orientations to food and nutrition in midlife and older age: a 10-year qualitative follow-up. *J Nutr Educ*. 2001;33:215-223.
 50. Newby PK, Weismayer C, Åkesson A, Tucker KL, Wolk A. Long-term stability of food patterns identified by use of factor analysis among swedish women. *J Nutr*. 2006;136:626-633.

SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information may be found online in the Supporting Information section at the end of the article.

How to cite this article: Thomas A, Baillet M, Proust-Lima C, et al. Blood polyunsaturated omega-3 fatty acids, brain atrophy, cognitive decline, and dementia risk. *Alzheimer's Dement*. 2021;17:407-416. <https://doi.org/10.1002/alz.12195>

3.1.2.2 Résultats supplémentaires

Les résultats supplémentaires de l'article, en particulier les associations entre les concentrations plasmatiques en EPA ou DHA séparément et les trois évènements d'intérêt, sont présentés en **Annexe VIII**.

Associations entre les AGPI n-3 LC et l'atrophie de la matière grise totale ou l'amincissement cortical dans les régions vulnérables de la maladie d'Alzheimer

Si l'article se concentre sur le lobe temporal médian comme région d'intérêt, les associations entre la concentration plasmatique en EPA+DHA et l'atrophie de la matière grise totale ou l'amincissement cortical dans les régions vulnérables de la maladie d'Alzheimer (voir paragraphe **1.2.1.2 Atrophie cérébrale**) ont également été étudiées selon la même méthodologie. L'épaisseur corticale dans les régions vulnérables correspond à la moyenne des épaisseurs corticales dans les régions de la signature de *Dickerson et al.* [52], segmentées selon l'atlas de *Destrieux et al.* [519] : pôle temporal, parahippocampe, gyrus temporal inférieur, lobe pariétal supérieur, complexe précunéus /cortex cingulaire postérieur, gyrus frontal supérieur et moyen, sillon frontal inférieur, gyri angulaire et supramarginal. Aucune association significative n'a été identifiée entre les AGPI n-3 et l'atrophie de la matière grise totale ou l'amincissement cortical de la signature de *Dickerson et al.* (**Figure 27**).

3.1.2.3 Discussion

Les associations longitudinales robustes entre les AGPI n-3 plasmatiques et trois marqueurs complémentaires du vieillissement cérébral (2 cliniques et 1 en neuro-imagerie) identifiées dans ce premier article renforcent les résultats de précédentes études avec des temps de suivis plus courts. Nous montrons également dans cette partie une association spécifique avec l'atrophie de lobe temporal médian (définie comme région d'intérêt principal), une région qui avait été identifiée dans nos travaux précédents, avec 4 ans de suivi, par une approche voxel-à-voxel sans hypothèse *a priori* [298]. Ces résultats confirment l'intérêt porté à cette structure clé, marqueur de la neurodégénérescence validé de la maladie d'Alzheimer [46]

Dans la suite de cette partie, nous nous sommes intéressés aux associations entre les caroténoïdes plasmatiques et l'atrophie cérébrale, en utilisant une méthodologie identique à celle de l'**article 1**.

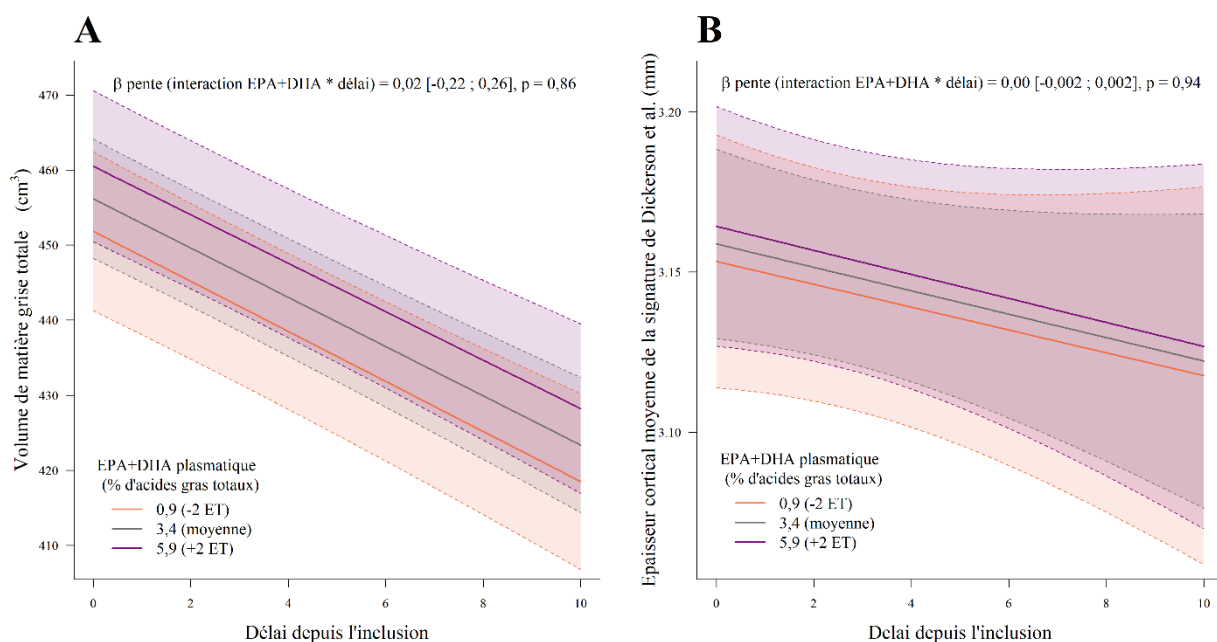


Figure 27. Trajectoires moyennes des volumes de matière grise totale (panel A) et de l'épaisseur corticale de la signature de la maladie d'Alzheimer définie par *Dickerson et al.* (panel B) par concentrations plasmatiques croissantes d'EPA+DHA à l'inclusion (n = 467), cohorte des 3-Cités, Bordeaux, 1999-2011.

Les trajectoires ont été estimées par modèles linéaires mixtes appliqués aux données recueillies aux cours des trois examens IRM successifs. Les modèles considèrent une fonction linéaire du temps (effet fixe et effet aléatoire) et incluent : un intercept représentant le volume moyen de matière grise totale (panel A) ou l'épaisseur corticale moyenne dans les régions de la signature de *Dickerson et al.* (panel B) à l'inclusion (et l'effet aléatoire correspondant) ; la concentration plasmatique en EPA+DHA (continu, standardisé), les covariables et leurs interactions avec le temps. Pour tenir compte du changement de scanner IRM, d'un 1.5 Tesla à un 3 Tesla à la troisième visite, le modèle inclut également un indicateur pour la troisième visite et une variance spécifique pour la différence d'erreur de mesure. Les trajectoires moyennes prédites (lignes continues) et leurs intervalles de confiance à 95% (en transparence) sont présentés pour un profil défini de covariables : trois niveaux représentatifs des mesures plasmatiques en EPA+DHA ont été choisis (moyenne \pm 2 écart-types [ET]) pour un profil moyen de covariables, à savoir : une femme de 72 ans à l'inclusion dans l'étude ; avec un niveau d'étude inférieur au secondaire ; non-porteuse de l'allèle $\epsilon 4$ du gène de l'apolipoprotéine E ; qui ne fume pas et ne pratique pas d'activité physique régulière ; avec une consommation d'alcool ≥ 1 verre par semaine et un indice de masse corporelle de 26 kg/m² ; sans antécédents de maladies cardiovasculaires, de diabète ou de symptômes dépressifs mais avec de l'hypertension et de l'hypercholestérolémie. À noter que le choix du profil est fait dans un objectif d'optimisation de la représentation graphique mais n'a aucune incidence sur les différences de trajectoires estimées par le modèle, telles que présentées en haut à droite des graphiques et calculées pour chaque augmentation de 1 ET d'EPA+DHA (variable continue dans le modèle).

Abréviations : DHA, Acide Docosahexaénoïque ; EPA, Acide Eicosapentaénoïque ; IRM, Imagerie par Résonance Magnétique.

3.1.3 Caroténoïdes plasmatiques et atrophie du lobe temporal médian (Article 2)

3.1.3.1 Article 2

Thomas A, Proust-Lima C, Baillet M, Helmer C, Delcourt C, Foubert-Samier A, Catheline G, Féart C, Samieri C. Plasma carotenoids and medial temporal lobe atrophy in older adults. *Clin Nutr.* 2021;40(4):2460-3.



Short Communication

Plasma carotenoids and medial temporal lobe atrophy in older adults

Aline Thomas^{a, *}, Cécile Proust-Lima^a, Marion Baillet^a, Catherine Helmer^a,
Cécile Delcourt^a, Alexandra Foubert-Samier^{a, b}, Gwénaëlle Catheline^c, Catherine Féart^a,
Cécilia Samieri^a

^a Univ. Bordeaux, INSERM, BPH, U1219, F-33000, Bordeaux, France

^b Institut des Maladies Neurodégénératives, Bordeaux Univ. Hospital, F-33000, Bordeaux, France

^c Univ. Bordeaux, CNRS, Institut de Neurosciences cognitives et intégratives d'Aquitaine, UMR 5287, EPHE-PSL, F-33000, Bordeaux, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 6 May 2020

Accepted 30 September 2020

Keywords:

Carotenoids

Biomarkers

Magnetic resonance imaging

Medial temporal lobe

Prospective studies

Risk factors in epidemiology

SUMMARY

Background & aims: Carotenoids are vegetable pigments with neuroprotective properties. Clinical studies found efficacy of specific carotenoids on improving brain perfusion and functioning with aging. However, evidence of an effect on neurodegeneration, which may require longer follow-up period to observe, is more limited. Leveraging biomarkers from a large population-based cohort study of older adults, we investigated whether blood carotenoids were associated with atrophy of the medial temporal lobe (a biomarker of neurodegeneration in aging) over 10 years.

Methods: This study included 461 dementia-free participants from the Three-City Bordeaux study (aged ≥ 65) who had plasma carotenoids measured at baseline and up to three repeated brain imaging exams in the subsequent 10 years.

Results: In adjusted linear mixed models, each increase of 1 SD in plasma level of total carotenoids and of β -carotene was associated with 0.02 cm^3 (95% CI, 0.001–0.04; $P = 0.04$) and 0.02 cm^3 (95% CI, 0.01–0.04; $P = 0.008$) smaller medial temporal lobe volume loss per year, respectively.

Conclusions: Our results based on a unique long-term prospective evaluation of a neuroimaging biomarker suggest a beneficial role of carotenoids for the prevention of age-related neurodegeneration.

© 2020 Elsevier Ltd and European Society for Clinical Nutrition and Metabolism. All rights reserved.

1. Introduction

Carotenoids are vegetable pigments uniquely provided by diet with antioxidant, immunomodulatory and specific neuroprotective properties [1,2]. Carotenes (found in orange-yellow fruits and vegetables) are precursors of retinoids, key signaling molecules for synaptic plasticity [1]. The xanthophylls, lutein and zeaxanthin (found in green vegetables, orange-yellow fruits and corn) cross the blood-brain barrier, may decrease lipid peroxidation and stabilize lipid-protein structures in neuronal membranes [1]. Serum carotenoid levels have been correlated to their concentration in the human brain [3].

Abbreviations: 3C, Three-City; APOE ϵ 4, ϵ 4 allele of the apolipoprotein E gene; BMI, Body Mass Index; CI, confidence Interval; MRI, Magnetic Resonance Imaging; MTL, Medial Temporal Lobe; SD, Standard Deviation.

* Corresponding author. Inserm U1219, ISPED, Univ. Bordeaux, CS 61292, 146 rue Léo-Saignat, F-33076, Bordeaux Cedex, France. Fax: +33 05 57 57 14 86.

E-mail address: aline.thomas.1@u-bordeaux.fr (A. Thomas).

<https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.09.056>

0261-5614/© 2020 Elsevier Ltd and European Society for Clinical Nutrition and Metabolism. All rights reserved.

Observational and clinical research has demonstrated associations of carotenoids with brain health [2,4]. For example, clinical studies demonstrated efficacy of lutein and/or zeaxanthin supplementation on cognitive decline [5] and on preservation of brain functional connectivity [6] and perfusion [7] with aging. However, evidence of an effect of carotenoids on brain structure and neurodegeneration, which may require longer follow-up period to observe, is more limited.

In a study, within the large population-based Three-City (3C) cohort, using biomarkers of carotenoid intake, we found associations between circulating carotenoid levels and a lower risk of dementia over the subsequent 10 years [8]. Here, we further investigated whether blood carotenoids were also associated with atrophy of the medial temporal lobe (MTL), a biomarker of neurodegeneration in aging [9].

2. Materials and methods

The 3C study is a prospective cohort of non-institutionalized community dwellers (≥ 65 years), initiated in 1999–2000 in three

French cities (Bordeaux, Dijon, Montpellier). All participants provided written consent and the study protocol was approved by the ethical committee of the Kremlin-Bicêtre University-Hospital (Paris, France). In-person baseline data collection included socio-demographic and lifestyle information, medical history, blood pressure, anthropomorphic measurements, and neuropsychological testing. Plasma carotenoids (α and β -carotene, lycopene, lutein, zeaxanthin, β -cryptoxanthin) were measured in blood samples collected at baseline [8]. In Bordeaux, an ancillary brain imaging study was conducted, with up to three repeated Magnetic Resonance Imaging (MRI) exams over 10 years (2000–2001, 2004–2006 and 2010–2011) allowing estimation of cerebral atrophy (using Freesurfer 5.1 software; see [Supplementary Methods](#) for details). MTL volume was defined as the sum of amygdalar, parahippocampal and hippocampal volumes of both hemispheres. The present study included 461 participants non-demented at baseline with plasma carotenoids measured at baseline and at least one analyzable anatomical scan (i.e. exclusion of major brain pathologies or major acquisition artefacts on MRI scans and post-processing failure; 61% had more than one MRI) ([Supplementary Figure](#)).

Plasma carotenoid levels were modeled as a continuous, standardized variables (i.e. for 1 SD increase), to account for the entire

continuum of exposure. For descriptive analyses, we categorized carotenoid levels in four categories around mean \pm 1 SD.

The associations of blood carotenoids with MTL volume change over the three repeated MRI exams were estimated using linear mixed models; which included an intercept representing the MTL volume at baseline and a linear function of time representing the annual change in volume over time, with corresponding random intercept and slope to account for inter individual variability. To account for the change of protocol from a 1.5T to a 3T scanner at the last MRI examination, we added a last visit indicator (identifying a mean difference in volumes measured by the 3T scanner) and a scanner-specific variance for the measurement error (which captures a difference in the uncertainty of the volumes measured by the 3T and 1.5T scanners). Models were adjusted for age, sex, educational level, status for $\epsilon 4$ allele of the apolipoprotein E gene (*APOE* $\epsilon 4$; carrying at least one $\epsilon 4$ allele versus no $\epsilon 4$ allele), plasma triglycerides and total cholesterol concentrations, body mass index (BMI), smoking status (never, former, current), alcohol consumption, practice of regular physical activity, diabetes (fasting blood glucose ≥ 7.0 mmol/L, or treated), history of cerebral and cardiovascular diseases, hypertension (blood pressure $\geq 140/90$ mmHg, or treated), hypercholesterolemia (plasma total cholesterol ≥ 6.2 mmol/L, or treated), high depressive symptoms (Center for

Table 1
Baseline characteristics of participants, the 3C Bordeaux study, 1999–2011 (n = 461).

Characteristics	Total population	Categories of plasma total carotenoids ($\mu\text{g/L}$)				P-values ^a
		<574 ($<$ mean -1 SD; N = 59)	[574; 1168] ([mean; mean -1 SD]; N = 214)	[1168; 1762] ([mean; mean $+1$ SD]; N = 120)	≥ 1762 (\geq mean $+1$ SD; N = 68)	
Age (year)	72.5 \pm 3.9	72.4 \pm 3.8	72.7 \pm 4.1	72.4 \pm 3.7	72.3 \pm 3.9	0.66
Female	269 (58.4)	20 (33.9)	117 (54.7)	78 (65.0)	54 (79.4)	<0.001
Educational level (\leq secondary)	243 (52.8)	39 (66.1)	106 (49.8)	63 (52.5)	35 (51.5)	0.85
<i>APOE</i> $\epsilon 4$	92 (20.2)	10 (16.9)	40 (19.0)	20 (16.9)	22 (32.4)	0.01
MMSE score (range, 0–30)	27.9 \pm 1.8	27.9 \pm 1.6	27.8 \pm 2.0	27.9 \pm 1.6	27.9 \pm 1.9	0.58
Regular exercise	175 (41.2)	21 (37.5)	78 (40.0)	45 (40.5)	31 (49.2)	0.09
Smoking						<0.001
Never	276 (59.9)	26 (44.1)	118 (55.1)	80 (66.7)	52 (76.5)	
Ex-smoker	162 (35.1)	28 (47.5)	87 (40.7)	34 (28.3)	13 (19.1)	
Current smoker	23 (5.0)	5 (8.5)	9 (4.2)	6 (5.0)	3 (4.4)	
Alcohol consumption						0.54
Never	63 (13.7)	8 (13.6)	27 (12.6)	16 (13.3)	12 (17.6)	
Former	11 (2.4)	1 (1.7)	5 (2.3)	2 (1.7)	3 (4.4)	
Current	387 (83.9)	50 (84.7)	182 (85.0)	102 (85.0)	53 (77.9)	
Fruits and vegetables intake (serving/week)	15.8 \pm 3.3	14.3 \pm 3.8	15.7 \pm 3.5	16.5 \pm 2.8	16.6 \pm 2.6	<0.001
Body Mass Index (kg/m ²)	26.0 \pm 3.7	27.4 \pm 4.3	26.3 \pm 3.3	25.8 \pm 3.7	24.5 \pm 3.4	<0.001
Diabetes	36 (7.9)	7 (11.9)	20 (9.4)	6 (5.0)	3 (4.5)	0.06
History of cardiovascular diseases	117 (25.4)	13 (22.0)	59 (27.6)	32 (26.7)	13 (19.1)	0.43
High depressive symptoms	22 (4.8)	3 (5.1)	12 (5.6)	5 (4.2)	2 (2.9)	0.44
Hypertension	338 (73.3)	45 (76.3)	165 (77.1)	84 (70.0)	44 (64.7)	0.005
Hypercholesterolemia	260 (56.4)	24 (40.7)	113 (52.8)	81 (67.5)	42 (61.8)	<0.001
Plasma lipids (mmol/L)						
Total cholesterol	5.7 \pm 0.9	5.4 \pm 0.8	5.6 \pm 0.9	6.0 \pm 1.0	6.2 \pm 1.0	<0.001
Triglycerides	1.2 \pm 0.5	1.2 \pm 0.6	1.2 \pm 0.5	1.2 \pm 0.5	1.1 \pm 0.5	0.08
MTL volume (cm ³)	15.7 \pm 1.7	15.7 \pm 1.8	15.8 \pm 1.8	15.8 \pm 1.5	15.4 \pm 1.6	0.11
Plasma carotenoids ($\mu\text{g/L}$)						
Total carotenoids	1168 \pm 594	432 \pm 98	885 \pm 165	1410 \pm 156	2274 \pm 454	
β -carotene	435 \pm 331	109 \pm 49	288 \pm 103	521 \pm 150	1028 \pm 378	
α -carotene	103 \pm 93	39 \pm 16	72 \pm 37	118 \pm 64	231 \pm 152	
Lycopene	253 \pm 175	110 \pm 59	197 \pm 109	309 \pm 156	451 \pm 232	
Lutein	166 \pm 83	95 \pm 41	150 \pm 64	205 \pm 95	210 \pm 86	
Zeaxanthin	40 \pm 22	23 \pm 12	37 \pm 18	48 \pm 26	50 \pm 22	
β -cryptoxanthin	171 \pm 124	57 \pm 37	140 \pm 79	209 \pm 123	303 \pm 150	

3C, Three-City; *APOE* $\epsilon 4$, $\epsilon 4$ allele of the apolipoprotein E gene; MMSE, Mini-Mental State Examination; MTL, medial temporal lobe.

Data are given as mean \pm SD and n (%) and are for non-missing values. Missing baseline values: 0.2% for educational level and MMSE score, 0.9% for diabetes, 1.1% for *APOE* $\epsilon 4$ status, 7.8% for regular exercise, 10.4% for MTL volume.

^a P-values estimated using unadjusted linear regressions of the continuous measure of plasma total carotenoids with each covariate.

Epidemiologic Studies-Depression scale score ≥ 17 for men and ≥ 23 for women, or being too depressed to answer), and total intracranial volume; and their interactions with time.

Missing data for covariates were imputed by multiple imputations (using chained equations with fully conditional specification method; $M = 5$ imputations). Statistical analyses were performed using R version 3.6.0 (R Foundation). Two-sided p -values were used with an $\alpha = 0.05$ threshold for statistical significance.

3. Results

The participants, aged 72.5 (± 3.9) on average at baseline (Table 1), were followed for a median time of 5.1 years (maximum 11.8). Individuals with higher blood carotenoid levels at baseline were more often female ($P < 0.001$) and $APOE\epsilon 4$ carriers ($P = 0.01$), tended to practice more regular physical activity ($P = 0.09$), were less often smokers ($P < 0.001$), had higher fruits and vegetables intakes ($P < 0.001$), and a lower BMI ($P < 0.001$), were less often diabetics ($P = 0.06$), and hypertension ($P = 0.005$) but more hypercholesterolemia ($P < 0.001$) (Table 1). In contrast, no difference was observed for educational level, cognitive performances, alcohol consumption, depressive symptoms, and history of cardiovascular diseases (all $P > 0.05$).

In multivariable models, higher blood levels of total carotenoids and of β -carotene were associated with lower rates of subsequent MTL atrophy (Fig. 1). The mean differences in MTL volume change for each increase of 1 SD were 0.02 (95% CI, 0.001–0.04; $P = 0.04$) cm^3/year and 0.02 (95% CI, 0.01–0.04; $P = 0.008$) cm^3/year for total carotenoids and β -carotene, respectively. For comparison, the difference in MTL volume change for each 1 year increase in age at baseline was -0.007 (95% CI, -0.01 to -0.003) cm^3/year ; thus, the

effect estimates for 1 SD of carotenoids was approximately equivalent to a 3-year-delay in brain atrophy (see Supplementary Table for details).

Other carotenoids were not significantly associated with MTL atrophy. We found similar results when: (i) correcting carotenoid values by plasma lipids (cholesterol + triglycerides), which influence their bioavailability, (ii) modeling MTL relative to total intracranial volume, (iii) further adjusting for diet quality (using a Mediterranean diet score), (iv) running complete case analysis ($n = 417$), and (v) after exclusion of incident cases of cardiovascular diseases during follow-up ($n = 428$).

4. Discussion

In this large cohort, we found associations of plasma total carotenoids and β -carotene with MTL atrophy suggesting that dietary carotenoids may lower neurodegeneration with aging.

These results are in agreement with previous studies reporting associations between higher carotenoids intake and lower cognitive decline or risk of dementia; although most observational studies examined carotenoids through dietary questionnaires and epidemiological findings have been mixed overall [2,4,8].

We did not find any specific association of blood lutein and zeaxanthin with MTL atrophy, which contrasts with the reported associations of serum lutein with volume of the right parahippocampal cortex [10] and with the clinical benefits of both xanthophylls on brain functional connectivity [6] and perfusion [7]. However, in an observational study like ours, blood status reflects both dietary intakes and internal metabolism, and comparison across observational and clinical studies is always difficult in nutrition science. The possibility that β -carotene, a precursor of

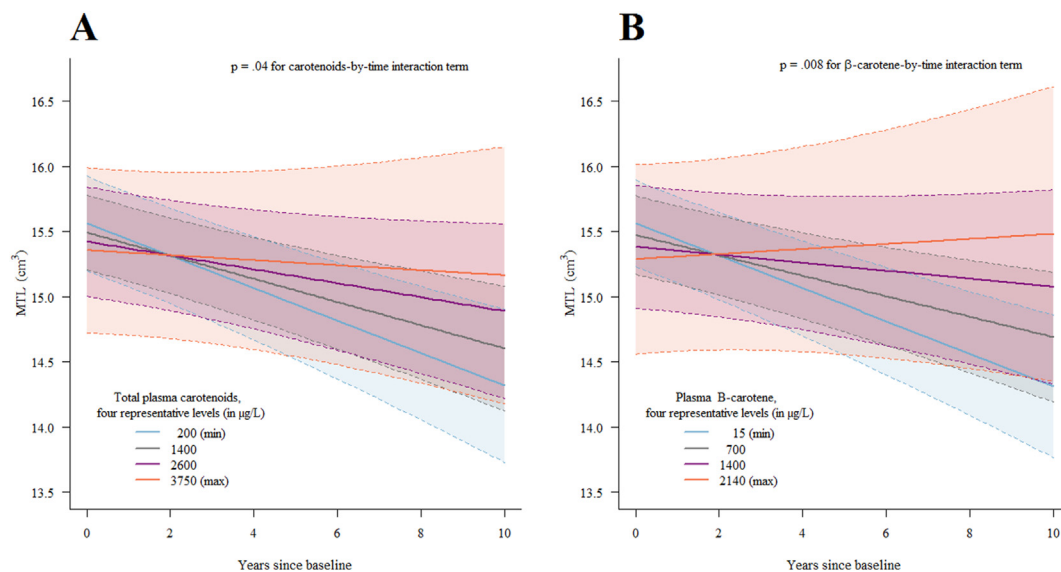


Fig. 1. Mean trajectory of medial temporal lobe volume predicted by multivariable linear mixed models according to increasing levels of baseline plasma total carotenoids (panel A) and β -carotene (panel B), the 3C Bordeaux study, 1999–2011 ($n = 461$). 3C, Three-City; MTL, medial temporal lobe. Trajectories of change in MTL volume were estimated using linear mixed models across three repeated MRI examinations. Models considered a linear function of time, with corresponding random effect; they also included: an intercept representing MTL volume at baseline (and corresponding individual random effect); total carotenoids (panel A) or β -carotene (panel B) (continuous), covariates, and their interactions with time. To account for the change of protocol from a 1.5T to a 3T scanner at the last MRI examination, we added a last visit indicator and a scanner-specific variance for the measurement error. The mean predicted trajectories (solid lines) with 95% Confidence Intervals (indicated with shading) were plotted for a chosen profile of covariates; we chose four regularly increasing representative levels of total carotenoids or β -carotene (every 1200 $\mu\text{g}/\text{L}$ from min [200 $\mu\text{g}/\text{L}$] to max [3750 $\mu\text{g}/\text{L}$] values, for total carotenoids; every 700 $\mu\text{g}/\text{L}$ from min [15 $\mu\text{g}/\text{L}$] to max [2140 $\mu\text{g}/\text{L}$], for β -carotene), of an average study participant profile (a woman aged 72 years at study baseline, with no higher than primary education level, $APOE\epsilon 4$ non-carrier, who drinks ≥ 1 alcoholic beverages per week, does not smoke or practice regular physical activity, with a body mass index of 26 kg/m^2 , triglycerides and total cholesterol concentrations of 1.2 mmol/L and 5.7 mmol/L respectively, without history of cerebral or cardiovascular diseases, diabetes or high depressive symptoms, with hypertension and hypercholesterolemia, and with a total intracranial volume of 900 cm^3). Note that the choice of profile is made to optimize graphical representation and has no influence on the differences in trajectories estimated by the model (calculated for each increase of 1 SD of plasma carotenoid level taken as a continuous variable). Linearity of the carotenoid association was assessed in sensitivity analyses.

retinoids involved in synaptic plasticity, is particularly potent to slower age-related neurodegeneration, as suggested by our findings, has biological plausibility and deserves further clinical evaluation. Indeed, preclinical studies showed that β -carotene and retinoids inhibits the deposition of amyloid beta in the brain and might slower neurodegeneration in Alzheimer's disease [1,2]. Moreover, results from observational studies indicate that β -carotene levels are lower in patients with Alzheimer's disease as compared to healthy controls [2]. Prospective studies on β -carotene and cognitive aging yielded more conflicting results, but they were limited to studies using dietary questionnaires (prone to measurement error) to assess exposure, and cognitive change (and not specific biomarkers of neurodegeneration) as an outcome [2,4].

Our epidemiological results bring mechanistic insights into the potential beneficial role of carotenoids in brain aging. The MTL is primarily affected in Alzheimer's disease [9], and preclinical studies suggested that carotenoids may reduce the accumulation of brain amyloid (a core Alzheimer lesion) [2]. Besides, the MTL is one of the structures most vulnerable to aging, and its integrity appears critical for maintaining cognitive functions and mental health with aging [9]. Carotenoids may thus contribute to preserve vulnerable brain structures such as the MTL from aging and neurodegenerative processes, thereby delaying dementia.

Our study has several major strengths, including a large population-based sample with three repeated MRI exams over 10 years, and the evaluation of carotenoids exposure through blood biomarkers, limiting measurement errors in diet assessment. Moreover, our analyses were controlled for a large number of potential confounders, including lifestyle and diet quality.

A limitation of our study is the use of a single blood measurement, which might have caused misclassification in exposure assessment. However, baseline plasma carotenoids were significantly correlated with repeated assessments of fruit and vegetable intakes over the subsequent 10 years; and using a repeated blood measure in a subsample, we found acceptable stability of individual rankings between the two measurements a decade apart.

In summary, our findings based on blood biomarkers of dietary carotenoids and a unique long-term prospective evaluation of a MRI biomarker of neurodegeneration, suggest a beneficial role of carotenoids for the preservation of brain tissue integrity with aging that certainly deserves investigation in large clinical trials.

Authors' contributions

A.T. contributed to the conception and design of the study, performed statistical analyses and drafted the manuscript. C.S. contributed to the conception and design of the study, the drafting of the manuscript and supervised the research project. C.P-L. contributed to statistical analyses and provided significant advice. M.B., A.F-S., G.C., and C.F. were implicated in the acquisition of the data and provided significant advice. C.H. and C.D. obtained funding, were implicated in the acquisition of the data and provided significant advice. All authors critically reviewed the manuscript.

Conflict of interest

A.T., C.P-L., M.B., G.C. and C.S. report no conflict of interest. C.H. received fees for board from Roche. C.D. is a consultant for Allergan, Bausch + Lomb, Novartis and Laboratoires Théa, and received

research grants from Laboratoires Théa. A.F-S. received fees from LVL medical. C.F. received fees for conferences from Nutricia, Danone Institute and Laboratoire Lescuyer.

Acknowledgments

The Three-City Study is conducted under a partnership agreement between the Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), the Institut de Santé Publique et Développement of the University of Bordeaux and Sanofi-Aventis. The Fondation pour la Recherche Médicale funded the preparation and initiation of the study. The Three-City Study is also supported by the Caisse Nationale Maladie des Travailleurs Salariés, Direction Générale de la Santé, Mutuelle Générale de l'Education Nationale, Institut de la Longévité, Regional Governments of Aquitaine and Bourgogne, Fondation de France, Ministry of Research-INSERM Programme "Cohortes et collections de données biologiques", French National Research Agency COGINUT ANR-06-PNRA-005 and ANR 2007LVIE 003, the Fondation Plan Alzheimer (FCS 2009–2012), the Caisse Nationale pour la Solidarité et l'Autonomie (CNSA), and Roche Pharma. The sponsors were not involved in the design and conduct of the study or in the data analyses or manuscript elaboration.

Aline Thomas was part of the University Research school (École Universitaire de Recherche, EUR) Digital Public Health PhD program, supported within the framework of the French National Research Agency (ANR) "Programme d'Investissement d'Avenir" (Investment for the Future) PIA3 (17-EURE-0019).

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.cnu.2020.09.056>.

References

- [1] Craft NE, Haitema TB, Garnett KM, Fitch KA, Dorey CK. Carotenoid, tocopherol, and retinol concentrations in elderly human brain. *J Nutr Health Aging* 2004;8:156–62.
- [2] Cho KS, Shin M, Kim S, Lee SB. Recent advances in studies on the therapeutic potential of dietary carotenoids in neurodegenerative diseases. *Oxid Med Cell Longev* 2018;2018:4120458.
- [3] Tanprasertsuk J, Mohn ES, Matthan NR, Lichtenstein AH, Barger K, Vishwanathan R, et al. Serum carotenoids, tocopherols, total n-3 polyunsaturated fatty acids, and n-6/n-3 polyunsaturated fatty acid ratio reflect brain concentrations in a cohort of centenarians. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2019;74:306–14.
- [4] Li F-J, Shen L, Ji H-F. Dietary intakes of vitamin E, vitamin C, and β -carotene and risk of Alzheimer's disease: a meta-analysis. *J Alzheimers Dis* 2012;31:253–8.
- [5] Nouchi R, Suiko T, Kimura E, Takenaka H, Murakoshi M, Uchiyama A, et al. Effects of lutein and astaxanthin intake on the improvement of cognitive functions among healthy adults: a systematic review of randomized controlled trials. *Nutrients* 2020;12.
- [6] Lindbergh CA, Lv J, Zhao Y, Mewborn CM, Puente AN, Terry DP, et al. The effects of lutein and zeaxanthin on resting state functional connectivity in older Caucasian adults: a randomized controlled trial. *Brain Imaging Behav* 2020;14:668–81.
- [7] Lindbergh CA, Renzi-Hammond LM, Hammond BR, Terry DP, Mewborn CM, Puente AN, et al. Lutein and zeaxanthin influence brain function in older adults: a randomized controlled trial. *J Int Neuropsychol Soc JINS* 2018;24:77–90.
- [8] Fear C, Letenneur L, Helmer C, Samieri C, Schalch W, Etheve S, et al. Plasma carotenoids are inversely associated with dementia risk in an elderly French cohort. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2016;71:683–8.
- [9] Jagust W. Vulnerable neural systems and the borderland of brain aging and neurodegeneration. *Neuron* 2013;77:219–34.
- [10] Zamroziewicz MK, Paul EJ, Zwilling CE, Johnson EJ, Kuchan MJ, Cohen NJ, et al. Parahippocampal cortex mediates the relationship between lutein and crystallized intelligence in healthy, older adults. *Front Aging Neurosci* 2016;8:297.

3.1.3.2 Résultats supplémentaires

Les éléments supplémentaires de l'article sont présentés en **Annexe IX**.

Associations entre les caroténoïdes et l'atrophie de la matière grise totale ou l'amincissement cortical dans les régions vulnérables de la maladie d'Alzheimer

A l'instar des analyses complémentaires décrites pour l'**article 1**, les associations entre les six caroténoïdes plasmatiques et l'atrophie de la matière grise totale ou l'amincissement cortical dans les régions vulnérables de la maladie d'Alzheimer définies par la signature de *Dickerson et al.* ont été étudiées. Une seule association a été identifiée entre la lutéine plasmatique et l'amincissement cortical dans la signature de *Dickerson et al.*, (**Figure 28, panel B**). Cette association était le sens contraire aux hypothèses, une augmentation d'un écart-type de la concentration en lutéine étant associée à un amincissement cortical plus marqué, avec une différence moyenne de l'évolution de l'épaisseur corticale de -0,002 (IC_{95%}, -0,004 – -0,0003) mm/an sur 10 ans de suivi (**Figure 28, panel B**). Toutefois, bien que non significatives, les relations à l'intercept étaient à l'inverse de celles observées pour le déclin (**Figure 28, panel B** ; différences à $t = 0$). Aucune association n'était identifiée pour le volume de matière grise totale (**Figure 28, panel A**).

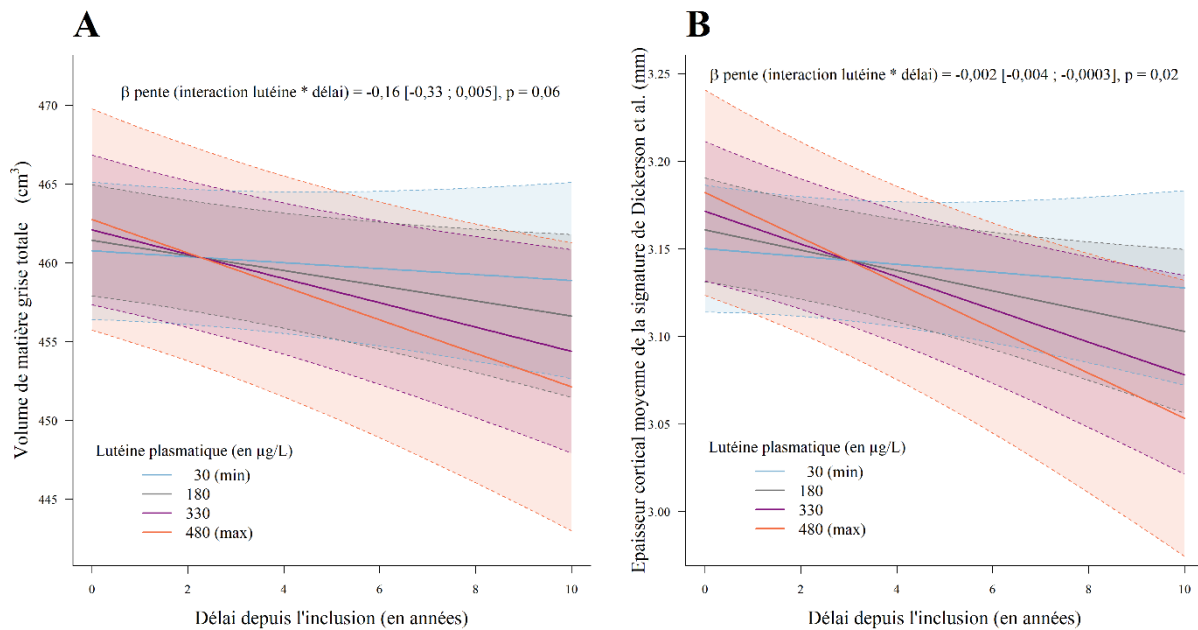


Figure 28. Trajectoires moyennes des volumes de matière grise totale (panel A) et de l'épaisseur corticale de la signature de la maladie d'Alzheimer définie par *Dickerson et al.* (panel B) par concentrations plasmatiques croissantes en lutéine à l'inclusion (n = 461), cohorte des 3-Cités, Bordeaux, 1999-2011.

Les trajectoires ont été estimées par modèles linéaires mixtes appliqués aux données recueillies aux cours des trois examens en Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) successifs. Les modèles considèrent une fonction linéaire du temps (effet fixe et effet aléatoire) et incluent : un intercept représentant le volume moyen de matière grise totale (panel A) ou l'épaisseur corticale moyenne dans les régions de la signature de *Dickerson et al.* (panel B) à l'inclusion (et l'effet aléatoire correspondant) ; la concentration plasmatique en lutéine (continu, standardisé), les covariables et leurs interactions avec le temps. Pour tenir compte du changement de scanner IRM, d'un 1.5 Tesla à un 3 Tesla à la troisième visite, le modèle inclut également un indicateur pour la troisième visite et une variance spécifique pour la différence d'erreur de mesure. Les trajectoires moyennes prédites (lignes continues) et leurs intervalles de confiance à 95% (en transparence) sont présentés pour un profil défini de covariables : quatre niveaux représentatifs des mesures plasmatiques en lutéine ont été choisis (tous les 150 µg/L à partir du minimum [30 µg/L] jusqu'au maximum [480 µg/L]) pour un profil moyen de covariables, à savoir : une femme de 72 ans à l'inclusion dans l'étude ; avec un niveau d'étude inférieur au secondaire ; non-porteuse de l'allèle ε4 du gène de l'apolipoprotéine E ; qui ne fume pas et ne pratique pas d'activité physique régulière ; avec une consommation d'alcool ≥1 verre par semaine, un indice de masse corporelle de 26 kg/m², et des concentrations plasmatiques en triglycérides et cholestérol de 1,2 mmol/L et 5,7 mmol/L respectivement ; sans antécédents de maladies cardiovasculaires, de diabète ou de symptômes dépressifs mais avec de l'hypertension et de l'hypercholestérolémie ; et avec un volume intracrânien total de 900 cm³. À noter que le choix du profil est fait dans un objectif d'optimisation de la représentation graphique mais n'a aucune incidence sur les différences de trajectoires estimées par le modèle, telles que présentées en haut à droite des graphiques et calculées pour chaque augmentation de 1 écart-type de la concentration en lutéine (variable continue dans le modèle).

Associations entre les caroténoïdes et risque de démence ou déclin cognitif

Les associations entre les caroténoïdes plasmatiques et le risque de démence avaient déjà fait l'objet d'un article de *Féart et al.* à un suivi antérieur (jusqu'au suivi à 10 ans [354]) et n'ont donc pas été présentées dans ce travail, pour lequel nous avons privilégié une publication sur le marqueur IRM uniquement. Toutefois, dans ce manuscrit de thèse, nous présentons les associations entre les caroténoïdes plasmatiques et le risque de démence à 14 ans ou de déclin cognitif sur 17 ans de suivi, selon la méthodologie utilisée pour les AGPI n-3 dans l'**article 1**.

De façon surprenante, contrairement aux résultats obtenus au suivi précédent, aucune association n'a été identifiée entre les caroténoïdes et le risque de démence sur 14 ans de suivi (**Tableau 17**). En revanche, une association était trouvée avec le déclin cognitif : une concentration plasmatique plus élevée en β -carotène était associée à un moindre déclin des performances cognitives globales, évaluées par un z-score combinant le MMSE, l'IST, le BVRT et le TMT-A, et de la mémoire (**Figure 29**). Les autres caroténoïdes n'étaient pas associés au déclin cognitif sur 17 ans de suivi.

Tableau 17. Associations entre les caroténoïdes plasmatiques et le risque de démence, estimées par modèles de Cox (n = 1.101), cohorte des 3-Cités, Bordeaux, 1999-2014.

Caroténoïdes plasmatiques (en $\mu\text{g/L}$)	HR*	IC _{95%}	P-valeur
Caroténoïdes totaux	0,92	0,80 – 1,05	0,22
β -carotène	0,90	0,79 – 1,04	0,16
α -carotène	0,97	0,85 – 1,10	0,60
Lycopène	1,00	0,88 – 1,13	0,99
β -cryptoxanthine	0,94	0,83 – 1,07	0,36
Zéaxanthine	0,93	0,81 – 1,06	0,29
Lutéine	0,97	0,85 – 1,10	0,65

* « Hazard Ratio » ou rapports des risques instantanées (et intervalle de confiance à 95% [IC_{95%}]) pour l'augmentation de 1 écart-type de la concentration plasmatique en caroténoïdes, estimés par modèles de Cox à entrée retardée avec l'âge pour l'axe du temps, ajusté sur le sexe, le niveau d'étude, le statut porteur ou non-porteur de l'allèle $\epsilon 4$ du gène de l'apolipoprotéine E, l'indice de masse corporelle, le statut tabagique, la consommation d'alcool, la pratique d'une activité physique régulière, les antécédents de maladies cérébro- et cardio-vasculaires, le diabète, l'hypertension, l'hypercholestérolémie, les symptômes dépressifs sévères, les concentrations plasmatiques en cholestérol total et triglycérides (voir paragraphe **2.1.5 Variables d'ajustement** pour la définition des covariables).

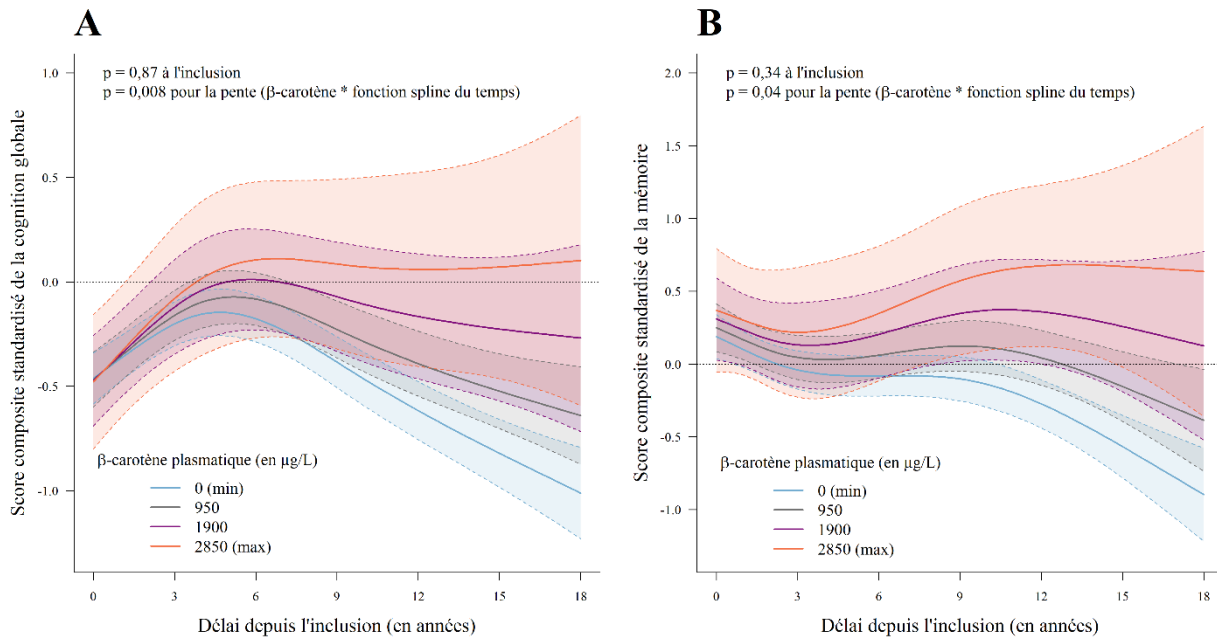


Figure 29. Trajectoires moyennes des performances cognitives globales (panel A, $n = 1.031$) et de la mémoire (panel B, $n = 1.071$), estimées par modèles linéaires mixtes, selon des concentrations plasmatiques croissantes en β -carotène à l'inclusion, cohorte des 3-Cités, Bordeaux, 1999-2018.

Les trajectoires ont été estimées par modèles linéaires mixtes appliqués aux données cognitives recueillies au cours du suivi et combinées en scores composites de la cognition globale (panel A) et de la mémoire (panel B). Les modèles considèrent une trajectoire non-linéaire avec le temps approximé par une fonction spline (cubique à deux nœuds internes placés aux tertiles du temps de suivi total ; avec effets fixes et effets aléatoires) et incluent : un intercept représentant le score cognitif moyen à l'inclusion (et l'effet aléatoire correspondant) ; un indicateur de la première évaluation cognitive ; la concentration plasmatique en β -carotène (continu, standardisé), les covariables et leurs interactions avec le temps. Les trajectoires moyennes prédites (lignes continues) et leurs intervalles de confiance à 95% (en transparence) sont présentés pour un profil défini de covariables : quatre niveaux représentatifs des mesures plasmatiques en β -carotène ont été choisis (tous les 950 $\mu\text{g/L}$ à partir du minimum [0 $\mu\text{g/L}$] jusqu'au maximum [2850 $\mu\text{g/L}$]) pour un profil moyen de covariables, à savoir : une femme de 72 ans à l'inclusion dans l'étude ; avec un niveau d'étude inférieur au secondaire ; non-porteuse de l'allèle $\epsilon 4$ du gène de l'apolipoprotéine E ; qui ne fume pas et ne pratique pas d'activité physique régulière ; avec une consommation d'alcool ≥ 1 verre par semaine, un indice de masse corporelle de 26 kg/m^2 , et des concentrations plasmatiques en triglycérides et cholestérol de 1,2 mmol/L et 5,7 mmol/L respectivement ; sans antécédents de maladies cardiovasculaires, de diabète ou de symptômes dépressifs mais avec de l'hypertension et de l'hypercholestérolémie. À noter que le choix du profil est fait dans un objectif d'optimisation de la représentation graphique mais n'a aucune incidence sur les différences de trajectoires estimées par le modèle (calculées pour chaque augmentation de 1 écart-type de β -carotène ; variable continue dans le modèle).

3.1.3.3 Discussion

Alors que nos résultats sur l'atrophie du lobe temporal médian et le déclin cognitif confortent les résultats précédents sur le risque de démence à 10 ans, la raison de l'absence d'association avec le risque de démence à 14 ans de suivi n'est pas résolue. Nous pouvons émettre l'hypothèse que notre unique mesure plasmatique à l'inclusion est un peu trop éloignée du diagnostic de démence à 14 ans de suivi, de sorte que des changements dans les habitudes de consommation et de mode de vie aient pu avoir lieu au cours du suivi, engendrant une mauvaise classification des sujets par la mesure unique à l'inclusion, une augmentation du bruit et une atténuation des associations observées. Une telle problématique pourrait être particulièrement saillante dans une étude d'association sur donnée de survie (incidence de la démence), et peut-être moins avec l'étude de marqueurs longitudinaux comme l'atrophie cérébrale, qui évalue plus subtilement le continuum pathologique de la démence. Ce raisonnement reste toutefois très hypothétique et nécessiterait d'être formellement évalué.

La non-prise en compte de l'exposition de façon répétée au cours d'un long suivi peut également engendrer un problème de confusion résiduelle. Par exemple, la consommation de tabac très associée à une diminution des concentrations plasmatiques en caroténoïde (en lien avec une exposition augmentée aux radicaux libres [572,573]) pourrait confondre, ou encore modifier l'association entre les caroténoïdes et les facteurs de risque vasculaires au cours du suivi. Certaines études ont ainsi montré une association plus forte entre les caroténoïdes et les maladies cardiovasculaires ou les hypersignaux de la substance blanche chez les fumeurs [372,574]. À noter qu'aucune interaction avec le statut tabagique n'a été identifiée dans notre étude.

De plus, si le β -carotène semblait montrer des associations cohérentes dans les analyses présentées ici, la lutéine était le caroténoïde le plus associé au risque de démence dans l'article de *Féart et al.* L'éventuelle spécificité d'association entre une ou plusieurs espèces de caroténoïdes et le vieillissement cérébral pose donc question dans nos résultats épidémiologiques. Les connaissances fondamentales sur les différents caroténoïdes suggèrent pourtant des effets spécifiques. Globalement, tous les caroténoïdes ont des propriétés antioxydantes qui jouent sur la composante vasculaire du vieillissement cérébral, via une diminution de l'oxydation des lipoprotéines à faible densité impliquées dans l'athérosclérose [575], et la protection des oligodendrocytes, cellules productrices de myéline très sensibles aux processus oxydants (la démyélinisation étant centrale dans le

développement des hypersignaux de la substance blanche). Par ailleurs, le β -carotène provitamine A pourrait être spécifiquement impliqué dans des mécanismes de la neurodégénérescence, en lien avec le rôle de la vitamine A dans la neurogenèse, la différenciation neuronale et la plasticité cérébrale [334,335]. Les effets de la lutéine sur la neurodégénérescence pourraient être moins directs et localisés, les propriétés spécifiques de ce composé se rapportant plus à des processus anti-inflammatoires par inactivation la voie NF κ B en présence de stress oxydant [329,332].

L'ensemble de ces hypothèses nécessiteraient d'être vérifiées dans d'autres études longitudinales, notre étude étant la première à évaluer l'association entre les caroténoïdes et l'évolution de la structure cérébrale au cours du temps.

3.1.4 Analyses complémentaires

Dans ce travail de thèse, l'ensemble des biomarqueurs nutritionnels a été étudié en lien avec l'évolution à long terme de la structure cérébrale. Nous proposons ici une synthèse de quelques analyses supplémentaires qui ont été réalisées mais n'ont pas fait l'objet d'une publication scientifique.

3.1.4.1 Vitamine D plasmatique et atrophie cérébrale

L'étude de l'association entre la vitamine D plasmatique et l'atrophie cérébrale selon la méthodologie utilisée pour les AGPI n-3 et les caroténoïdes n'a pas mis en évidence d'association avec l'atrophie du lobe temporal médian ou l'amincissement cortical de la signature de *Dickerson et al.* (**Figure 30, panels B et C**). En revanche, une concentration plasmatique plus élevée en vitamine D était associée à une moindre atrophie de la matière grise totale sur 10 ans de suivi (**Figure 30, panel A**). Cette association était observée que la vitamine D soit considérée en continue, avec une différence moyenne de changement volume de matière grise totale de 0,26 (IC_{95%}, 0,03 – 0,49) cm³/an pour chaque augmentation de 1 écart-type de vitamine D, ou en catégories, une carence (<25 nmol/L) et une insuffisance (25-50 nmol/L) étant associées à des différences moyennes de -1,03 (IC_{95%}, -1,69 – -0,36) et -0,90 (IC_{95%}, -1,43 – -0,37) respectivement, comparées à une concentration plasmatique suffisante en vitamine D (≥50 nmol/L). Toutefois, pour la substance grise totale, bien que non-significatives, les associations à l'intercept étaient dans le sens inverse aux hypothèses avec un volume supérieur pour les participants présentant une carence/insuffisance en vitamine D comparé à ceux présentant des taux plasmatiques suffisants (résultant en un croisement des courbes d'évolution du volume sur la **Figure 30, panel A**).

Par ailleurs, nous avons évalué l'association entre le statut en vitamine D et le risque de démence à 14 ans de suivi parmi les 954 participants non-déments à l'inclusion ayant un dosage plasmatique de la vitamine D. De façon cohérente avec les résultats précédemment publié à 12 ans de suivi [401], le risque de démence sur 14 ans de suivi était multiplié par 1,61 (IC_{95%}, 1,03 – 2,54) pour les participants présentant une carence en vitamine D par rapport aux individus avec une concentration suffisante, après ajustement sur le sexe, le niveau d'étude, le statut *APOEε4*, l'indice de masse corporelle,

le statut tabagique, la consommation d'alcool, la pratique d'une activité physique régulière, les antécédents de maladies cérébro- et cardio-vasculaires, le diabète, l'hypertension, l'hypercholestérolémie, les symptômes dépressifs sévères et la saison de prélèvement sanguin (la synthèse endogène sous l'effet du soleil étant la principale source de vitamine D). L'association n'était pas significative pour les participants avec une insuffisance en vitamine D (HR, 1,26 [IC_{95%}, 0,82 – 1,94]). Toutefois, nous pouvons noter que ces associations étaient moins fortes en magnitude que celles identifiées au suivi à 12 ans.

3.1.4.2 Nutriments et microstructure

Dans une analyse complémentaire, nous avons étudié l'association transversale entre les concentrations plasmatiques en caroténoïdes totaux, en EPA+DHA ou en vitamine D et l'intégrité de la substance blanche évaluée par une approche globale avec des paramètres DTI (fraction d'anisotropie, diffusivité moyenne) moyens sur l'ensemble du cerveau et dans des faisceaux d'intérêt (**Tableau 18**). Dans l'ensemble, les biomarqueurs nutritionnels à l'inclusion n'étaient pas associés à l'intégrité de la substance blanche dans le cerveau total, le fornix ou les gyri cingulaire et hippocampique, évaluées 11 ans plus tard à la troisième visite IRM (**Figure 17**, p150).

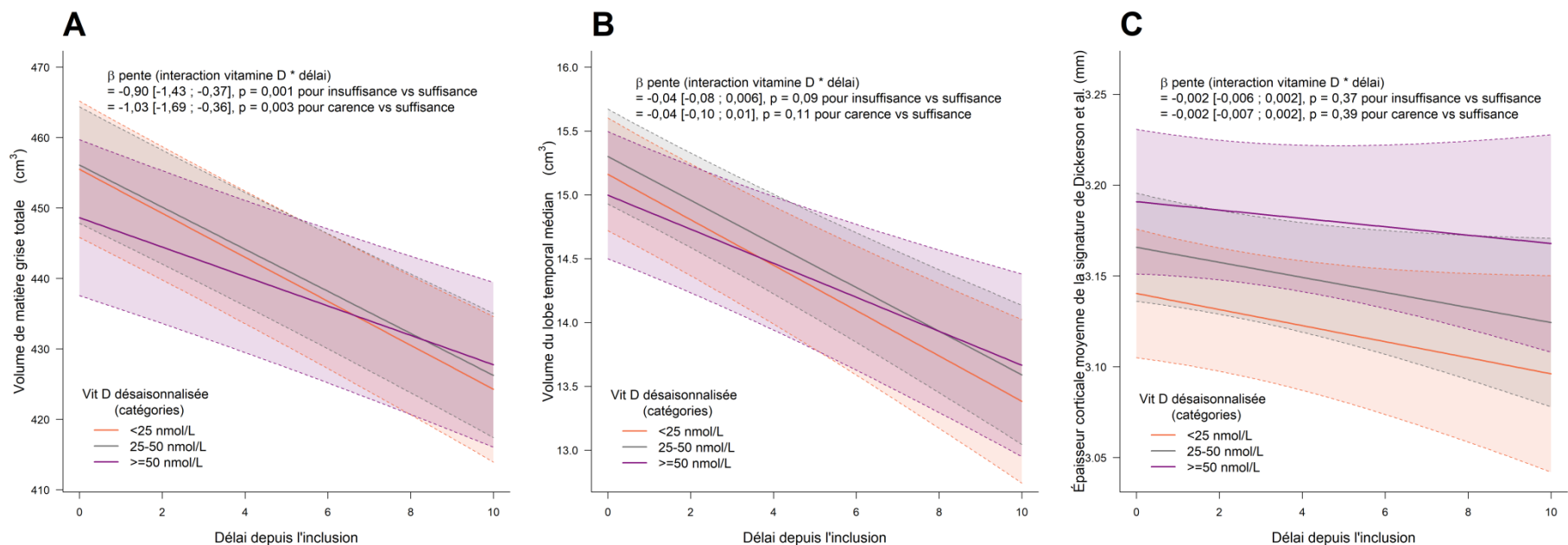


Figure 30. Trajectoires moyennes des volumes de matière grise totale (panel A), du volume du lobe temporal médian (panel B) et de l'épaisseur corticale de la signature de la maladie d'Alzheimer définie par *Dickerson et al.* (panel C) par catégories du statut plasmatique en vitamine D à l'inclusion (n = 451), cohorte des 3-Cités, Bordeaux, 1999-2011.

Les trajectoires ont été estimées par modèles linéaires mixtes appliqués aux données recueillies aux cours des trois examens en Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) successifs. Les modèles considèrent une fonction linéaire du temps (effet fixe et effet aléatoire) et incluent : un intercept représentant le volume moyen de matière grise totale (panel A), le volume moyen du lobe temporal médian (panel B) ou l'épaisseur corticale moyenne dans les régions de la signature de *Dickerson et al.* (panel C) à l'inclusion (et l'effet aléatoire correspondant) ; le statut en vitamine D désaisonnalisée plasmatique (carence [<25 nmol/L] ou insuffisance [25-50 nmol/L] versus taux suffisant [≥ 50 nmol/L]), les covariables et leurs interactions avec le temps. Pour tenir compte du changement de scanner IRM, d'un 1.5 Tesla à un 3 Tesla à la troisième visite, le modèle inclut également un indicateur pour la troisième visite et une variance spécifique pour la différence d'erreur de mesure. Les trajectoires moyennes prédites (lignes continues) et leurs intervalles de confiance à 95% (en transparence) sont présentés pour un profil défini de covariables : les trois catégories pour le statut en vitamine D pour un profil moyen de covariables, à savoir : une femme de 72 ans à l'inclusion ; avec un niveau d'étude inférieur au secondaire ; non-porteuse de l'allèle $\epsilon 4$ du gène de l'apolipoprotéine E ; qui ne fume pas et ne pratique pas d'activité physique régulière ; avec une consommation d'alcool ≥ 1 verre par semaine et un indice de masse corporelle de 26 kg/m² ; sans antécédents de maladies cardiovasculaires, de diabète ou de symptômes dépressifs mais avec de l'hypertension et de l'hypercholestérolémie. À noter que le choix du profil est fait dans un objectif d'optimisation de la représentation graphique mais n'a aucune incidence sur les différences de trajectoires estimées par le modèle, telles que présentées en haut à droite des graphiques et calculées en comparant les catégories carence et insuffisance à concentration suffisante. Avant d'être catégorisée, une formule de dessaisonnalisation (issue de la régression de la concentration plasmatique sur le temps calendaire [401]) a été appliquée à la concentration plasmatique en vitamine D pour prendre en considération la saison du prélèvement sanguin.

Tableau 18. Associations entre les concentrations plasmatiques en caroténoïdes totaux (n = 141), en EPA+DHA (n = 113), et en vitamine D (n = 141) à l'inclusion et l'intégrité de la substance blanche 10 ans plus tard, cohorte des 3-Cités, Bordeaux, 1999-2011.

	Caroténoïdes totaux (en µg/L)			EPA+DHA (en % d'acides gras totaux)			Vitamine D (en nmol/L)		
	β*	IC _{95%}	P-valeur	β*	IC _{95%}	P-valeur	β*	IC _{95%}	P-valeur
Fraction d'anisotropie									
Moyenne	-0,001	-0,04 – 0,04	0,75	-0,02	-0,06 – 0,03	0,45	-0,002	-0,04 – 0,04	0,92
Fornix	-0,14	-0,31 – 0,03	0,75	0,01	-0,17 – 0,19	0,89	0,06	-0,12 – 0,24	0,51
Gyrus cingulaire	-0,05	-0,13 – 0,02	0,04	-0,04	-0,12 – 0,04	0,30	0,01	-0,07 – 0,09	0,80
Gyrus hippocampique	0,0002	-0,07 – 0,07	0,30	0,001	-0,07 – 0,08	0,99	0,06	-0,01 – 0,14	0,09
Diffusivité moyenne									
Moyenne	-0,0009	-0,02 – 0,02	0,08	0,001	-0,02 – 0,02	0,93	0,02	-0,01 – 0,04	0,16
Fornix	0,003	-0,01 – 0,02	0,37	0,003	-0,02 – 0,02	0,76	0,01	-0,01 – 0,03	0,22
Gyrus cingulaire	0,003	-0,01 – 0,02	0,51	0,01	-0,01 – 0,03	0,27	0,0003	-0,02 – 0,02	0,98
Gyrus hippocampique	-0,01	-0,04 – 0,01	0,92	-0,01	-0,04 – 0,01	0,29	0,005	-0,02 – 0,03	0,69

* Coefficients (et IC_{95%}) estimés par modèles de régression linéaire pour l'augmentation de 1 écart-type de la concentration plasmatique en nutriments, ajusté sur l'âge, le sexe, le volume intracrânien total, le statut porteur ou non-porteur de l'allèle ε4 du gène de l'apolipoprotéine E, le niveau d'étude, l'indice de masse corporelle, le statut tabagique, la consommation d'alcool, la pratique d'une activité physique régulière, les antécédents de maladies cérébro- et cardio-vasculaires, le diabète, l'hypertension, l'hypercholestérolémie, les symptômes dépressifs sévères, et les concentrations plasmatiques en cholestérol total et triglycérides pour les caroténoïdes (voir paragraphe **2.1.5 Variables d'ajustement** pour la définition des covariables).

Abréviation : DHA, acide docosahexaénoïque ; EPA, acide eicosapentaénoïque ; IC_{95%}, intervalle de confiance à 95%.

3.1.4.3 Concordance entre les biomarqueurs plasmatiques et les consommations alimentaires dans le temps au cours des suivis

Une question importante dans ce travail épidémiologique est la validité d'une mesure sanguine unique pour refléter une exposition nutritionnelle moyenne (ou habitudes de consommation) à long terme. En effet, les concentrations plasmatiques en nutriments sont des biomarqueurs mesurés objectivement qui reflètent plus ou moins correctement les consommations alimentaires. De plus, nous faisons l'hypothèse qu'une unique mesure des concentrations plasmatiques en nutriments à l'inclusion est un indicateur à moyen terme des habitudes alimentaires des participants, supposées relativement stables dans le temps [576,577]. Nous avons donc systématiquement évalué la capacité des biomarqueurs mesurés en un temps unique à refléter les expositions au long cours en étudiant : (1) l'association entre les biomarqueurs plasmatiques à l'inclusion et les consommations alimentaires issues du FFQ détaillé au premier suivi ; (2) la relation entre les concentrations plasmatiques à l'inclusion et les fréquences de consommation des aliments recueillies à chaque visite de suivi par des FFQ (à noter que les FFQ étaient plus ou moins détaillés selon les suivis ; voir partie 2.1.4.2) ; et (3) l'évolution des concentrations plasmatiques en nutriments lorsque deux dosages étaient disponibles (à l'inclusion et à 10 ans de suivi ; **Figure 17**, p150).

Dans 3C Bordeaux, les concentrations plasmatiques en AGPI n-3 ou caroténoïdes à l'inclusion étaient corrélées de façon significative aux consommations de poisson ou de fruits et légumes, respectivement les principales sources de ces nutriments, estimées par le FFQ détaillé de la première visite de suivi (**Figure 31**), et aux mesures plasmatiques au suivi en 2009-2010 pour le DHA et les caroténoïdes totaux (**Figure 32**). De plus, une concentration plasmatique moyenne en EPA+DHA plus élevée était observée chez les participants ayant une consommation de poisson plus importante, tout au long des 10 premières années de suivi (**Tableau 19**). De même, les participants consommant plus de fruits et légumes tout au long du suivi présentaient des concentrations en caroténoïdes totaux plus importantes à l'inclusion (**Tableau 20**). Cela suggérait que les concentrations plasmatiques à l'inclusion classaient bien, en moyenne, les niveaux de consommation habituelle en poisson ou fruits et légumes, au moins pendant la durée de suivi. Malheureusement, nous ne disposons pas des données sur les consommations antérieures à l'inclusion pour évaluer la capacité du biomarqueur à refléter les expositions alimentaires passées, plus intéressantes dans l'hypothèse que la nutrition à un effet à long terme sur la santé cérébrale et pour limiter les biais de causalité inverse.

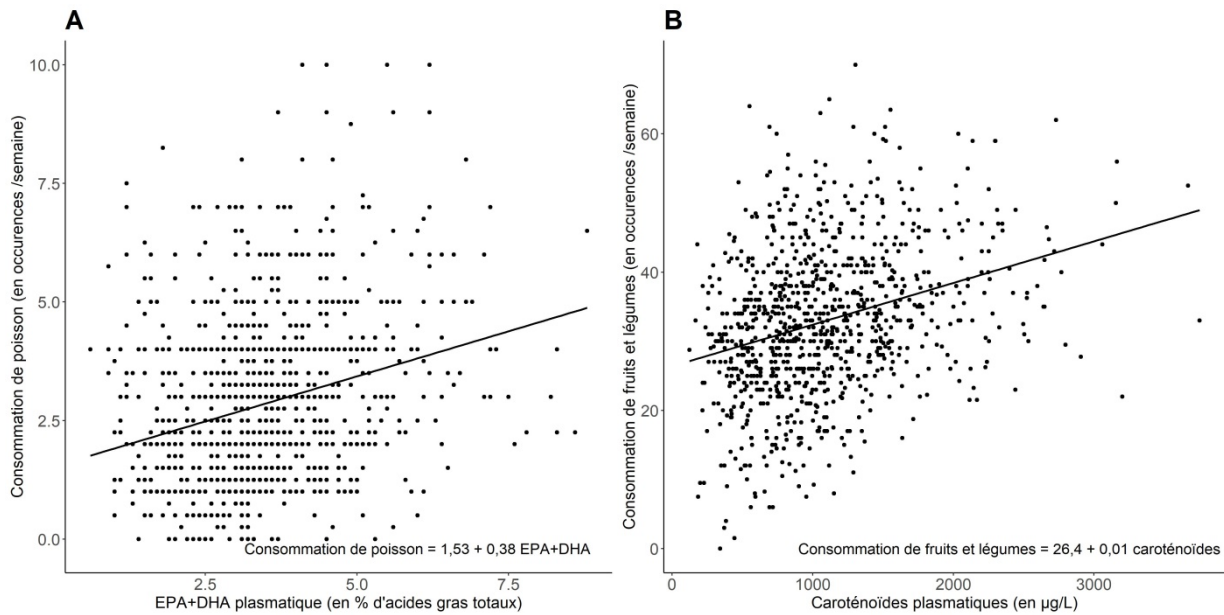


Figure 31. Associations entre les concentrations plasmatiques en nutriments et les consommations des aliments sources (n = 969 à 1.135), cohorte des 3-Cités, Bordeaux, 1999-2002.

Panel A : la concentration plasmatique en EPA+DHA est associée à la consommation de poisson (n = 1.135 ; p < 0,001). Panel B : la concentration plasmatique en caroténoïdes totaux (somme des six caroténoïdes) est associée à la consommation de fruits et légumes (n = 969 ; p < 0,001).

Abréviations : DHA, Acide Docosahexaénoïque ; EPA, Acide Eicosapentaénoïque.

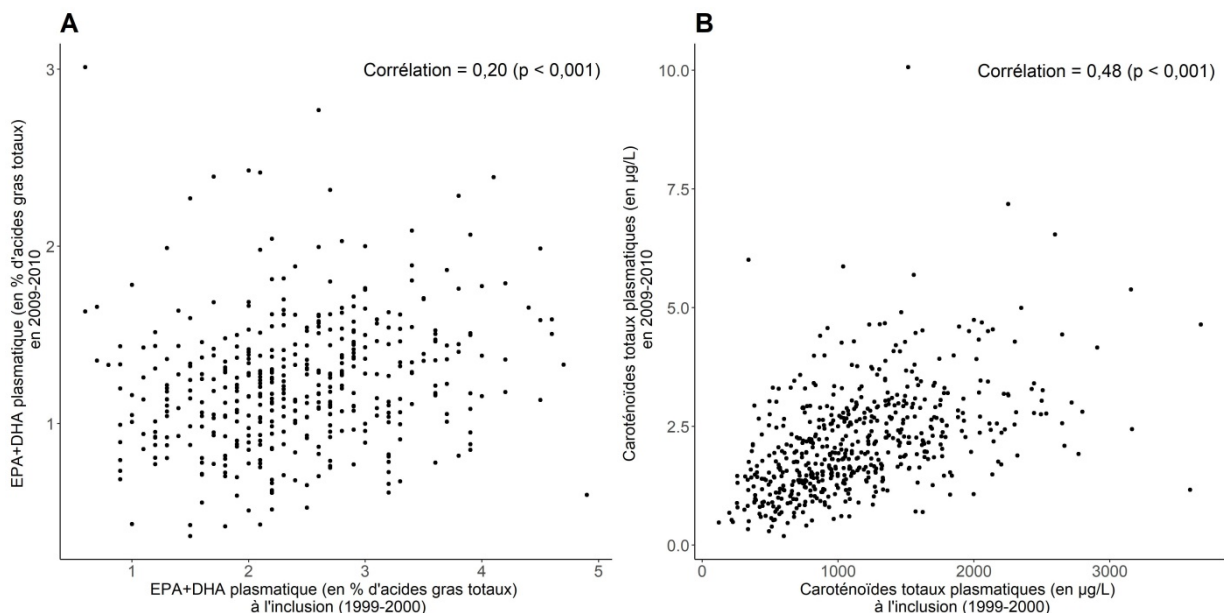


Figure 32. Corrélations (coefficient de corrélation de Pearson) entre les concentrations plasmatiques en DHA (panel A, n = 424) ou en caroténoïdes totaux (panel B, n = 567) mesurées à l'inclusion et au suivi à 10 ans, cohorte des 3-Cités, Bordeaux, 1999-2010.

Abréviations : DHA, Acide Docosahexaénoïque.

Tableau 19. Concentrations plasmatiques moyennes en EPA+DHA à l'inclusion en fonction de la fréquence de consommation de poisson recueillie par fréquentiel alimentaire à chaque visite de suivi, cohorte des 3-Cités, Bordeaux, 1999-2018.

	Concentration plasmatique en EPA+DHA (en % d'acides gras totaux) à l'inclusion									
	N	Moyenne (ET)	N	Moyenne (ET)	N	Moyenne (ET)	N	Moyenne (ET)	N	Moyenne (ET)
Consommation de poisson aux suivis	<1 occasion /semaine		1 occasion /semaine		2-3 occasions /semaine		4-6 occasions /semaine		≥7 occasions /semaine	
Inclusion	125	2,9 (0,9)	443	3,1 (1,1)	623	3,5 (1,2)	79	4,5 (1,5)	7	4,6 (1,3)
2001 - 2002	89	2,8 (0,9)	308	3,2 (1,0)	529	3,5 (1,3)	179	3,9 (1,4)	7	4,0 (1,8)
2003 - 2004	84	2,9 (0,8)	234	3,2 (1,2)	522	3,4 (1,2)	159	3,9 (1,3)	15	4,7 (1,4)
2006 - 2007	95	3,0 (1,0)	208	3,3 (1,2)	416	3,5 (1,3)	103	3,7 (1,3)	11	4,7 (2,1)
2009 - 2010	62	3,1 (1,3)	212	3,2 (1,1)	371	3,5 (1,3)	37	4,1 (1,6)	11	4,1 (1,6)
2011 - 2012	46	2,9 (1,0)	172	3,4 (1,2)	327	3,6 (1,3)	20	3,2 (1,2)	5	3,8 (1,4)
2013 - 2014	43	3,2 (1,4)	174	3,2 (1,2)	217	3,5 (1,3)	17	3,6 (1,5)	1	3,8
2016 - 2018	37	3,1 (1,0)	104	3,3 (1,3)	149	3,5 (1,2)	11	3,2 (1,0)	5	4,3 (1,7)

Abréviations : DHA, Acide Docosahexaénoïque ; EPA, Acide Eicosapentaénoïque ; ET, Écart-Type.

Tableau 20. Concentrations plasmatiques moyennes en caroténoïdes totaux à l'inclusion en fonction de la fréquence de consommation de fruits et légumes recueillie par fréquentiel alimentaire à différentes visites de suivi, cohorte des 3-Cités, Bordeaux, 1999-2018.

	Concentration plasmatique en caroténoïdes totaux (en µg/L) à l'inclusion					
	N	Moyenne (ET)	N	Moyenne (ET)	N	Moyenne (ET)
Consommation de fruits et légumes aux suivis	<4 occasions /semaine		7 à 14 occasions /semaine		≥14 occasions /semaine	
Inclusion	7	863,6 (601,1)	19	866,4 (575,2)	435	1186,5 (591,1)
2001 - 2002	3	492,3 (181,1)	12	692,4 (333,4)	418	1188,3 (587,9)
2009 - 2010	7	1149,7 (804,6)	98	1058,7 (513,6)	252	1231,9 (612,4)
2011 - 2012	14	844,8 (511,3)	47	1170,2 (630,9)	239	1207,0 (569,2)
2013 - 2014	7	1178,4 (772,8)	34	1115,4 (583,4)	210	1210,6 (603,9)
2016 - 2018	3	1359,0 (1260,8)	34	1039,6 (498,8)	135	1259,3 (617,6)

Abréviation : ET, Écart-Type.

3.1.5 Discussion

Dans cette première partie, nous avons mis à profit la longue période de suivi dans 3C Bordeaux pour évaluer l'association entre des mesures objectives des nutriments dans le plasma et l'atrophie cérébrale, le risque de démence et le déclin cognitif. En effet, trois IRM réalisées sur un total de 10 ans de suivi ont permis d'étudier l'évolution des volumes de matière grise dans des régions vulnérables de la maladie d'Alzheimer, dont le lobe temporal médian et la signature corticale de *Dickerson et al.* Des suivis de 14 et 17 ans étaient disponibles pour l'étude du risque de démence et de l'évolution de scores composites de la cognition globale ou de la mémoire, respectivement.

Ainsi, dans l'**article 1**, une concentration plasmatique plus élevée en AGPI n-3 (EPA+DHA) était associée à une évolution favorable des trois événements d'intérêt en lien avec le vieillissement cérébral, à savoir une moindre atrophie du lobe temporal médian, un risque diminué de démence et un déclin cognitif moins important.

Dans l'**article 2**, les caroténoïdes totaux et le β -carotène, mais pas les cinq autres caroténoïdes spécifiquement, étaient associés à une moindre atrophie du lobe temporal médian. Aucune association n'a été observée pour l'atrophie de matière grise totale et l'amincissement cortical dans la signature de *Dickerson et al.* pour ces deux mesures plasmatiques, mais la lutéine était associée à l'épaisseur corticale moyenne dans les régions vulnérables de la maladie d'Alzheimer. De façon surprenante, les caroténoïdes plasmatiques n'étaient pas associés au risque de démence et seul le β -carotène était associé à un moindre déclin cognitif (en cohérence avec les résultats pour l'atrophie).

Dans les analyses complémentaires, le statut plasmatique en vitamine D était associé à une moindre atrophie de la matière grise totale mais aucune association n'a été observée pour les régions d'intérêt. Une carence en vitamine D était également associée à un risque de démence accru par rapport à des concentrations plasmatiques suffisantes.

Dans l'ensemble, ces résultats mettent en évidence un effet bénéfique à long terme des trois familles de nutriments d'intérêt sur le vieillissement de la structure cérébrale. Nos résultats sur les AGPI n-3 sont forts, avec une cohérence à travers les trois marqueurs, renforçant nos résultats précédents avec un suivi plus court, bien que dans cette précédente étude l'association semblait spécifique à l'EPA [298]. Une seule autre grande étude, dans la *Cardiovascular Health Study*, s'est intéressée à la relation entre les

AGPI n-3 et l'atrophie cérébrale (évaluée visuellement) sur 8 ans de suivi, sans mettre en évidence d'association [295,296].

Nos résultats sur les caroténoïdes sont importants et originaux, mais peut-être moins cohérents par rapport à nos résultats précédents dans 3C. Ces résultats nécessitent donc d'être approfondis. Dans la littérature, peu d'études se sont intéressées aux caroténoïdes totaux, la plupart se concentrant sur les xanthophylles (lutéine et zéaxanthine) pour lequel nous n'avons pas mis en évidence d'association spécifique avec l'atrophie du lobe temporal médian. Par ailleurs, notre étude sur les caroténoïdes est la première à évaluer leur relation avec la structure cérébrale par une approche longitudinale.

Enfin, l'étude de l'association entre la vitamine D et la structure cérébrale menée dans ce travail (non publiée), est cohérente avec les résultats sur la démence [401], bien que l'hypothèse d'un lien avec l'atrophie du lobe temporal médian ne soit pas vérifiée. À l'instar des AGPI n-3, la plus longue étude (5 ans de suivi au sein de la *Cardiovascular Health Study*) sur la vitamine D n'a pas mis en évidence d'association avec l'atrophie cérébrale visuellement évaluée.

Par ailleurs, aucune des expositions nutritionnelles n'était associée à la microstructure de la substance blanche. De façon similaire, deux études, évaluant la concentration plasmatique en AGPI n-3 [308] et l'adhérence à un profil nutritionnel antioxydant [307], n'ont pas retrouvé d'association avec la microstructure. Tandis que, trois études ont mis en évidence des associations entre la concentration sanguine en lutéine + zéaxanthine [363], la consommation d'AGPI n-3 [307] ou une supplémentation en huile de poisson [304] et une meilleure intégrité de la substance blanche. Toutes ces analyses étaient transversales et portaient sur des effectifs modestes. L'évaluation de l'intégrité de la substance blanche à travers des indicateurs globaux [307,308] semble être plus limitée que l'approche voxel-à-voxel [304,363] pour détecter des altérations subtiles.

Une limite majeure de notre étude est l'évaluation de l'exposition nutritionnelle à partir d'une unique mesure de la concentration plasmatique à l'inclusion. En effet, bien que l'utilisation des biomarqueurs permette d'avoir une évaluation objective des nutriments, par opposition aux fréquentiels alimentaires sujets aux biais d'information (prévarication et mémorisation), cette mesure unique peut ne pas refléter correctement les expositions nutritionnelles à long terme. Toutefois, les données biologiques disponibles au suivi à 10 ans pour un sous-ensemble de participants et le recueil des habitudes alimentaires à chaque visite de suivi, montrent une relative stabilité des concentrations

en DHA et caroténoïdes dans le temps et des corrélations entre les concentrations plasmatiques en nutriments et les consommations de leurs aliments sources tout au long des suivis.

Dans cette première partie nous avons donc montré que des statuts biologiques favorables en AGPI n-3, en caroténoïdes, notamment en β -carotène, et en vitamine D étaient associés à une structure cérébrale préservée dans le vieillissement. En effet, nos résultats confirment le rôle des AGPI n-3 dans le processus de neurodégénérescence, avec un suivi plus long que ceux proposés dans la littérature. Notre étude sur les caroténoïdes suggère pour la première fois un rôle sur la neurodégénérescence à long terme. Toutefois, ces résultats nécessitent d'être confirmés dans d'autres populations, le niveau de preuves scientifiques pour ces composés étant encore limité.

Par ailleurs, il pourrait être intéressant de combiner ces trois biomarqueurs nutritionnels en un score composite permettant de prendre en compte le potentiel effet synergique de ces nutriments sur la structure cérébrale à l'IRM. Dans 3C Bordeaux, deux scores établis par des approches méthodologiques différentes ont été associés au risque de démence : un score obtenu par méthode de réduction de dimension sur 22 nutriments plasmatiques (énumérés dans la partie **2.1.4.1 Données sur le statut biologique en nutriment** [578]), et plus récemment, un score combinant les trois biomarqueurs nutritionnels d'intérêt étudiés dans cette thèse [*Neuffer et al.*, en cours de publication (co-auteure)].

Les nutriments étudiés dans ces premiers travaux sont apportés en association dans des profils alimentaires « sains » dont le MIND diet est un modèle spécifiquement développé pour la promotion de la santé cérébrale [478].

3.2 MIND diet, démence et structure cérébrale

3.2.1 Introduction

L'approche par régime alimentaire est complémentaire de l'approche par nutriment d'intérêt utilisée dans les précédentes études, permettant de prendre en considération les potentiels effets synergiques entre les nutriments. De plus, dans un point de vue de santé publique, la recommandation d'un régime alimentaire apparaît comme une stratégie de prévention pertinente et accessible à une grande partie de la population. Dans la cohorte 3C Bordeaux, l'enquête nutritionnelle détaillée, réalisée à la première visite de suivi (entre 2001 et 2002), inclut un FFQ et un rappel des 24-heures qui permettent le recueil des habitudes de consommation pour de nombreux aliments et nutriments et l'évaluation de l'adhérence à des régimes alimentaires, comme le MeDi ou le MIND diet (**Figure 17**, p150).

Dans la cohorte 3C, l'adhérence au MeDi n'était pas associée au risque de démence à 5 ans de suivi ($n = 1.410$) [579], mais était associée à une meilleure intégrité de la substance blanche évaluée 9 ans plus tard [215]. En revanche, le MIND diet n'a, pour l'heure, pas été étudié dans 3C Bordeaux. Depuis sa description en 2015, le MIND diet a été associé à un moindre risque de démence et de déclin cognitif dans plusieurs études, mais seule une récente étude évaluant la structure cérébrale à l'IRM a mis en évidence une association avec le volume cérébral total sans association avec les volumes hippocampique ou ventriculaire [485]. Par ailleurs, seules trois études ont évalué l'association entre le MIND diet et la cognition dans des populations européennes (France, Suède, Espagne), aux habitudes de consommation très différentes de celles observées dans les pays Nord-Américains [486,489,491].

Les données d'exposition nutritionnelle étant recueillies après les premières données IRM (acquises entre 2000 et 2001), il n'était méthodologiquement pas correct d'utiliser l'approche longitudinale précédemment utilisée pour évaluer l'évolution de la structure cérébrale (**Figure 17**, p150). En effet, dans l'hypothèse d'une relation causale (supposée ici), la mesure de l'évènement ne peut pas précéder la mesure de l'exposition. Une étude longitudinale sur l'association entre le régime alimentaire et l'évolution de la structure cérébrale porterait alors sur les deux derniers examens IRM. Toutefois, la méthodologie utilisée pour prendre en considération le changement de scanners (1.5 Tesla versus 3 Tesla) n'est pas applicable dans le cas où seules deux mesures sont réalisées avec

un changement d'outil séquentiel, c'est-à-dire toutes les premières mesures sur un outil et toutes les deuxièmes sur un autre (voir partie **2.2.2.2 Étude de l'évolution de la structure cérébrale dans un contexte de changement de scanner IRM**). Ainsi, une approche transversale valorisant les diverses modalités IRM (structurel et DTI) disponibles pour le troisième passage IRM a été privilégiée.

Suivant la méthodologie précédemment utilisée pour étudier le MeDi, l'**article 3** étudie l'association entre l'adhérence au MIND diet, le risque de démence sur 16 ans de suivi et l'intégrité de la substance blanche par une approche voxel-à-voxel, évaluée 9 ans plus tard. Les résultats complémentaires présentent les associations entre biomarqueurs des nutriments et microstructure à un niveau global (mesures moyennes).

3.2.2 MIND diet, risque de démence et structure cérébrale (Article 3)

Thomas A, Lefèvre-Arbogast S, Féart C, Foubert-Samier A, Helmer C, Catheline G, Samieri C. Association of a MIND diet with brain structure and the risk of dementia in a French older population. (en préparation, soumis aux co-auteurs)

1 **TITLE PAGE**

2

3 **Title: Association of a MIND diet with brain structure and the risk of dementia in a**
4 **French older population**

5

6 **Authors:**

7 Aline Thomas, MPH¹; Sophie Lefèvre-Arbogast, PhD¹; Catherine Féart, PhD¹; Alexandra
8 Foubert-Samier, MD, PhD^{1,2}; Catherine Helmer, MD, PhD¹; Gwénaëlle Catheline, PhD³;
9 Cécilia Samieri, PhD¹

10

11 ¹ Univ. Bordeaux, Inserm, BPH, U1219, F-33000 Bordeaux, France

12 ² Institut des Maladies Neurodégénératives, Bordeaux Univ. Hospital, F-33000 Bordeaux,
13 France

14 ³ INCIA, EPHE, Université PSL, Univ. Bordeaux, CNRS, F-33000 Bordeaux, France

15

16 **Corresponding author:** Aline Thomas, Inserm U1219, Isped, Univ. Bordeaux, CS 61292,
17 146 rue Léo-Saignat, F-33076 Bordeaux cedex, France

18 Phone: + (33) 05 57 57 12 99 Fax: + (33) 05 57 57 14 86

19 e-mail: aline.thomas.1@u-bordeaux.fr

20

21 **Word count manuscript text:**

22 **KEY POINTS**

23

24 **Question:** Is the brain-healthy MIND diet, which encourages to consume vegetables, berries,
25 nuts, whole grains, olive oil, fish, beans, poultry and wine in moderation, associated with
26 lower long-term risk of dementia in a French older population?

27 **Findings:** In 1,412 participants from a population-based cohort, higher adherence to a MIND
28 diet was significantly associated with a lower risk of dementia and of Alzheimer disease. A
29 neuroimaging sub-study identified associations with preserved white matter microstructure in
30 the splenium of corpus callosum.

31 **Meaning:** This study provides further evidence and mechanistic insights for a role of the
32 MIND diet for the prevention of dementia.

33 **ABSTRACT**

34 **Importance:** Adherence to the MIND diet, which combines higher consumption of
35 vegetables, berries, nuts, whole grains, olive oil, fish, beans and poultry, is a promising
36 strategy to prevent dementia. However, evidence in populations with non-US food culture,
37 especially from Europe, is lacking.

38 **Objective:** To evaluate the association of a MIND diet score adapted to French dietary habits
39 with long-term incident dementia; and secondarily investigate the relationship with gray
40 matter volumes and white matter microstructure.

41 **Design:** The Three-City Bordeaux cohort, with a follow-up from June 2001 to February 2018

42 **Setting:** Population-based cohort of older adults (≥ 65 years)

43 **Participants:** Dementia-free participants at dietary assessment who underwent repeated in-
44 person neuropsychological testing and systematic detection of incident dementia (up to 7
45 visits). A subset of the cohort was included in an ancillary MRI study in 2010-2011.

46 **Exposure:** A MIND diet score (range, 0-15), computed from a 148-item Food Frequency
47 Questionnaire and a 24-hour recall administered at home in 2001-2002.

48 **Main outcomes and measures:** Incident dementia and its subtypes adjudicated by an expert
49 committee; gray matter volumes and white matter microstructure assessed by 3D-T1 MRI and
50 diffusion-MRI.

51 **Results:** Among 1,412 participants (mean age, 75.8 [SD, 4.8]; 63% women), followed for a
52 median of 9.7 years (maximum 16.3 years), 356 (25.2%) developed incident dementia. In
53 multivariable models, a higher MIND diet score was associated with lower risks of dementia
54 (HR=0.89 for each 1-point increase of score; 95% CI, 0.83-0.95) and Alzheimer disease
55 (HR=0.88; 95% CI, 0.81-0.96). In Tract-Based Spatial Statistics analysis of the 175
56 participants included in the MRI sub-study, a higher MIND diet score was associated with

57 lower diffusivity values in the splenium of the corpus callosum ($P < .05$ after Family-Wise
58 Error-correction). In contrast, there was no significant association of the MIND diet score
59 with gray matter volumes in Voxel-Based Morphometry analysis.

60 **Conclusion and relevance:** In this large cohort of French older adults, higher adherence to
61 the MIND diet was associated with a lower risk of dementia and Alzheimer disease and with
62 preserved white matter microstructure. These results provide further evidence for a role of the
63 MIND diet in the prevention of dementia.

64 INTRODUCTION

65

66 There is increasing evidence for a role of healthy diets to lower the risk of dementia.
67 Combining advantages from the traditional Mediterranean diet and the Dietary Approaches to
68 Stop Hypertension (DASH), the hybrid Mediterranean-DASH Intervention for
69 Neurodegenerative Delay (MIND) diet has been specifically designed for the prevention of
70 Alzheimer disease (AD) and dementia.¹ The MIND diet emphasizes neuroprotective foods
71 such as fish,^{2,3} green leafy vegetables⁴⁻⁶ and berries,^{7,8} which provide nutrients with specific
72 neurobiological targets (long-chain omega-3 fatty acids, folate and anthocyanins,
73 respectively).^{9,10} In the Rush Memory and Aging Project (MAP), the MIND diet was
74 associated with a lower risk of AD¹ and lower cognitive decline.¹¹ Since these seminal
75 studies, beneficial associations have been reported in the literature but most subsequent
76 research has been cross-sectional¹²⁻¹⁴ or with limited follow-up duration¹⁵⁻²¹ (with a notable
77 exception in Australia).²² Moreover, studies have been mostly conducted in populations with
78 North-American food culture (from the US and Australia) and prospective studies in
79 European populations are lacking. Evaluation of lifestyle-based preventive strategies across
80 different cultures is a critical step toward implementation of efficient prevention.

81

82 In this study, we took advantage of a large population-based cohort of French older adults, the
83 Three-City (3C) study, to evaluate the association of a MIND diet score adapted to French
84 dietary habits with incident dementia over up to 16 years of follow-up. Moreover, in a
85 structural neuroimaging sub-study assessed an average 9 years after ascertainment of diet, we
86 interrogated potential mechanisms through investigation of gray matter (GM) volumes and
87 white matter (WM) microstructure.

88 **METHODS**

89

90 **Study population**

91 The 3C Bordeaux study is an ongoing prospective cohort of 2,104 non-institutionalized
92 community dwellers aged 65 years or older selected from the electoral rolls of Bordeaux
93 (France) in 1999-2000.²³ At baseline, data collected at home by a trained psychologist
94 included sociodemographic, lifestyle and medical information, anthropometric and blood
95 pressure measurements, and cognitive evaluation through a battery of neurocognitive tests.
96 Seven follow-up visits were performed every 2 to 3 years, with face-to-face interviews,
97 including a repeated evaluation of cognitive performances and ascertainment of incident
98 dementia cases until year 2018.

99 In 2001-2002, a nutritional survey was performed by trained dieticians during a home-
100 interview, including a food frequency questionnaire (FFQ) and a 24-hour recall.²⁴ In 2010-
101 2011, an ancillary neuroimaging study was conducted, with a 3D-T1 and a diffusion tensor
102 imaging (DTI) sequences for investigation of GM and WM microstructure, respectively.
103 Among the 1,811 participants from the nutritional survey (94% of those included at baseline
104 and still alive), 1,706 had no missing dietary data and 1,584 completed the screening
105 procedure for the diagnosis of dementia (**eFigure 1**). We excluded 70 individuals with
106 prevalent dementia at the time of dietary assessment and 102 who were not followed for
107 dementia in subsequent visits, leaving 1,412 participants for the main analysis. Among them,
108 203 were part of the ancillary brain imaging study. After excluding 28 individuals with brain
109 tumors or major cerebrovascular pathologies at MRI, 175 participants were included in the
110 secondary analysis of brain structure.

111 The protocol of the 3C study was approved by the Consultative Committee for the Protection
112 of Persons participating in Biomedical Research at Kremlin-Bicêtre University Hospital
113 (Paris, France), and all participants provided written informed consent.

114

115 **Dietary assessment and the MIND diet score**

116 In the FFQ, the frequency of consumption of 148 foods and beverages was recorded in 11
117 classes and converted into a number of eating occasions per week, as previously described.²⁵

118 In the 24h-recall, participants were invited to report all meals and beverages consumed the
119 day prior the interview along with quantities of intake using a manual of portion size
120 photographs.²⁴ Questionnaires were validated in an independent 3C subsample, and
121 significant correlations were observed between number of weekly eating occasions obtained
122 from the FFQ and the corresponding nutrient intakes (in grams per day) obtained from the
123 24h-recall.^{24,26}

124 The MIND diet score for brain health is a 15-item score combining the consumptions of 10
125 healthy food groups (green leafy vegetables, other vegetables, nuts, berries, beans, whole
126 grains, fish, poultry, olive oil and wine [moderate]) and 5 unhealthy food groups (red meats,
127 butter and margarine, cheese, pastries and sweets, fried/fast food).¹¹ For each component, a
128 score of 0, 0.5 or 1 is given according to the frequency of consumption. For olive oil, 1 point
129 is given for olive oil as the primary source of fat, and 0 otherwise. The total MIND diet score
130 is computed by summing the 15 component sub-scores (score range, 0-15).

131 Because of meaningful differences in US and French dietary habits (e.g., average fish intake
132 was higher in the 3C cohort than in the Rush MAP),^{1,2} the use of the original MIND diet
133 scoring system (developed in the US) in our French cohort would lead to very small
134 categories for some components. Thresholds for component's sub-scoring were therefore
135 adapted to French dietary habits and guidelines (4th French National Health & Nutrition

136 Program), when applicable.^{27,28} Food intakes were estimated from the FFQ, whenever
137 possible. Four items (green leafy vegetables, whole grains, nuts, berries), not assessed in the
138 FFQ, were ascertained through the 24h-recall. For green leafy, thresholds were set according
139 to tertiles of daily consumption. For whole grain and nuts, which were not frequently
140 consumed, a binary threshold was used (0 versus >0 g/day).²⁷ Berry consumption is much
141 lower in France than in North-America and very few consumers were reported in our 24h-
142 recall. Since berries were originally included in the MIND diet due to their high content in
143 polyphenols, we replaced berry intake by total polyphenol intake (estimated as detailed in a
144 previous publication⁸), which was subsequently thresholded at the tertiles of daily
145 consumption for component scoring (**Table 1 and eTable 1**).

146

147 **Diagnosis of dementia**

148 Incident dementia cases were ascertained through a three-step procedure. First, at each
149 follow-up visit, neuropsychological performances were ascertained by a psychologist during
150 home interviews. In a second step, participants with suspected dementia based on
151 neuropsychological testing were examined by a neurologist to establish clinical diagnosis. In a
152 third step, an independent committee of neurologists reviewed all potential cases of dementia
153 to validate diagnosis and etiology according to criteria of the Diagnostic and Statistical
154 Manual of Mental Disorders, fourth edition.²⁹ Probable and possible AD cases were classified
155 using the National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-
156 Alzheimer's Disease and Related Disorders Association criteria.³⁰ Incident cases were
157 adjudicated from June 2001 (first visit, 2001-2002) until February 2018 (seventh follow-up,
158 2017-2018).

159

160 **Assessment of brain structure**

161 MRI examination was performed on a 3-T Achieva scanner (Philips Medical System, the
162 Netherlands). Details on the acquisition of the T1-weighted sequences and diffusion-weighted
163 images are available in the **eMethods**.

164 Brain volumes (GM, WM, and cerebrospinal fluid) were assessed using Voxel-Based
165 Morphometry (VBM)^{31,32} procedure implemented in SPM12 software (Statistical Parametric
166 Mapping release 12).³³ WM microstructure integrity was assessed through DTI parameters: (i)
167 fractional anisotropy, which represents the degree of directionality of water diffusivity along
168 WM fibers; (ii) axial and radial diffusivities, which quantify the diffusion of water molecules
169 along the principal and perpendicular direction of fibers, respectively; and (iii) mean
170 diffusivity, a global measure of water diffusion. Higher directionality (i.e., higher fractional
171 anisotropy value) and lower magnitude of diffusion (i.e., lower axial, radial and mean
172 diffusivities) generally indicate preserved architecture of WM fiber tracts.³⁴ Diffusion-
173 weighted images were processed using Tract-Based Spatial Statistics (TBSS) pipeline³⁵
174 within FMRIB Software Library (FSL). Details on MRI processing are provided in the
175 **eMethods**.

176

177 **Covariates**

178 Covariates were collected during the inclusion interview (an average 1.9 years before dietary
179 assessment), except age, body mass index (BMI, in kg/m²), total energy intake (in kcal/day)
180 and high depressive symptoms (Center of Epidemiologic Studies-Depression scale³⁶ score
181 ≥ 17 for men and ≥ 23 for women, or being too depressed to answer)³⁷ that were ascertained at
182 the time of the dietary survey. Sociodemographic and lifestyle information included sex,
183 educational level, tobacco consumption (number of packs-year) and engagement in regular
184 physical activity (defined as practicing sports or intensive leisure activity [e.g., hiking or
185 swimming] ≥ 1 hour/week and/or engaging in more moderate activity [e.g., walking or

186 household] ≥ 1 hour/day). Apolipoprotein E (*APOE*) $\epsilon 4$ genotype was considered
187 dichotomously (carrying at least one $\epsilon 4$ allele versus no $\epsilon 4$ allele). Vascular risk factors
188 included history of cardiovascular or cerebrovascular disease, hypertension (blood pressure
189 $\geq 140/90$ mmHg, or treated), hypercholesterolemia (plasma total cholesterol ≥ 6.2 mmol/L, or
190 treated) and diabetes (fasting blood glucose ≥ 7.0 mmol/L, or treated).

191

192 **Statistical analyses**

193 *Association of MIND diet with dementia risk*

194 Associations of the MIND diet score with the risk of all-cause dementia and AD were
195 estimated using multivariable-adjusted Cox proportional hazards models with age as a time
196 scale and delayed entry. Baseline characteristics and incidence rates of dementia and AD were
197 described across tertiles of MIND diet score. Hazard Ratios (HR) for dementia and AD were
198 estimated for each 1-point increase in MIND diet score.

199 The proportional hazards assumption was investigated with Schoenfeld residuals and the log-
200 linearity hypothesis was assessed using restricted cubic splines.³⁸ Statistical analyses were
201 performed using SAS v9.4 (SAS Institute Inc), and R version 3.6.1 (R Foundation). Two-
202 sided *P*-values were used with $\alpha=0.05$ threshold for statistical significance. Missing data for
203 covariates were imputed by multiple imputations (using chained equations with fully
204 conditional specification method; $M=5$ imputations).

205 The interactions of MIND diet score with sex and *APOE* $\epsilon 4$ status on dementia risk were
206 examined.

207 Moreover, we conducted several sensitivity analyses. First, we excluded participants with
208 cognitive impairment at dietary assessment (Mini-Mental State Examination < 26) to address
209 the possibility of reverse causality. Second, we investigated the association of the MIND diet
210 score with mortality risk to evaluate the possibility of competing risk by death in interval-

211 censored time-to-event analyses. Third, we evaluated the impact of imputing missing data by
212 running a complete cases analysis.

213

214 *Association of MIND diet with brain structure*

215 We examined the relation of MIND diet with both brain volumes and WM microstructure
216 (from DTI) using voxel-based statistics. For GM and WM volumes, we used SPM12 voxel-
217 based linear regressions, with significant threshold cluster of 100 voxels. For DTI parameters,
218 we employed FSL linear regressions,³⁹ with statistical inference based on permutation-based
219 statistics with 5000 permutations and a threshold-free cluster enhancement.⁴⁰ Analyses were
220 adjusted for the full set of covariates as included in the analysis of dementia risk, and models
221 controlled for multiple comparisons with family-wise error (FWE) correction at a statistical
222 thresholds of $P < 0.05$. The Automated Anatomical Labeling³⁴ was used to label GM clusters
223 associated with the MIND diet score, and the Johns Hopkins University atlas⁴² was used for
224 WM tracts identification.

225 **RESULTS**

226

227 The 1,412 participants included in the study were 75.8 (SD, 4.8) years-old on average, at the
228 time of dietary assessment, and 63% were women (**Table 2**). The mean MIND diet score was
229 7.2 (SD, 1.5; range, 2.5 to 12) points. Participants with higher MIND diet score were younger,
230 had lower BMI, and slightly lower tobacco consumption; they tended to practice more
231 physical activity, to be less often diabetics, and to report less depressive symptoms. No
232 differences were observed for sex, educational level, *APOE* ε4 status, hypertension,
233 hypercholesterolemia or history of cardiovascular diseases.

234

235 **MIND diet and risk of dementia**

236 Over a median follow-up of 9.7 years (range, 0.9 to 16.3), 356 participants were diagnosed
237 with dementia, including 240 participants with AD. The incidence of both dementia and AD
238 decreased with increasing MIND diet score (**Table 3**). Compared to the incidence rate for
239 dementia of 3.00 (95% CI, 2.28; 3.18) per 100 person-years among participants in the lowest
240 tertile of MIND diet score, an absolute difference of -0.84 (-1.20; -0.48) was found for those
241 in the highest tertile. For AD, the incidence rate was 2.02 (1.61; 2.42) per 100 person-years
242 among those in the lowest tertile of score, and the absolute rate difference was -0.62 (-0.91; -
243 0.32) for those in the highest tertile.

244 In multivariable analyses, each 1-point increase of the MIND diet score was associated with a
245 lower risk of both all-cause dementia (HR=0.90; 95% CI, 0.83-0.96) and AD (HR=0.89; 0.81-
246 0.97) (**Figure 1**). These associations were not modified by *APOE* ε4 status or sex ($P \geq .32$ for
247 interaction terms). When studying the MIND diet score into tertiles, compared to participants
248 in the lowest tertile of score, the HR for dementia was 0.73 (0.55-0.97) in the highest tertile

249 and 0.93 (0.73-1.17) in the middle tertile (for AD, HR=0.70 [0.49-1.00] and 0.96 [0.72-1.27]
250 in the highest and middle tertiles, respectively, compared to the lowest tertile).
251 In sensitivity analyses, results were virtually unchanged when excluding the 243 individuals
252 with cognitive impairment (**eTable 2**). Participants with missing data for covariates were
253 slightly older, had lower MIND diet scores and were more often diagnosed with dementia
254 (**eTable 3**); however, running complete case analyses (n=1,033) did not change the results
255 (**eTable 2**). There was no significant association of the MIND diet score with mortality risk
256 ($P=0.08$).

257

258 **MIND diet and brain structure**

259 MRI examination was performed an average 8.9 (SD, 0.2) years after dietary assessment for a
260 subset of 175 participants (see **eTable 3** for baseline characteristics). In voxel-based
261 multivariable-adjusted linear regressions, the MIND diet score (continuous) was positively
262 correlated with GM volumes in the left temporal superior pole and left anterior cingulate
263 cortex. However, these associations did not survive FWE correction (corrected- $P>0.05$ but
264 <0.10 ; **Figure 2**). No association was found between the MIND diet score and WM volumes
265 in any brain area. In TBSS analyses of WM microstructure, a higher MIND diet score
266 (continuous) was associated with lower mean and radial diffusivities in the splenium of the
267 corpus callosum, after adjusting for the full set of potential confounders and controlling for
268 multiple comparisons (**Figure 2**). There was no association of the MIND diet score with WM
269 volumes in any brain area and fractional anisotropy in any WM bundle.

270 **DISCUSSION**

271

272 In this large cohort of older adults, a greater adherence to the MIND diet was associated with
273 lower risk of all-cause dementia and AD in the following 16 years. Each increase of 1-point in
274 MIND diet score was associated with a risk decreased by approximately 10%. Compared to
275 participants in the lowest tertile of score, those in highest tertile had an approximately 30%
276 lower risk of both dementia and AD. When investigating the relationship of the MIND diet
277 with brain structure at MRI approximately 9 years after the dietary survey, a higher MIND
278 diet score was significantly associated with a preserved WM microstructure, as reflected by
279 lower diffusivity values in the splenium of the corpus callosum. The myelin fibers from
280 corpus callosum connect the two hemispheres of the brain, and its posterior part, the
281 splenium, connects occipital, parietal and inferior to medial temporal cortices. Atrophy and
282 altered WM microstructural integrity of the corpus callosum, reflecting loss of intra-cortical
283 projecting neurons primarily in the splenium part, have been reported in AD as a potential
284 marker of neocortical neurodegeneration associated with memory impairment.⁴³⁻⁴⁵ We also
285 observed an association of the MIND diet with larger brain volumes in left temporal superior
286 pole and left anterior cingulate cortex, although this relationship with volumes was not robust
287 to FWE correction for multiple testing.

288

289 Our findings in a large population of older adults from the south-west of France support a role
290 of the MIND diet for the prevention of brain aging and dementia already suggested in
291 populations with North-American culture and diet. For example, among 923 participants of
292 the Rush MAP in Chicago (USA), the highest tertile of MIND diet scores were associated
293 with 53% reduction in the 5-year risk of AD.¹ Another study from Australia including 1,220
294 participants with a 12-year follow-up yield similar results for the risk of mild cognitive

295 impairment and dementia combined.²² Moreover, studies on cognition, including 3 European
296 cohorts (Sweden, France, Spain), reported associations of the MIND diet score with slower
297 decline for specific domains and/or global cognition, with follow-up ranging from 0 to 10
298 years.^{11-17,19,20} The single French study to date found that a higher MIND diet score was
299 associated with lower 6-year risk of subjective memory complaints only among participants
300 older than 70 years.¹⁷

301

302 In accordance with our findings, when investigating potential mechanisms through
303 neuroimaging, the Framingham Heart Study (n=1,904) found no association between the
304 MIND diet and hippocampal or lateral ventricular volumes, WM hyperintensities or silent
305 brain infarcts; although a higher score was related to larger total brain volume.²¹ However,
306 WM microstructure was not investigated in this study. More studies have related the
307 Mediterranean diet with brain structure, with mixed findings overall. Some studies identified
308 associations of greater adherence to Mediterranean diet with larger total or regional GM
309 volumes^{46,47} and cortical thickness,⁴⁸⁻⁵⁰ while others did not.⁵¹⁻⁵⁵ Studies on WM
310 microstructure have been more limited. Consistently with the present results, we previously
311 found in 3C Bordeaux (n=161) higher adherence to the Mediterranean diet associated with
312 preserved WM microstructure, but no association with GM volumes.⁵⁵ Similar results were
313 observed in another small study (n=76) which found an association of the Mediterranean diet
314 with preserved WM microstructure within the corpus callosum, superior longitudinal
315 fasciculus and corona radiate.⁵⁶ In contrast, in the Lothian Birth Cohort 1936 (n=358), a
316 Principal Component Analysis-derived Mediterranean-style pattern was not associated with
317 brain volumes or with WM microstructure in any of the WM tracts; although an inverse
318 association was reported between a processed dietary pattern and greater fractional anisotropy
319 in the splenium of corpus callosum (yet not robust to false-discovery rate correction).⁶

320

321 The MIND diet score was specifically designed to encompass brain-healthy diet components
322 with well-documented neuroprotective properties. The beneficial effect of fish intake on brain
323 aging, largely attributed to the anti-inflammatory and vasoprotective properties of long-chain
324 omega-3 polyunsaturated fatty acids, has been reported in numerous observational
325 studies.^{2,3,9,57,58} Polyphenols found in fruits and vegetables and specific species such as
326 anthocyanidins provided by berries may lower the risk of dementia through promotion of
327 normal functioning and plasticity of the brain as well as anti-amyloid properties.^{7,8} Green
328 leafy vegetables, rich in antioxidants such as carotenoids^{59,60} and vitamin E⁶¹ and important
329 providers of dietary folates, have also been associated with greater brain health.⁴⁻⁶ Nuts
330 contain numerous nutrients such as fatty acids, phenolic compounds, vitamins E and B,
331 sphingolipids or choline (a precursor of sphingomyelin), which can lower the risk of dementia
332 through several pathways including: amyloidogenesis, oxidative stress, cholinergic or
333 inflammatory pathways.⁶² There is clear interest to study the additive and potentially synergic
334 effect of these food components by combining them in a recommended diet pattern easily
335 implementable in all cultures, such as the MIND diet.

336

337 **Strengths and limitations**

338 The strengths of our large population-based study include a long follow-up of 16 years for
339 dementia, and a clinical diagnosis based on in-home cognitive testing with adjudication by an
340 expert committee. For analyses of brain structure, dietary assessment was performed an
341 average 9 years before high resolution multimodal 3-T MRI, which limits the possibility of
342 reverse causation.

343 One limitation of our study is the estimation of diet exposure with the use of a single dietary
344 assessment (for components not available in the FFQ), which might have caused

345 misclassification in the evaluation of exposure. However, for foods ascertained with both the
346 24h-recall and the FFQ, we found reasonable correlations between average intakes estimated
347 by both surveys.^{24,26} We also had to accommodate some components and thresholds of the
348 initial score to average intakes in our study population, which may limit external validity of
349 our findings. At the same time, developing a MIND diet score adapted to French dietary
350 habits was necessary for both methodological and practical reasons from a public health
351 perspective. As another limitation, the secondary analysis was focused on brain structure, yet
352 other endophenotypes such as vascular lesions or amyloid- β deposition may also be candidate
353 markers of interest that were not available in the study sample. Finally, although analyses
354 were controlled for a large set of potential confounders, as in any observational study, residual
355 confounding may still persist.

356

357 **CONCLUSION**

358 In this large population-based cohort of older French adults, greater adherence to the MIND
359 diet was associated with lower risk of dementia and AD, with suggestion of preservation of
360 the splenium of the corpus callosum, a structure which is altered in AD as a consequence of
361 neocortical neurodegeneration. These results provide further evidence for a role of brain-
362 healthy diets such as the MIND to promote healthy brain aging and prevent dementia.⁶³

363 **REFERENCES**

- 364 1. Morris MC, Tangney CC, Wang Y, Sacks FM, Bennett DA, Aggarwal NT. MIND Diet Associated with
 365 Reduced Incidence of Alzheimer’s Disease. *Alzheimers Dement.* 2015;11(9):1007-1014.
 366 doi:10.1016/j.jalz.2014.11.009
- 367 2. Samieri C, Morris M-C, Bennett DA, et al. Fish Intake, Genetic Predisposition to Alzheimer Disease,
 368 and Decline in Global Cognition and Memory in 5 Cohorts of Older Persons. *Am J Epidemiol.*
 369 2018;187(5):933-940. doi:10.1093/aje/kwx330
- 370 3. Bakre AT, Chen R, Khutan R, et al. Association between fish consumption and risk of dementia: a new
 371 study from China and a systematic literature review and meta-analysis. *Public Health Nutr.*
 372 2018;21(10):1921-1932. doi:10.1017/S136898001800037X
- 373 4. Kang JH, Ascherio A, Grodstein F. Fruit and vegetable consumption and cognitive decline in aging
 374 women. *Annals of Neurology.* 2005;57(5):713-720. doi:https://doi.org/10.1002/ana.20476
- 375 5. Morris MC, Evans DA, Tangney CC, Bienias JL, Wilson RS. Associations of vegetable and fruit
 376 consumption with age-related cognitive change. *Neurology.* 2006;67(8):1370-1376.
 377 doi:10.1212/01.wnl.0000240224.38978.d8
- 378 6. Corley J, Cox SR, Taylor AM, et al. Dietary patterns, cognitive function, and structural neuroimaging
 379 measures of brain aging. *Exp Gerontol.* 2020;142:111117. doi:10.1016/j.exger.2020.111117
- 380 7. Devore EE, Kang JH, Breteler MMB, Grodstein F. Dietary intakes of berries and flavonoids in relation
 381 to cognitive decline. *Annals of Neurology.* 2012;72(1):135-143. doi:https://doi.org/10.1002/ana.23594
- 382 8. Lefèvre-Arbogast S, Gaudout D, Bensalem J, et al. Pattern of polyphenol intake and the long-term risk
 383 of dementia in older persons. *Neurology.* 2018;90(22):e1979-e1988.
 384 doi:10.1212/WNL.0000000000005607
- 385 9. Cunnane SC, Plourde M, Pifferi F, Bégin M, Féart C, Barberger-Gateau P. Fish, docosahexaenoic acid
 386 and Alzheimer’s disease. *Prog Lipid Res.* 2009;48(5):239-256. doi:10.1016/j.plipres.2009.04.001
- 387 10. Vauzour D. Polyphenols and brain health. *OCL.* 2017;24(2):A202. doi:10.1051/ocl/2017008
- 388 11. Morris MC, Tangney CC, Wang Y, et al. MIND diet slows cognitive decline with aging. *Alzheimers*
 389 *Dement.* 2015;11(9):1015-1022. doi:10.1016/j.jalz.2015.04.011
- 390 12. McEvoy CT, Guyer H, Langa KM, Yaffe K. Neuroprotective Diets Are Associated with Better
 391 Cognitive Function: The Health and Retirement Study. *J Am Geriatr Soc.* 2017;65(8):1857-1862.
 392 doi:10.1111/jgs.14922
- 393 13. Calil SRB, Brucki SMD, Nitrini R, Yassuda MS. Adherence to the Mediterranean and MIND diets is
 394 associated with better cognition in healthy seniors but not in MCI or AD. *Clin Nutr ESPEN.*
 395 2018;28:201-207. doi:10.1016/j.clnesp.2018.08.001
- 396 14. Wesselman LMP, van Lent DM, Schröder A, et al. Dietary patterns are related to cognitive functioning
 397 in elderly enriched with individuals at increased risk for Alzheimer’s disease. *Eur J Nutr.* Published
 398 online May 29, 2020. doi:10.1007/s00394-020-02257-6
- 399 15. Shakersain B, Rizzuto D, Larsson SC, Faxén-Irving G, Fratiglioni L, Xu W-L. The Nordic Prudent Diet
 400 Reduces Risk of Cognitive Decline in the Swedish Older Adults: A Population-Based Cohort Study.
 401 *Nutrients.* 2018;10(2). doi:10.3390/nu10020229
- 402 16. Berendsen AM, Kang JH, Feskens EJM, de Groot CPGM, Grodstein F, van de Rest O. Association of
 403 Long-Term Adherence to the MIND Diet with Cognitive Function and Cognitive Decline in American
 404 Women. *J Nutr Health Aging.* 2018;22(2):222-229. doi:10.1007/s12603-017-0909-0
- 405 17. Adjibade M, Assmann KE, Julia C, Galan P, Hercberg S, Kesse-Guyot E. Prospective association
 406 between adherence to the MIND diet and subjective memory complaints in the French NutriNet-Santé
 407 cohort. *J Neurol.* 2019;266(4):942-952. doi:10.1007/s00415-019-09218-y
- 408 18. Cherian L, Wang Y, Fakuda K, Leurgans S, Aggarwal N, Morris M. Mediterranean-Dash Intervention
 409 for Neurodegenerative Delay (MIND) Diet Slows Cognitive Decline After Stroke. *J Prev Alzheimers*
 410 *Dis.* 2019;6(4):267-273. doi:10.14283/jpad.2019.28
- 411 19. Munoz-Garcia MI, Toledo E, Razquin C, et al. “A priori” Dietary Patterns and Cognitive Function in
 412 the SUN Project. *Neuroepidemiology.* 2020;54(1):45-57. doi:10.1159/000502608
- 413 20. Mueller KD, Norton D, Kosciak RL, et al. Self-reported health behaviors and longitudinal cognitive
 414 performance in late middle age: Results from the Wisconsin Registry for Alzheimer’s Prevention. *PLoS*
 415 *One.* 2020;15(4):e0221985. doi:10.1371/journal.pone.0221985
- 416 21. Melo van Lent D, O’Donnell A, Beiser AS, et al. Mind Diet Adherence and Cognitive Performance in
 417 the Framingham Heart Study. *J Alzheimers Dis.* Published online June 1, 2021. doi:10.3233/JAD-
 418 201238

- 419 22. Hosking DE, Eramudugolla R, Cherbuin N, Anstey KJ. MIND not Mediterranean diet related to 12-
420 year incidence of cognitive impairment in an Australian longitudinal cohort study. *Alzheimers Dement.*
421 2019;15(4):581-589. doi:10.1016/j.jalz.2018.12.011
- 422 23. 3C Study Group. Vascular factors and risk of dementia: design of the Three-City Study and baseline
423 characteristics of the study population. *Neuroepidemiology.* 2003;22(6):316-325.
- 424 24. Féart C, Jutand MA, Larrieu S, et al. Energy, macronutrient and fatty acid intake of French elderly
425 community dwellers and association with socio-demographic characteristics: data from the Bordeaux
426 sample of the Three-City Study. *Br J Nutr.* 2007;98(5):1046-1057. doi:10.1017/S0007114507756520
- 427 25. Samieri C, Jutand M-A, Féart C, Capuron L, Letenneur L, Barberger-Gateau P. Dietary Patterns
428 Derived by Hybrid Clustering Method in Older People: Association with Cognition, Mood, and Self-
429 Rated Health. *Journal of the American Dietetic Association.* 2008;108(9):1461-1471.
430 doi:10.1016/j.jada.2008.06.437
- 431 26. Simermann J, Barberger-Gateau P, Berr C. Validation d'un questionnaire de fréquence de
432 consommation alimentaire dans une population âgée [Validation of a Food Frequency Questionnaire in
433 older population]. *25th Annual Congress of SFNEP: Clinical Nutrition and Metabolism.*
434 2007;21(Supplement 2):69-70. doi:10.1016/S0985-0562(07)78850-7
- 435 27. *Programme National Nutrition Santé 2019-2023.* Ministère des solidarités et de la santé; 2019:94.
436 Accessed February 2, 2021. https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/pnns4_2019-2023.pdf
- 437 28. Kesse-Guyot E, Amieva H, Castetbon K, et al. Adherence to nutritional recommendations and
438 subsequent cognitive performance: findings from the prospective Supplementation with Antioxidant
439 Vitamins and Minerals 2 (SU.VI.MAX 2) study. *Am J Clin Nutr.* 2011;93(1):200-210.
440 doi:10.3945/ajcn.2010.29761
- 441 29. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-V.* 5th
442 edition. American Psychiatric Association; 2013.
- 443 30. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of
444 Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of
445 Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology.* 1984;34(7):939-944.
446 doi:10.1212/wnl.34.7.939
- 447 31. Ashburner J, Friston KJ. Voxel-based morphometry--the methods. *Neuroimage.* 2000;11(6 Pt 1):805-
448 821. doi:10.1006/nimg.2000.0582
- 449 32. Good CD, Johnsrude IS, Ashburner J, Henson RN, Friston KJ, Frackowiak RS. A voxel-based
450 morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *Neuroimage.* 2001;14(1 Pt 1):21-36.
451 doi:10.1006/nimg.2001.0786
- 452 33. The FIL Methods Group. *SPM12 Manual.* Accessed February 2, 2021.
453 <https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/doc/manual.pdf>
- 454 34. Sullivan EV, Pfefferbaum A. Diffusion tensor imaging and aging. *Neurosci Biobehav Rev.*
455 2006;30(6):749-761. doi:10.1016/j.neubiorev.2006.06.002
- 456 35. Smith SM, Jenkinson M, Johansen-Berg H, et al. Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of
457 multi-subject diffusion data. *Neuroimage.* 2006;31(4):1487-1505.
458 doi:10.1016/j.neuroimage.2006.02.024
- 459 36. Radloff LS. The CES-D Scale: A Self-Report Depression Scale for Research in the General Population.
460 *Appl Psychol Meas.* 1977;1(3):385-401. doi:10.1177/014662167700100306
- 461 37. Fuhrer R, Rouillon F. La version française de l'échelle CES-D (Center for Epidemiologic Studies-
462 Depression Scale) : description et traduction de l'échelle d'autoévaluation. *Psychiatr Psychobiol.*
463 1989;3(4):163-166.
- 464 38. Desquilbet L, Mariotti F. Dose-response analyses using restricted cubic spline functions in public health
465 research. *Stat Med.* 2010;29(9):1037-1057. doi:10.1002/sim.3841
- 466 39. Kantarci K, Senjem ML, Avula R, et al. Diffusion tensor imaging and cognitive function in older adults
467 with no dementia. *Neurology.* 2011;77(1):26-34. doi:10.1212/WNL.0b013e31822313dc
- 468 40. Smith SM, Nichols TE. Threshold-free cluster enhancement: addressing problems of smoothing,
469 threshold dependence and localisation in cluster inference. *Neuroimage.* 2009;44(1):83-98.
470 doi:10.1016/j.neuroimage.2008.03.061
- 471 41. Rolls ET, Huang C-C, Lin C-P, Feng J, Joliot M. Automated anatomical labelling atlas 3. *Neuroimage.*
472 2020;206:116189. doi:10.1016/j.neuroimage.2019.116189
- 473 42. Mori S, Oishi K, Jiang H, et al. Stereotaxic white matter atlas based on diffusion tensor imaging in an
474 ICBM template. *Neuroimage.* 2008;40(2):570-582. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.12.035

- 475 43. Rose SE, Chen F, Chalk JB, et al. Loss of connectivity in Alzheimer's disease: an evaluation of white
476 matter tract integrity with colour coded MR diffusion tensor imaging. *Journal of Neurology,*
477 *Neurosurgery & Psychiatry.* 2000;69(4):528-530. doi:10.1136/jnnp.69.4.528
- 478 44. Zhang Y, Schuff N, Jahng G-H, et al. Diffusion tensor imaging of cingulum fibers in mild cognitive
479 impairment and Alzheimer disease. *Neurology.* 2007;68(1):13-19.
480 doi:10.1212/01.wnl.0000250326.77323.01
- 481 45. Teipel SJ, Bayer W, Alexander GE, et al. Progression of Corpus Callosum Atrophy in Alzheimer
482 Disease. *Archives of Neurology.* 2002;59(2):243-248. doi:10.1001/archneur.59.2.243
- 483 46. Gu Y, Brickman AM, Stern Y, et al. Mediterranean diet and brain structure in a multiethnic elderly
484 cohort. *Neurology.* 2015;85(20):1744-1751. doi:10.1212/WNL.0000000000002121
- 485 47. Karstens AJ, Tussing-Humphreys L, Zhan L, et al. Associations of the Mediterranean diet with
486 cognitive and neuroimaging phenotypes of dementia in healthy older adults. *Am J Clin Nutr.*
487 2019;109(2):361-368. doi:10.1093/ajcn/nqy275
- 488 48. Mosconi L, Murray J, Tsui WH, et al. Mediterranean Diet and Magnetic Resonance Imaging-Assessed
489 Brain Atrophy in Cognitively Normal Individuals at Risk for Alzheimer's Disease. *J Prev Alzheimers*
490 *Dis.* 2014;1(1):23-32.
- 491 49. Mosconi L, Walters M, Sterling J, et al. Lifestyle and vascular risk effects on MRI-based biomarkers of
492 Alzheimer's disease: a cross-sectional study of middle-aged adults from the broader New York City
493 area. *BMJ Open.* 2018;8(3):e019362. doi:10.1136/bmjopen-2017-019362
- 494 50. Staubo SC, Aakre JA, Vemuri P, et al. Mediterranean diet, micronutrients and macronutrients, and MRI
495 measures of cortical thickness. *Alzheimers Dement.* 2017;13(2):168-177.
496 doi:10.1016/j.jalz.2016.06.2359
- 497 51. Titova OE, Ax E, Brooks SJ, et al. Mediterranean diet habits in older individuals: associations with
498 cognitive functioning and brain volumes. *Exp Gerontol.* 2013;48(12):1443-1448.
499 doi:10.1016/j.exger.2013.10.002
- 500 52. Luciano M, Corley J, Cox SR, et al. Mediterranean-type diet and brain structural change from 73 to 76
501 years in a Scottish cohort. *Neurology.* 2017;88(5):449-455. doi:10.1212/WNL.0000000000003559
- 502 53. Berti V, Walters M, Sterling J, et al. Mediterranean diet and 3-year Alzheimer brain biomarker changes
503 in middle-aged adults. *Neurology.* 2018;90(20):e1789-e1798. doi:10.1212/WNL.0000000000005527
- 504 54. Walters MJ, Sterling J, Quinn C, et al. Associations of lifestyle and vascular risk factors with
505 Alzheimer's brain biomarker changes during middle age: a 3-year longitudinal study in the broader New
506 York City area. *BMJ Open.* 2018;8(11). doi:10.1136/bmjopen-2018-023664
- 507 55. Pelletier A, Barul C, Féart C, et al. Mediterranean diet and preserved brain structural connectivity
508 in older subjects. *Alzheimers Dement.* 2015;11(9):1023-1031. doi:10.1016/j.jalz.2015.06.1888
- 509 56. Rodrigues B, Coelho A, Portugal-Nunes C, et al. Higher Adherence to the Mediterranean Diet Is
510 Associated With Preserved White Matter Integrity and Altered Structural Connectivity. *Front Neurosci.*
511 2020;14:786. doi:10.3389/fnins.2020.00786
- 512 57. Thomas A, Baillet M, Proust-Lima C, et al. Blood polyunsaturated omega-3 fatty acids, brain atrophy,
513 cognitive decline, and dementia risk. *Alzheimers Dement.* 2021;17(3):407-416. doi:10.1002/alz.12195
- 514 58. Pu H, Guo Y, Zhang W, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation improves
515 neurologic recovery and attenuates white matter injury after experimental traumatic brain injury. *J*
516 *Cereb Blood Flow Metab.* 2013;33(9):1474-1484. doi:10.1038/jcbfm.2013.108
- 517 59. Feart C, Letenneur L, Helmer C, et al. Plasma Carotenoids Are Inversely Associated With Dementia
518 Risk in an Elderly French Cohort. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2016;71(5):683-688.
519 doi:10.1093/gerona/glv135
- 520 60. Yuan C, Chen H, Wang Y, Schneider JA, Willett WC, Morris MC. Dietary carotenoids related to risk
521 of incident Alzheimer dementia (AD) and brain AD neuropathology: a community-based cohort of
522 older adults. *Am J Clin Nutr.* Published online November 12, 2020. doi:10.1093/ajcn/nqaa303
- 523 61. Lloret A, Esteve D, Monllor P, Cervera-Ferri A, Lloret A. The Effectiveness of Vitamin E Treatment in
524 Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci.* 2019;20(4). doi:10.3390/ijms20040879
- 525 62. Gorji N, Moeini R, Memariani Z. Almond, hazelnut and walnut, three nuts for neuroprotection in
526 Alzheimer's disease: A neuropharmacological review of their bioactive constituents. *Pharmacol Res.*
527 2018;129:115-127. doi:10.1016/j.phrs.2017.12.003
- 528 63. Liu X, Morris MC, Dhana K, et al. Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay
529 (MIND) study: Rationale, design and baseline characteristics of a randomized control trial of the MIND
530 diet on cognitive decline. *Contemp Clin Trials.* 2021;102:106270. doi:10.1016/j.cct.2021.106270

531 **TABLES AND FIGURES**

532

533 **Table 1. Definition of MIND diet components^a and scoring system**

Components	Score		
	0	0.5	1
Whole grains ^b	0 g/day	-	>0 g/day
Nuts ^b	0 g/day	-	>0 g/day
Total polyphenols ^b	≤0.77 g/day	0.77 – 1.21 g/day	>1.21 g/day
Green leafy vegetables ^b	0 g/day	0 – 60 g/day	>60 g/day
Other vegetables	<7 times/week	7 – 14 /week	>14 times/week
Beans	<1 time/month	1 /month – 1 /week	≥2 times/week
Fish	<1 time/week	1 time/week	≥2 times/week
Poultry	< 1 time/week	1 time/week	≥2 times/week
Red meats and products	≥ 7 times/week	4 – 6 /week	≤4 times/week
Cheese	>7 times/week	1 – 7 /week	<1 time/week
Pastries and sweets	≥7 times/week	5 – 6 /week	<5 times/week
Fried and fast food	>2 times/week	1 – 2 /week	<1 time/week
Butter and margarine	>14 times/week	7 – 14 /week	<7 time/week
Olive oil	Not primary added fat	-	Primary added fat
Wine	Never or >10 glasses/week	1 /month – 7 /week	[7 –10] glasses/week

534 ^a MIND diet components were selected according to Morris et al.,¹¹ and thresholds were
535 adapted to French dietary habits and guidelines.²⁷

536 ^b Data derived from the 24-hour recall, with a binary threshold for components not frequently
537 consumed among study participants (whole gains, nuts), or thresholds set according to tertiles
538 of daily intake (green leafy vegetables, polyphenols).

539 **Table 2. Participants' characteristics across tertiles of the MIND diet score, the 3C**
 540 **Bordeaux study, 2001-2002 (N = 1,412)**

	Total population (n = 1,412)	MIND diet score		
		Tertile 1 ≤6.5 (n = 539)	Tertile 2]6.5; 8] (n = 540)	Tertile 3 >8 (n = 333)
Age (y), mean (SD)	75.8 (4.8)	76.3 (5.1)	75.5 (4.8)	75.4 (4.4)
Female, No. (%)	890 (63.0)	348 (64.6)	322 (59.6)	220 (66.1)
Educational level, No. (%) ^a				
None or primary	455 (32.4)	188 (34.9)	156 (29.1)	111 (33.5)
Secondary	387 (27.5)	155 (28.8)	148 (27.6)	84 (25.4)
High school	309 (22.0)	112 (20.8)	127 (23.7)	70 (21.1)
University	254 (18.1)	83 (15.4)	105 (19.6)	66 (19.9)
<i>APOEε4</i> status, No. (%) ^a	231 (18.1)	85 (18.0)	86 (17.4)	60 (19.4)
Regular physical activity, No. (%) ^a	411 (34.9)	141 (32.3)	160 (35.7)	110 (37.4)
Tobacco consumption (pack-years), mean (SD) ^a	8.5 (17.5)	9.2 (17.3)	8.6 (18.5)	7.2 (16.2)
BMI (kg/m ²), mean (SD) ^{a,b}	26.4 (4.2)	26.7 (4.3)	26.3 (4.1)	26.2 (4.0)
Diabetes, No. (%) ^a	155 (12.1)	70 (14.7)	53 (10.6)	32 (10.3)
Hypertension, No. (%) ^a	1071 (75.9)	406 (75.3)	417 (77.4)	248 (74.5)
Hypercholesterolemia, No. (%) ^a	843 (62.9)	310 (62.0)	326 (63.3)	207 (63.7)
History of cardiovascular diseases, No. (%)	418 (29.6)	154 (28.6)	161 (29.8)	103 (30.9)
High depressive symptoms, No. (%)	103 (7.3)	47 (8.7)	36 (6.7)	20 (6.0)
MMSE score (range, 0-30), mean (SD) ^a	27.7 (1.9)	27.5 (2.0)	27.9 (1.7)	27.7 (2.0)
Total energy intake (kcal/d), mean (SD) ^a	1622.1 (503.8)	1634.3 (506.5)	1642.4 (497.0)	1569.0 (508.0)
MIND diet components intake from FFQ (number of eating occasions/week), mean (SD)				
Other vegetables	14.8 (5.6)	12.7 (5.4)	15.6 (5.4)	16.9 (5.0)
Beans	0.6 (0.7)	0.5 (0.6)	0.7 (0.8)	0.7 (0.6)
Fish	2.9 (1.8)	2.4 (1.6)	3.1 (1.7)	3.5 (1.8)
Poultry	1.8 (1.3)	1.4 (1.2)	2.0 (1.3)	2.2 (1.3)
Red meats and products	6.4 (3.5)	7.5 (3.6)	6.4 (3.5)	4.7 (2.7)
Cheese	7.7 (4.6)	8.7 (4.7)	7.6 (4.5)	6.2 (4.0)
Pastries and sweets	4.0 (5.4)	5.6 (5.8)	3.5 (5.2)	2.2 (3.8)
Fried and fast food	0.4 (0.8)	0.6 (1.0)	0.4 (0.7)	0.3 (0.5)
Butter and margarine	5.5 (4.5)	6.4 (4.8)	5.3 (4.3)	4.3 (4.2)
MIND diet components intake from 24-hour recall (g/day), mean (SD)				
Green leafy vegetables	64.9 (105.0)	29.2 (57.4)	75.8 (113.7)	105.0 (129.0)
Whole grains	6.8 (30.1)	2.7 (21.5)	5.0 (27.2)	16.4 (42.4)
Nuts	2.7 (14.2)	1.3 (8.5)	2.2 (11.9)	5.7 (22.2)
Total polyphenols	1.1 (0.6)	0.9 (0.5)	1.1 (0.6)	1.2 (0.6)
Wine intake (number of glasses/day), mean (SD)	7.4 (6.3)	7.8 (6.6)	7.7 (6.2)	6.5 (5.7)
Olive oil (preferred source of added fat), No. (%)	291 (20.6)	35 (6.5)	111 (20.6)	145 (43.5)

541 Abbreviations: 3C, Three-City; *APOEε4*, ε4 allele of the apolipoprotein E gene; BMI, Body
 542 Mass Index; FFQ, Food Frequency Questionnaire; MIND, Mediterranean-DASH Diet
 543 Intervention for Neurodegenerative Delay; MMSE, Mini-Mental State Examination; SD,
 544 standard deviation.

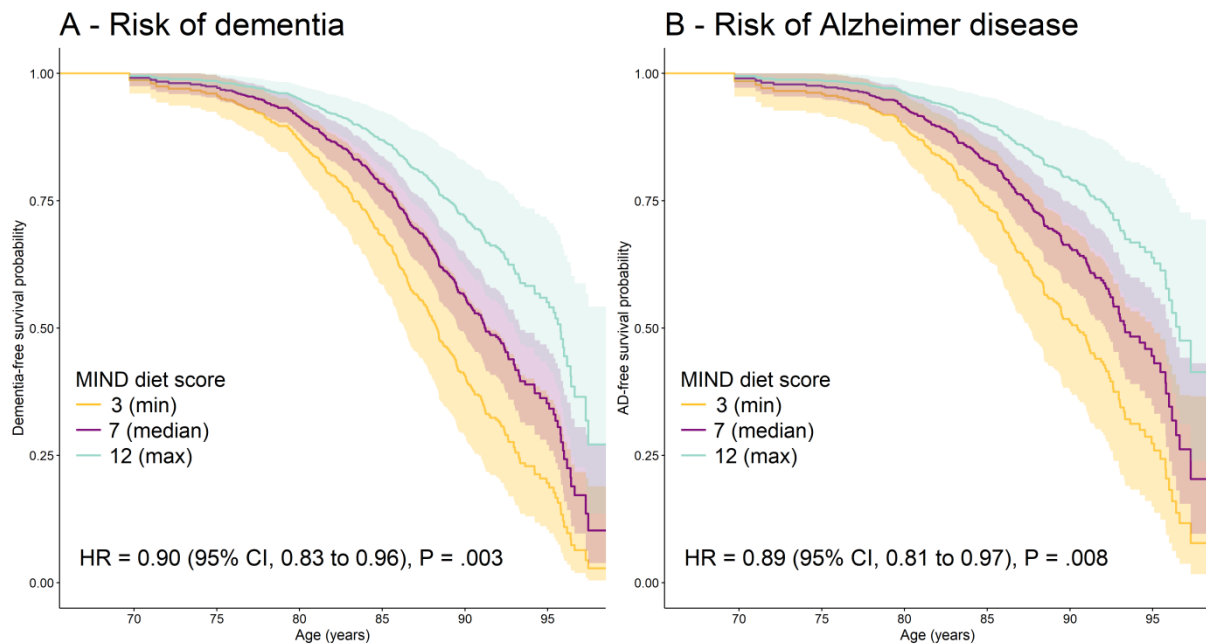
545 ^a Means and percentages are of non-missing values. Values were missing for: 16.6% of the
 546 sample for physical activity; 9.6% for ApoE4; 8.9% for diabetes; 6.1% for MMSE; 5.1% for
 547 hypercholesterolemia; 3.5% for total energy intake; 2.1% for BMI; 1.4% for tobacco
 548 consumption; 0.5% for education level; and 0.1% for hypertension.

549 **Table 3. Incidence rates of dementia and Alzheimer disease by tertile of MIND diet**
 550 **score, Three-City Bordeaux study, 2001-2018 (N = 1,412)**

	Total population	MIND diet score		
		Tertile 1 ≤6.5	Tertile 2]6.5; 8]	Tertile 3 >8
Dementia				
No. of incident cases/total No. (%)	356/1412 (25.2)	143/539 (26.5)	142/540 (26.3)	71/333 (21.3)
Incidence rate per 100 person-years (95% CI)	2.69 (2.41; 2.97)	3.00 (2.51; 3.50)	2.73 (2.28; 3.18)	2.16 (1.66; 2.67)
Absolute rate difference per 100 person-years (95% CI)		Ref	-0.27 (- 0.61; 0.07)	-0.84 (- 1.20; -0.48)
Alzheimer disease				
No. of incident cases/total No. (%)	240/1412 (17.0)	96/539 (17.8)	98/540 (18.1)	46/333 (13.8)
Incidence rate per 100 person-years (95% CI)	1.81 (1.58; 2.04)	2.02 (1.61; 2.42)	1.89 (1.51; 2.26)	1.40 (1.00; 1.81)
Absolute rate difference per 100 person-years (95% CI)		Ref	-0.13 (- 0.41; 0.15)	-0.62 (- 0.91; -0.32)

551 Abbreviations: 95% CI, 95% confidence interval; MIND, Mediterranean-DASH Diet
 552 Intervention for Neurodegenerative Delay.

553 **Figure 1. Dementia and Alzheimer disease-free survival estimated by multivariable Cox**
 554 **models,^a according to increasing MIND diet score, the 3C Bordeaux study, 2001-2018 (N**
 555 **= 1,412)**



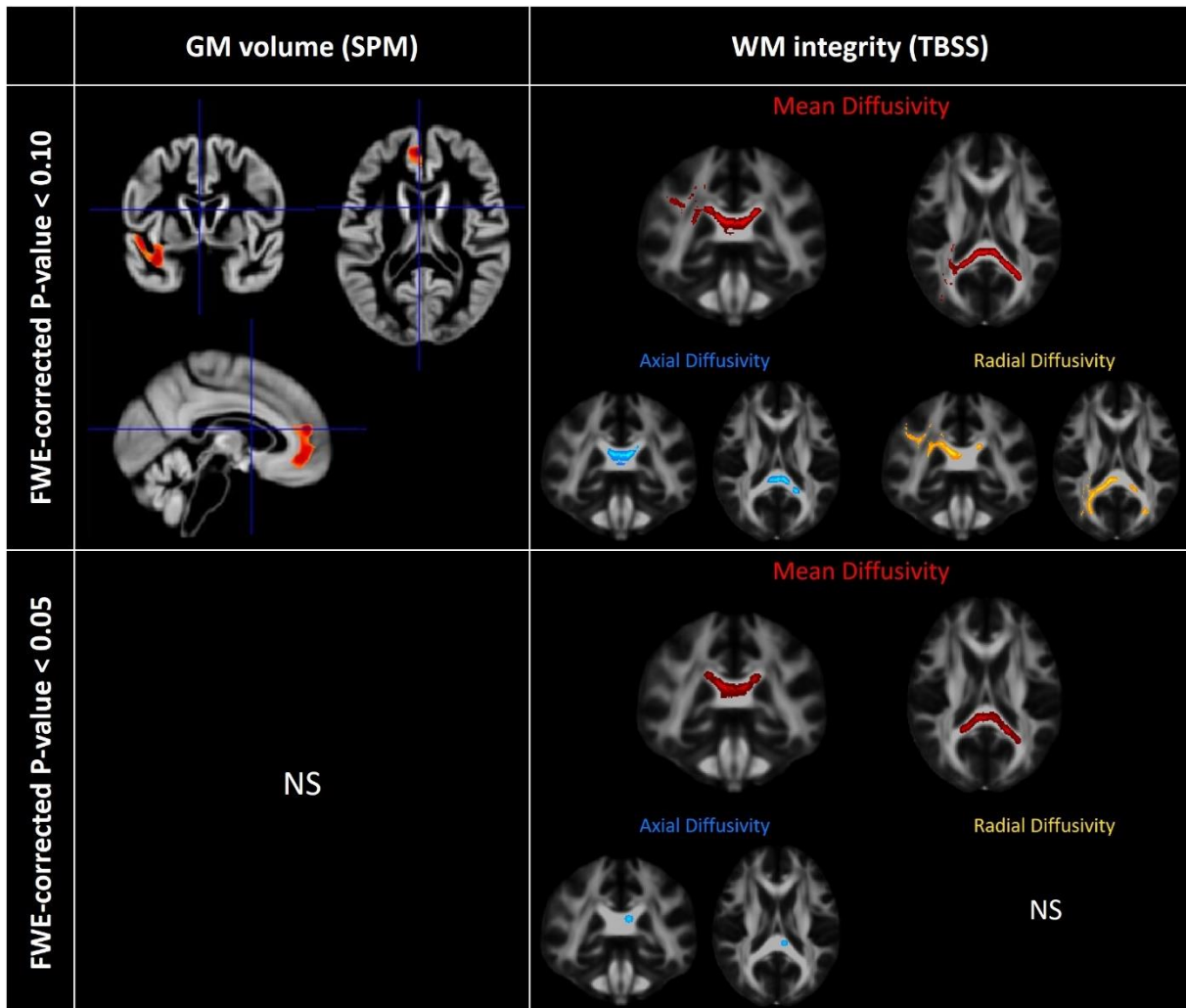
556

557 ^a Cox proportional hazard models with delayed entry and age as time scale, adjusted for sex,
 558 status for $\epsilon 4$ allele of the apolipoprotein E (*APOE* $\epsilon 4$) gene, educational level, total energy
 559 intake, body mass index, tobacco consumption, practice of regular physical activity, diabetes,
 560 history of cerebral and cardiovascular diseases, hypertension, hypercholesterolemia and high
 561 depressive symptoms.

562 NOTE. Curves were plotted for three representative MIND diet scores (min, median, and
 563 max) of an average study participant profile (a woman, with no higher than primary education
 564 level, *APOE* $\epsilon 4$ non-carrier, who has an average total energy intake (1622 kcal/d), does not
 565 smoke, does not practice regular physical activity, with a body mass index of 26 kg/m²,
 566 without history of cerebral or cardiovascular diseases, diabetes or high depressive symptoms,
 567 with hypertension and hypercholesterolemia).

568 Abbreviations: 3C, Three-City; CI, confidence interval; HR, hazard ratio; MIND,
 569 Mediterranean-DASH Diet Intervention for Neurodegenerative Delay.

570 **Figure 2. Multivariable-adjusted associations of higher MIND diet score (year 2001-**
 571 **2002) with preserved brain structure (year 2010-2011) estimated by voxel-based linear**
 572 **regressions in SPM and Tract-Based Spatial Statistics in FSL, the 3C Bordeaux study (N**
 573 **= 175)**



574 Areas of the brain where each 1-point increase in MIND diet score was associated with higher
 575 GM volume (left) and with lower diffusivity values (right), after adjustment for age, sex,
 576 status for $\epsilon 4$ allele of the apolipoprotein E gene, educational level, total energy intake, body
 577 mass index, tobacco consumption, practice of regular physical activity, diabetes, history of
 578 cerebral and cardiovascular diseases, hypertension, hypercholesterolemia and high depressive
 579 symptoms. Results are displayed with statistical thresholds of $P < 0.10$ (top) and $P < 0.05$
 580 (bottom) after TFCE FWE-correction. For GM volumes, correlated clusters indicated in red
 581 (not robust to FWE-correction) were located in the left temporal superior pole and left
 582 anterior cingulate cortex according to Automated Anatomical Labeling 3. For WM integrity,
 583 results displayed on a MNI template indicated areas of the white matter skeleton robust to
 584 FWE-correction for mean and axial diffusivities located in the splenium of the corpus
 585 callosum.
 586

587 Abbreviations: 3C, Three-City; FSL, FMRIB Software Library; FWE, Family-Wise Error;
 588 GM, Gray Matter; MIND, Mediterranean-DASH Diet Intervention for Neurodegenerative
 589 Delay; NS, Non-Significant; SPM, Statistical Parametric Mapping; TBSS, Tract-Based
 590 Spatial Statistics; TFCE, Threshold-Free Cluster Enhancement; WM, White Matter.

3.2.3 Résultats complémentaires

Les éléments supplémentaires de l'article sont présentés en **Annexe X**.

MIND diet et volumes cérébraux

Dans une approche complémentaire à l'analyse voxel-à-voxel utilisée dans l'article, nous avons étudié les données IRM par régions d'intérêt, en sélectionnant les mêmes régions que celles étudiées en relation avec les nutriments d'intérêt : le volume de matière grise totale, le volume du lobe temporal médian et l'épaisseur corticale de la signature de *Dickerson et al.*

Le MIND diet, évalué en 2001-2002, était associé à un volume plus élevé de matière grise totale et une épaisseur corticale moyenne plus importante dans les régions vulnérables de la maladie d'Alzheimer définies par la signature de *Dickerson et al.*, mesurés au troisième examen IRM en 2010-2011 (**Tableau 21**). En revanche, l'association transversale avec le volume du lobe temporal médian n'était pas significative. Toutefois, il est difficile de comparer directement ces résultats avec ceux décrits précédemment pour les nutriments d'intérêt car le schéma d'étude n'est pas le même et la puissance statistique est plus limitée (n = 171).

Nous pouvons tout de même noter que ces associations significatives sont complémentaires à celles identifiées dans l'article pour la microstructure et pourraient traduire d'un effet global du MIND diet sur la structure cérébrale.

Tableau 21. Association entre le score du MIND diet et la structure cérébrale évaluée 9 ans plus tard (n = 171), cohorte des 3-Cités, Bordeaux, 2001-2011.

Structure d'intérêt	β^*	IC _{95%}	P-valeur
Volume de matière grise totale (en cm ³)	1,84	-0,20 – 3,87	0,08
Volume du lobe temporal médian (en mm ³)	0,13	-0,06 – 0,32	0,18
Épaisseur corticale moyenne de la signature de <i>Dickerson et al.</i> (en mm)	0,03	0,01 – 0,04	0,002

* Coefficients (et IC_{95%}) estimés par modèles de régression linéaire pour l'augmentation de 1 point du score d'adhérence au MIND diet, ajusté sur l'âge, le sexe, le volume intracrânien total, le statut porteur ou non-porteur de l'allèle $\epsilon 4$ du gène de l'apolipoprotéine E, le niveau d'étude, l'apport énergétique total, l'indice de masse corporelle, la consommation de tabac, la pratique d'une activité physique régulière, les antécédents de maladies cérébro- et cardio-vasculaires, le diabète, l'hypertension, l'hypercholestérolémie, les symptômes dépressifs sévères (voir paragraphe **2.1.5 Variables d'ajustement** pour la définition des covariables).

Abréviation : IC_{95%}, intervalle de confiance à 95% ; MIND diet, Mediterranean-DASH Diet Intervention for Neurodegenerative Delay.

3.2.4 Discussion

Dans cette deuxième partie, nous nous sommes intéressés au MIND diet, une approche par profil qui permet de diminuer le vieillissement cérébral. Nous avons mis en évidence une association entre une plus forte adhérence à ce régime alimentaire et un moindre risque de démence sur 16 ans de suivi et une meilleure intégrité de la substance blanche évaluée par une approche voxel-à-voxel, sans hypothèse *a priori* sur les faisceaux d'intérêt. En ce qui concerne les volumes cérébraux, le MIND diet était associé à un volume de matière grise totale plus important et une épaisseur corticale plus élevée dans les régions de la signature de *Dickerson et al.*, mais les associations avec les volumes de matière grise dans les régions du pôle temporal supérieur gauche et du cortex cingulaire antérieur gauche, identifiées par approche voxel-à-voxel, n'étaient pas robustes à la correction pour tests multiples.

Les résultats de l'**article 3** confirment, avec un plus long temps de suivi, les associations précédemment identifiées dans la littérature entre le MIND diet et le risque de démence et apportent des éléments pour comprendre les mécanismes biologiques sous-tendant cette relation. Une seule étude dans la *Framingham Heart Study* s'était, pour l'heure, intéressée à la relation entre ce régime alimentaire spécifiquement établi pour la santé cérébrale et les marqueurs IRM, mettant en évidence une association avec le volume cérébral total mais pas avec les volumes hippocampiques ou ventriculaires ou avec les hypersignaux de la substance blanche [485]. Par ailleurs, nos résultats sont très cohérents avec ceux précédemment obtenus avec le MeDi dans la cohorte 3C Bordeaux [215]. Dans cette étude présentant le même schéma d'étude, une plus forte adhérence au MeDi était associée à des diffusivités moyenne, axiale et radiale plus faibles et à une fraction d'anisotropie plus élevée dans de nombreuses régions cérébrales (incluant le corps calleux, les radiations thalamiques, le gyrus cingulaire et le fornix parahippocampique). Les forces d'associations étaient supérieures pour les paramètres DTI par rapport à celles observées pour le MIND diet, mais aucune association n'était identifiée pour les volumes de gris, ce qui pourrait suggérer des mécanismes un peu différents entre les deux régimes alimentaires. Mais ces interprétations restent très spéculatives et mériteraient d'être investiguées dans des études longitudinales en s'intéressant à différents marqueurs IRM.

Une limite importante de notre étude est la méthode de caractérisation de l'exposition nutritionnelle, qui se base sur les habitudes de consommations alimentaires recueillies par FFQ ou par un unique rappel des 24-heures lorsque les données n'étaient

pas disponibles dans le FFQ. En effet, le MIND diet est construit à partir d'aliments spécifiques tels que les céréales complètes, les légumes à feuilles vertes ou les baies qui n'étaient pas précisément détaillés dans le FFQ administré au premier suivi dans 3C Bordeaux. Ainsi, si toutes les grandes catégories d'aliments qui caractérisent le MIND diet ont été incluses dans notre score, les seuils permettant de calculer le score d'adhérence varient légèrement par rapport à la définition de *Morris et al.* [478]. Par ailleurs, un seul rappel des 24-heures était disponible pour estimer les apports en céréales complètes, en noix, en légumes à feuilles vertes et en polyphénols (utilisés comme *proxy* pour la consommation de baies en tant que principal nutriment actif). Cet unique rappel évaluant les consommations alimentaires d'une seule journée peut être limité pour capter les habitudes de consommations et les expositions nutritionnelles d'un individu, en particulier pour les aliments et nutriments qui ne sont pas consommés quotidiennement et qui sont sujets à une forte variabilité intra-individuelle. Il a tout de même été montré qu'un unique rappel des 24-heures peut fournir des estimations moyennes fiables à l'échelle populationnelle dans le cadre d'un échantillon de grande taille [580], et une étude dans 3C Montpellier a montré que les corrélations observées entre l'unique rappel des 24-heures et les données du FFQ étaient similaires à celles rapportées dans la littérature lorsque plusieurs rappels des 24-heures étaient utilisés [581]. Dans le cadre de cette étude, il reste un risque de mauvais classement des individus pour les habitudes de consommation qui ne peut être écarté.

De plus, l'unique FFQ détaillé disponible dans 3C Bordeaux ne permet pas d'évaluer la stabilité du régime alimentaire dans le temps. Toutefois, une stabilité du score d'adhérence au MeDi a été montrée chez des participants cognitivement sains (n = 1.015) ou ceux développant une démence au cours des suivis (n = 155) dans la cohorte *Washington Heights-Inwood Columbia Aging Project*, avec un intervalle de temps de 1 à 16 ans entre les enquêtes nutritionnelles [582,583]. Dans la *Nurses' Health Study*, une étude cas-témoin nichée a décrit des trajectoires sur 15 ans du score au MeDi similaires entre les participantes présentant ou non un déclin cognitif ultérieur (contrairement au ralentissement du gain de poids ou à la diminution de l'activité physique observés pour les cas, suggérant un mécanisme de causalité inverse) [184].

Confirmant les résultats obtenus jusqu'ici dans des populations majoritairement nord-américaines, nous avons donc montré que l'adhérence à un régime alimentaire sain, le MIND diet, était associée à un moindre risque de démence et à une structure cérébrale préservée une dizaine d'années après l'évaluation nutritionnelle.

Par ailleurs, ces résultats sont complémentaires de ceux observés dans les premiers travaux de cette thèse sur les nutriments d'intérêt pour lesquels on suppose des mécanismes plus spécifiques en lien avec les propriétés biologiques des composés nutritionnels individuels.

Dans cette première grande partie portant sur les indicateurs structurels en neuro-imagerie, nous avons ainsi mis en avant un effet protecteur de la nutrition (abordée par deux approches : nutriments candidats et profil alimentaire) sur la composante neurodégénérative du vieillissement cérébral. Dans la suite de ce chapitre, nous allons nous intéresser à la composante vasculaire des altérations cérébrales liées à l'âge.

3.3 Nutrition et santé cérébrale vasculaire

3.3.1 Introduction

Parmi les composantes pathologiques de la démence, le vasculaire joue un rôle déterminant et pourrait être le mécanisme principal par lequel la nutrition et la santé cardiométabolique est associée à la santé cérébrale. Dans la littérature, les études sur les lésions vasculaires se sont principalement intéressées aux hypersignaux de la substance blanche, avec quelques études sur les infarctus cérébraux (voir partie **1.4 Nutrition et neuro-imagerie du vieillissement cérébral**). Toutefois, les lésions vasculaires regroupent différents signes infra-cliniques caractérisés par leur localisation et des mécanismes biologiques spécifiques, tout en reflétant, au moins en partie, un processus physiopathologique commun de la maladie des petites artères cérébrales. Ainsi, les hypersignaux de la substance blanche, les lacunes ou infarctus silencieux, les microsaignements et les dilatations des espaces périvasculaires représentent chacun une dimension vasculaire sous-jacente spécifique de la maladie des petites artères.

L'analyse de ces marqueurs vasculaires à l'IRM était un des objectifs spécifiques de la cohorte 3C. Si dans la cohorte 3C Bordeaux les données sur les lésions vasculaires sont limitées aux hypersignaux de la substance blanche, une analyse approfondie des lésions vasculaires dans le sous-échantillon 3C Dijon, nous permet de disposer de données uniques pour étudier cette composante du vieillissement cérébral. Ces données incluent une estimation automatisée du volume des hypersignaux de la substance blanche et une identification visuelle des infarctus cérébraux et de la sévérité des dilatations des espaces périvasculaires. Ces dernières ont très peu été étudiées dans la littérature, et les données de 3C Dijon ont par ailleurs participé à la reconnaissance de leur implication le processus pathologique de la démence [527].

Dans cette dernière partie, les données IRM de 3C Dijon ont donc été valorisées pour étudier la composante vasculaire du vieillissement cérébral à l'aide d'un indicateur du fardeau cérébrovasculaire global par la combinaison des trois marqueurs infra-cliniques disponibles : hypersignaux de la substance blanche, infarctus cérébraux silencieux et dilatations des espaces périvasculaires. Les données nutritionnelles dans 3C Dijon étant restreintes aux habitudes alimentaires recueillies succinctement dans le questionnaire général, seuls des aliments d'intérêt ont pu être étudiés avec cette approche. Nous nous sommes particulièrement intéressés à la consommation de poisson

en tant que principale source alimentaire des AGPI n-3, qui ont démontré leur intérêt pour la santé cérébrale dans la littérature et dans les précédents travaux présentés dans cette thèse. D'autres composantes alimentaires, telles que les fruits et légumes, sources de caroténoïdes, ont également été étudiés. Ces travaux ont fait l'objet d'une publication présentée ci-dessous (**article 4**).

Dans une analyse complémentaire, les autres expositions nutritionnelles d'intérêt de cette thèse (AGPI n-3, caroténoïdes, vitamine D, MIND diet), disponibles uniquement dans 3C Bordeaux, ont été étudiées en relation avec les volumes en hypersignaux de la substance blanche estimés aux trois visites IRM et à l'évolution de la charge en hypersignaux sur 4 années (entre les deux premières visites IRM).

3.3.2 Consommation de poisson et fardeau cérébrovasculaire à l'IRM (Article 4)

Thomas A, Crivello F, Mazoyer B, Debette S, Tzourio C, Samieri C. Fish intake and MRI burden of cerebrovascular disease in older adults. *Neurology*. [Epub ahead of print]. 2021.

Fish intake and MRI burden of cerebrovascular disease in older adults

Author(s):

Aline Thomas, MSc¹; Fabrice Crivello, PhD²; Bernard Mazoyer, MD, PhD²; Stephanie Debette, MD, PhD¹; Christophe Tzourio, MD, PhD¹; Cecilia Samieri, PhD¹

Corresponding Author:

Aline Thomas
aline.thomas.1@u-bordeaux.fr

Affiliation Information for All Authors: 1. Univ. Bordeaux, INSERM, BPH, U1219, F-33000 Bordeaux, France;
2. Univ. Bordeaux, CNRS, CEA, Groupe d'Imagerie Neurofonctionnelle, Institut des Maladies Neurodégénératives, F-33000 Bordeaux, France

Contributions:

Aline Thomas: Drafting/revision of the manuscript for content, including medical writing for content; Study concept or design; Analysis or interpretation of data

Fabrice Crivello: Drafting/revision of the manuscript for content, including medical writing for content; Major role in the acquisition of data

Bernard Mazoyer: Drafting/revision of the manuscript for content, including medical writing for content; Major role in the acquisition of data; Additional contributions: Contributed to experiment design and obtained funding

Stephanie Debette: Drafting/revision of the manuscript for content, including medical writing for content; Major role in the acquisition of data

Christophe Tzourio: Drafting/revision of the manuscript for content, including medical writing for content; Major role in the acquisition of data; Additional contributions: Contributed to experiment design and obtained funding

Cecilia Samieri: Drafting/revision of the manuscript for content, including medical writing for content; Study concept or design; Analysis or interpretation of data; Additional contributions: Supervised the research project

Number of characters in title: 69

Abstract Word count: 350

Word count of main text: 4500

References: 50

Figures: 2

Tables: 2

Supplemental: Supplemental data; responses to reviewers; revision with tracked changes; STROBE checklist

Statistical Analysis performed by: Aline Thomas, MSc (Univ. Bordeaux, INSERM, BPH, U1219, F-33000 Bordeaux, France)

Search Terms: [2] All Cerebrovascular disease/Stroke, [25] All Cognitive Disorders/Dementia, [54] Cohort studies, [59] Risk factors in epidemiology, [120] MRI

Study Funding: The Three-City Study is conducted under a partnership agreement between the Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), the Institut de Santé Publique et Développement of the University of Bordeaux and Sanofi-Aventis. The Fondation pour la Recherche Médicale funded the preparation and initiation of the study. The Three-City Study is also supported by the Caisse Nationale Maladie des Travailleurs Salariés, Direction Générale de la Santé, Mutuelle Générale de l'Éducation Nationale, Institut de la Longévité, Regional Governments of Aquitaine and Bourgogne, Fondation de France, Ministry of Research-INSERM Programme Cohortes et collections de données biologiques. Aline Thomas was part of the University Research school (École Universitaire de Recherche, EUR) Digital Public Health PhD program, supported within the framework of the French National Research Agency (ANR) Programme d'Investissement d'Avenir (Investment for the Future) PIA3 (17-EURE-0019).

Disclosures: A. Thomas, F. Crivello, B. Mazoyer, S. Debette, C. Tzourio and C. Samieri report no disclosures relevant to the manuscript.

1 **ABSTRACT**

2 **Background and Objective:** Fish intake may prevent cerebrovascular disease (CVD), yet the
3 mechanisms are unclear, especially regarding its impact on subclinical damage. Assuming
4 that fish may have pleiotropic effect on cerebrovascular health, we investigated the
5 association of fish intake with global CVD burden based on brain MRI markers.

6 **Methods:** This cross-sectional analysis included participants from the Three-City Dijon
7 population-based cohort (aged ≥ 65 years) without dementia, stroke, or history of hospitalized
8 cardiovascular disease, who underwent brain MRI with automated assessment of white matter
9 hyperintensities, visual detection of covert infarcts, and grading of dilated perivascular spaces.
10 Fish intake was assessed through a frequency questionnaire and the primary outcome measure
11 was defined as the first component of a factor analysis of mixed data applied to MRI markers.
12 The association of fish intake with the CVD burden indicator was studied using linear
13 regressions.

14 **Results:** In total, 1,623 participants (mean age, 72.3 years; 63% women) were included. The
15 first component of factor analysis (32.4% of explained variance) was associated with higher
16 levels of all three MRI markers. Higher fish intake was associated with lower CVD burden. In
17 a model adjusted for total intracranial volume, compared to participants consuming fish < 1
18 per week, those consuming fish 2-3 and ≥ 4 times per week had a $\beta = -0.19$ (95% CI, -0.37; -
19 0.01) and $\beta = -0.30$ (-0.57; -0.03) lower indicator of CVD burden, respectively (P trend
20 < 0.001). We found evidence of effect modification by age, so that the association of fish to
21 CVD was stronger in younger participants (65-69 years) and not significant in participants
22 aged ≥ 75 years. For comparison, in the younger age group, consuming fish 2-3 times a week
23 was roughly equivalent (in opposite direction) to the effect of hypertension.

24 **Discussion:** In this large population-based study, higher frequency of fish intake was
25 associated with lower CVD burden, especially among participants younger than 75 years,
26 suggesting a beneficial effect on brain vascular health before manifestation of overt brain
27 disease.

28 **Classification of Evidence:** This study provides Class II evidence that in individuals without
29 stroke or dementia, higher fish intake is associated with lower subclinical CVD at MRI.

30 INTRODUCTION

31 Fish consumption, the primary source of long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids (LC
32 n-3 PUFA), may contribute to lower risk of age-related brain diseases. Higher fish intake, or
33 increased n-3 PUFA blood levels, have been associated with lower cognitive decline¹ and
34 with a reduced risk of stroke^{2,3} and dementia.^{4,5} However, little is known about their impact
35 on subclinical brain damage, before the onset of overt diseases. Identifying risk factors for
36 early brain alterations that may accumulate with aging and eventually lead to stroke or
37 dementia is critical for primary prevention.

38 Cerebrovascular disease (CVD) is a major contributor of cognitive aging. Clinical stroke, but
39 also subclinical cerebrovascular damage, visualized and quantified on brain Magnetic
40 Resonance Imaging (MRI) through various markers, including covert brain infarcts,⁶ white
41 matter hyperintensities (WMH)⁷ and dilated perivascular spaces,⁸ have been associated with
42 increased dementia risk.^{9,10} Most population-based studies on fish or n-3 PUFA and MRI
43 markers of CVD focused on WMH and infarcts, and reported beneficial associations,^{11–16}
44 although some studies also found no association.^{13,17–20}

45 Fish intake may favor brain vascular health through various endophenotypes or mechanisms,
46 including ischemic events and small vessel disease.^{2,21,22} When investigating factors with a
47 pleiotropic effect such as fish, there is interest to capture a global picture of the
48 pathophysiological burden combining correlated biomarkers of underlying mechanisms into a
49 continuous indicator, that may provide more power than studying each phenotype
50 individually.^{23–25} We therefore investigated, in a large population-based cohort of older
51 participants, the relationship between fish intake and an indicator of CVD burden (largely
52 reflecting cerebral small vessel disease) combining WMH, covert infarcts and dilated
53 perivascular spaces.

54 **METHODS**

55 The primary research question was to evidence whether fish intake is associated with lower
56 subclinical CVD at MRI (Class II evidence).

57

58 **Study population**

59 The Three City (3C) Dijon study is a prospective cohort of 4,931 non-institutionalized
60 community-dwellers aged over 65 years selected from the electoral rolls of Dijon (France)
61 between March 1999 and March 2001.²⁶ At inclusion, face-to-face interviews were conducted
62 to collect sociodemographic, medical and lifestyle information, including a brief food
63 frequency questionnaire; anthropometric and blood pressure measurements were performed;
64 and neuropsychological testing was administered by psychologists.

65 Participants younger than 80 years at enrollment were invited to participate to an ancillary
66 MRI study between April 1999 and June 2001 (n=2,763). Exclusion criteria for the MRI
67 examination included: having a cardiac pacemaker, a valvular prosthesis, or any other internal
68 electrical/magnetic device; reporting a history of neurosurgery or aneurysm; suffering from
69 claustrophobia; and the presence of metal fragments in the eyes, brain or spinal cord.

70 Although 2,285 participants agreed to participate, only 1,924 scans were performed due to
71 financial limitations.²⁶ We excluded participants with prevalent dementia (n=8), history of
72 stroke (n=83) or reporting a history of hospitalization for cardiovascular disease (i.e.,
73 myocardial infarction, and cardiac, abdominal aortic, carotid, coronary or leg artery surgery;
74 n=87). We also excluded participants with major acquisition artifacts on MRI scans (n=9) or
75 brain tumors (n=7), and those with missing data for at least one of the studied MRI
76 biomarkers (n=107); leaving 1,623 individuals included in the analysis.

77

78 **Standard protocol approvals, registrations, and patient consents**

79 The protocol of the 3C study was approved by the Consultative Committee for the Protection
80 of Persons participating in Biomedical Research at Kremlin-Bicêtre University Hospital
81 (Paris, France); participants did not receive allowance and provided written informed consent.

82

83 **Dietary assessment**

84 At inclusion, a brief food frequency questionnaire was administered to assess the frequency
85 of consumption of 10 broad categories of foods (raw fruits, raw vegetables, cooked fruits and
86 vegetables, legumes, cereals, fish, meat, eggs, dairy products, chocolate), recorded in six
87 classes (never, <1 time per week, 1 time per week, 2-3 times per week, 4-6 times per week,
88 and daily).²⁷ After grouping extreme categories due to small numbers, fish intake was
89 categorized in four classes: never or <1 time per week, 1 time per week, 2-3 times per week,
90 and ≥ 4 times per week.

91

92 **Neuroimaging**

93 MRI acquisition (including T1, T2 and proton density [PD] sequences) was performed on 1.5-
94 T Magnetom (Siemens, Erlangen, Germany), on average 0.3 years after baseline (range, 0 to
95 1.3 years). The neuroimaging protocol has been detailed in **eMethods**.

96 The T1- and T2-weighted images of each participant were analyzed using Statistical
97 Parametric Mapping 99, and gray matter, white matter (WM) and cerebrospinal fluid (CSF)
98 volumes were estimated with an optimized voxel-based morphometry protocol, as described
99 elsewhere.²⁸ Total intracranial volume (TIV) was computed as the sum of CSF, gray and
100 white matter volumes, and bilateral hippocampal volume was automatically estimated.²⁹ MRI
101 markers of CVD were estimated from T1-, T2- and PD-weighted images, as describe below.

102

103 **MRI markers of cerebrovascular disease burden**

104 We studied three MRI markers of cerebrovascular health, all commonly found in the brain of
105 older persons (with no history of transient ischemic attack or stroke) and strong predictors of

106 the risk of stroke, cognitive decline and dementia: WMH, covert brain infarcts and dilated
107 perivascular spaces in the WM and basal ganglia.^{6-8,30} WMH are focal hyperintense lesions in
108 WM on T2-weighted or fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) images; they may reflect
109 axonal degeneration and demyelination as a consequence of chronic hypoperfusion or
110 disruption of the blood-brain-barrier associated with small vessel disease.³⁰ Covert infarcts are
111 focal cavities with CSF-like signal-intensity (hypointense on T1 and hyperintense on T2) that
112 result from cell death following inadequate blood supply after vessel obstruction. As infarcts,
113 dilated perivascular spaces are CSF-like signal-intensity lesions, found typically in the basal
114 ganglia and deep WM. They refer to enlargement of the perivascular compartments
115 surrounding veins and perforating arteries due to accumulation of interstitial fluid,
116 presumably as a consequence of small vessel disease.³¹ Those three MRI markers can be
117 differentiated by their localization in the brain and may have specific underlying
118 mechanisms,¹⁰ although: (i) they all reflect, at least partly, cerebral small vessel disease as a
119 common general pathophysiological process; (ii) they share risk factors (e.g., age,
120 hypertension); and (iii) they are correlated with each other.³² Thus, they may each represent
121 observed measures of a single underlying CVD burden dimension.²³

122 We estimated WMH load, i.e. the percentage of WM occupied by WMH (continuous
123 variable), with a validated fully automated processing which uses multispectral (T1, T2, PD)
124 segmentation in a multistep procedure for the detection, quantification, localization and
125 statistical mapping of WMH on T2-weighted images, as detailed elsewhere.³³ The algorithm
126 first removed areas of infarction and perivascular spaces from T2 images before proceeding to
127 the detection of WMH.

128 Covert infarcts were visually rated on T1-, T2-, and PD-weighted images by a neurologist
129 using a standardized assessment grid. They were defined as lesions ≥ 3 mm in diameter, as
130 previously described.^{8,34} Presence of covert infarcts was considered as a binary indicator (yes,
131 if at least one infarct regardless of the localization; no otherwise).

132 Dilated perivascular spaces were defined as lesions with round, ovoid or linear shape, <3mm
133 of diameter, smooth delineated contours and located in areas supplied by perforating arteries.
134 Lesions fulfilling the same criteria but with a ≥ 3 mm diameter were differentiated from
135 infarcts using multi-planar reformatting. Only lesions with a typical vascular shape and
136 following the orientation of perforating vessels (including cystic lesions with an extension of
137 vascular shape) were considered as dilated perivascular spaces.³² For each participant, each of
138 the 124 axially-oriented slices were visually examined to evaluate the global burden of dilated
139 perivascular spaces and identify the slice containing the largest number in both basal ganglia
140 and WM. One experienced reader, blind to clinical data, analyzed all images (the intra-rater
141 agreement statistics indicated good reliability; $k=0.77$ for basal ganglia and $k=0.75$ for WM
142 on $n=100$ MRI).³² The severity of dilated perivascular spaces was first rated separately in
143 basal ganglia and in WM using a 4-level severity score defined by the number of dilated
144 perivascular spaces. For basal ganglia, rating was based on the slice containing the greatest
145 number of dilated spaces. For rating in WM, we used the slice containing the greatest number
146 of dilated spaces, or the entire set of 124 slices when very few dilated spaces were observed.
147 Details on the rating procedure have been published previously.⁸ Because there is no a priori
148 hypothesis for a relation of fish intake with a specific location of dilated perivascular spaces,
149 we used a global indicator combining them in both basal ganglia and WM (we did not
150 consider dilated perivascular spaces in the hippocampus, as they were not associated with
151 cognitive decline or dementia risk in the cohort and they may partly reflect developmental
152 mechanisms³⁵). We defined three levels of severity: ‘degree 1’, if low severity in both basal
153 ganglia and WM (<5 dilated perivascular spaces for basal ganglia and <10 in total WM);
154 ‘degree 2’, if moderate severity in basal ganglia or WM (5 to >10, but still numerable for
155 basal ganglia; and/or 10 to 20 dilated spaces for WM); ‘degree 3’, if high severity in basal
156 ganglia or WM (innumerable dilated spaces [cribriform] for basal ganglia; and/or >20 for
157 WM).

158

159 **Other variables**

160 Sociodemographic and lifestyle variables included age, sex, tobacco consumption (pack-year;
161 continuous), alcohol consumption (number of glasses of alcoholic beverages per week;
162 continuous), and engagement in moderate to vigorous physical activity (recreational walking
163 ≥ 1 hours per day or practicing sport ≥ 1 times per week; yes/no). Socio-economic status was
164 evaluated through both educational level (none/primary, secondary, high school, and
165 university) and monthly income (<750 euros, 750 to 1500 euros, 1500 to 2250 euros, ≥ 2250
166 euros, and refused to answer). Intake frequency of foods potentially associated with brain
167 health included: fruits and vegetables, legumes, meats, and olive oil as preferred source of
168 added fat.³⁶ Vascular risk factors included: history of non-hospitalized cardiovascular diseases
169 (angina pectoris, cardiac rate disorder, heart failure, lower limbs arteritis; yes/no),
170 hypertension (blood pressure $\geq 140/90$ mmHg, or treated; yes/no), hypercholesterolemia
171 (blood cholesterol ≥ 6.2 mmol/L, or treated; yes/no), diabetes (fasting blood glucose ≥ 7.0
172 mmol/L, or treated; yes/no), body mass index (BMI; in kg/m²; continuous), and use of
173 antithrombotic treatment (yes/no). The presence of carotid plaques (yes/no) and common
174 carotid artery intima-media thickness (in mm; continuous) were ascertained by carotid
175 ultrasound.²⁶ *APOE* $\epsilon 4$ allele carrier status (which may induce cerebrovascular dysfunction³⁷)
176 was considered dichotomously (carrying at least one versus no $\epsilon 4$ allele).

177

178 **Statistical analyses**

179 *Characterization of a global indicator of cerebrovascular disease burden*

180 To define a global indicator of CVD burden, we investigated the common dimension
181 underlying the three MRI-based phenotypes (WMH load [%], continuous], covert brain
182 infarcts [yes/no, categorical nominal] and dilated perivascular spaces [3 severity levels,
183 categorical ordinal]). We used Factor Analysis of Mixed Data (FAMD), a dimension-
184 reduction approach close to principal component analysis (PCA). The general goal is to
185 reduce the dimension of a dataset into a few summary variables, defined as linear combination

186 of predictors, which explain as much as possible of the variance of data. While PCA is
187 adapted to continuous variables, FAMD allows a mixture of continuous and categorical
188 variables. FAMD combines PCA with multiple component analysis used for categorical
189 variables. In FAMD, continuous variables are scaled to a unit variance (as in PCA), while
190 categorical variables are transformed into a disjunctive table (i.e., one column per modality)
191 and scaled to account for the number of individuals presenting each modality. Principal
192 components were identified by orthogonal rotation, which allows direct interpretation of the
193 component loadings in terms of correlation between variables and dimensions (see **Figure 1**
194 footnote and **eMethods**).

195

196 We retained the first FAMD component to represent CVD burden. It explained 32.4% of the
197 variance and was characterized by higher coefficients with: increasing WMH load, presence
198 of infarcts and degree 3 dilated perivascular spaces (**Figure 1**). We focused on the first
199 component, because: (i) the aim of the FAMD was to identify a primary outcome measure for
200 use as a dependent variable in subsequent analyses; (ii) the first component was the only
201 component with an explained variance (32.4%) above the average (25.0%) (**Figure e-1**); and
202 (iii) it had a meaningful clinical interpretation, summarizing CVD burden through a balanced
203 contribution of all three endophenotypes (39.4%, 31.2% and 29.4% for WMH, covert infarcts
204 and dilated perivascular spaces, respectively).

205 The individual score associated with the first FAMD component was then calculated as the
206 linear combination of the value (for WMH load) or the modalities' prevalence (for infarcts
207 and dilated perivascular spaces), weighted by its specific coefficient (**Figure 1** footnote and
208 **eMethods**). This score quantified the extent of CVD in a continuous scale. It was further
209 normalized using a latent process model before being entered as an outcome in the models.³⁸

210

211 *Association of fish intake with cerebrovascular disease burden*

212 The association of fish consumption (4 intake categories) with the indicator of CVD burden
213 (continuous, normalized) was estimated using linear regression models adjusted for (i) TIV,
214 and (ii) other potential confounders cited above. The linear trend across fish intake categories
215 was examined using a continuous variable in which participants in a given category were
216 assigned the approximated median number of weekly fish intake occasions (i.e. 0.5, 1, 2.5 and
217 5 for <1, 1, 2-3 and ≥ 4 times per week, respectively). Effect modification by age was
218 investigated.

219 *Supplementary analyses*

220 We performed a series of secondary analyses. First, to address the possibility of reverse
221 causality, we run sensitivity analyses excluding participants with cognitive impairment
222 (MMSE<26). Second, we examined the robustness of our results to any selection bias using
223 propensity-score-weighted analysis that accounts for the probability of non-inclusion in the
224 analytic sample (**eMethods**). Third, we investigated the association of fish intake with each of
225 the three CVD biomarkers individually. Finally, we evaluated the associations of fish
226 consumption with cerebral brain volumes (hippocampus, total gray matter and total WM).

227

228 Missing data for covariates were imputed by multiple imputations (using chained equations
229 with fully conditional specification method; M=5 imputations). Statistical analyses were
230 performed using R version 3.6.1 (R Foundation; PCAmixdata package). Two-sided P-values
231 were used with $\alpha=0.05$ threshold for statistical significance.

232

233 **Data availability statement**

234 Anonymized data will be shared by request to the 3C scientific committee. Supplementary
235 data (eMethods, tables e-1/2, figures e-1/2) are available from Dryad
236 (doi.org/10.5061/dryad.hhmgqnkgz).

237 **RESULTS**

238 Among the 1,623 participants included, the mean age was 72.3 (SD, 4.1) years with 63% of
239 women (**Table 1**). Compared to participants excluded, participants included in the analysis
240 were more often women, slightly younger and in better vascular and general health (**Table e-**
241 **1**). Their dietary intakes did not differ, except for fruits/vegetables.

242 Participants consumed fish 1.9 (SD, 1.1) times per week, on average, with prevalence of
243 intake frequencies ranging from: 10.7% with fish less than once a week, 37.2% once a week,
244 46.6% 2 to 3 times per week, and 5.6% 4 times or more per week. Participants with more
245 frequent fish consumption had a higher educational level, were less likely to have low
246 income, engaged more often in moderate to vigorous physical activity, had lower BMI and
247 slightly better cognitive performances (**Table 1**). In contrast, no difference was observed
248 across fish intake categories for sex, age, tobacco and alcohol consumption, diabetes,
249 hypertension, hypercholesterolemia or *APOEε4* status. Regarding dietary consumption,
250 participants with higher frequency of fish intake tended to consume more often olive oil,
251 legumes, fruits and vegetables but less often meat.

252

253 Overall, WMH represented 2.2% of WM volume on average; 8.1 % of participants had covert
254 infarcts and 6.2% had severe dilated perivascular spaces (**Table 2**). By construction,
255 increasing CVD burden indicator was associated with higher WMH load, increasing
256 prevalence of infarcts and of severe dilated perivascular spaces (**Figure 1, Table 2**). WMH
257 load contributed linearly to the score, while the presence of infarcts and severe dilated
258 perivascular spaces was limited to the fourth quartile of CVD indicator. In the highest quartile
259 of CVD score, the mean WMH load was 4.3 (SD, 3.0) %, 32.5% of participants had covert
260 infarcts and 24.6% had severe dilated perivascular spaces. By contrast, in the lowest quartile
261 of score, WMH load was 1.1 (SD, 0.6) % on average, no infarct was detected and degree 1
262 dilated perivascular spaces was most prevalent (58.1%). Participants with higher global CVD

263 burden indicator were more often men, were older, had higher BMI, had more hypertension,
264 and tended to perform worse at cognitive tests (**Table e-2**).

265

266 In the TIV-adjusted model, higher frequency of fish consumption was associated with lower
267 CVD burden (P for trend <0.001) (**Figure 2A**). Participants consuming fish 2 to 3 times per
268 week and ≥ 4 times per week had a $\beta = -0.19$ units (95% CI, -0.37; -0.01) and $\beta = -0.30$ units (-
269 0.57; -0.03) lower global indicator of CVD burden, respectively, compared to those
270 consuming fish less than once per week.

271 Moreover, we found effect modification by age (P for fish-by-age interaction = 0.04). Aged-
272 stratified analyses indicated stronger associations for younger participants (P for trend =
273 0.003 in participants aged 65 to 69 years, 0.006 in those aged 70 to 74 years and 0.40 among
274 those ≥ 75 years; **Figure 2B**). Among individuals aged 65-69 years (**Figure 2B, green color**),
275 compared to eating fish less than once per week, consuming fish 2 to 3 times per week and ≥ 4
276 times per week was significantly associated with lower CVD burden ($\beta = -0.30$ [-0.58; -0.02]
277 and -0.60 [-1.02; -0.18], respectively in TIV-adjusted model; **Figure 2B, dotted lines**).

278 Among participants aged 70-74 years (**Figure 2B, purple color**), the linear trend was
279 significant but the associations of each fish intake categories with CVD burden indicator were
280 not significant ($\beta = -0.20$ [-0.49; 0.09] and -0.41 [-0.87; 0.05] for 2-3 and ≥ 4 times per week
281 in TIV-adjusted model). Among individuals older than 75 years, fish intake was not
282 significantly associated with CVD burden ($\beta = -0.09$ [-0.43; 0.25] and 0.22 [-0.30; 0.74] for 2-
283 3 and ≥ 4 times per week).

284 To help interpret these differences, we compared the effect estimates for fish intake categories
285 to those of hypertension (that was associated with increasing CVD score) in the age-stratified,
286 TIV-adjusted model. Hypertension was associated with a $\beta = 0.27$ (0.09; 0.45) higher CVD
287 score in participants aged 65-69 years, $\beta = 0.31$ (0.10; 0.52) in those 70-74 years-old and $\beta =$
288 0.26 (-0.01; 0.52) in those aged ≥ 75 years (P for hypertension-by-age interaction = 0.91).

289 Thus, in the younger age group (65-69 years) in whom fish was most strongly associated with
290 CVD burden, consuming fish 2-3 times a week was roughly equivalent (in the opposite
291 direction) to the effect of hypertension, and consuming fish ≥ 4 times had double that effect.
292 Multivariable adjustment did not meaningfully modify the results in any age group (**Figure**
293 **2B, plain lines**). Likewise, findings were virtually unchanged by additional adjustment for
294 subclinical atherosclerosis or antithrombotic medication use (data available upon request).
295 Furthermore, none of the other food groups was associated to the indicator of CVD burden,
296 and there was no evidence of interaction with age (**Figure e-2**).

297

298 *Supplementary analyses*

299 Excluding participants with cognitive impairment at baseline (n=189) slightly attenuated the
300 association between fish and CVD burden ($\beta = -0.21 [-0.40; -0.02]$ and $-0.28 [-0.57; 0.01]$ for
301 consuming fish 2-3 and ≥ 4 times per week, compared to <1 time a week) in TIV-adjusted
302 model, but the trend remained significant (P for trend = 0.008). Accounting for selection bias
303 in analysis did not meaningfully change the results (**Figure e-3**).

304 When we investigated each MRI phenotype individually, we found no significant interaction
305 of fish intake with age. Fish intake appeared linearly associated with lower WMH load (P for
306 trend <0.001) and with lower odds of covert brain infarcts (P for trend = 0.03), but not with
307 dilated perivascular spaces (P for trend ≥ 0.18 for higher degrees versus degree 1) in fully
308 adjusted models. The association of fish with dilated perivascular spaces appeared non-linear,
309 with fish intake ≥ 1 time/week significantly associated with lower odds of degree 3 (versus
310 degree 1) dilated spaces (OR = 0.66 [0.49; 0.88], 0.43 [0.32; 0.57] and 0.69 [0.62; 0.77] for 1,
311 2-3 and ≥ 4 times per week, respectively).

312 Finally, fish intake was not significantly associated with gray matter, WM and hippocampal
313 volumes (results available upon request).

314 **DISCUSSION**

315 In this large cohort of older adults, we found a strong association of fish intake frequency with
316 lower global CVD burden evaluated through a combined measure of three MRI-based
317 phenotypes, including WMH, covert brain infarcts and dilated perivascular spaces. There was
318 an effect modification by age, so that association of fish to CVD burden was stronger in
319 younger participants (aged <75 years). In the younger age group (65-69 years), the effect
320 estimate of consuming fish at least twice a week on CVD burden was roughly equivalent in
321 magnitude (in opposite direction) to the effect estimate of hypertension. When consuming fish
322 4 times per week or more, the effect was double the effect found with hypertension.

323

324 Our results confirm previous epidemiological studies reporting an association between higher
325 fish intake and lower risk of stroke,^{2,3} although few studies investigated the association of fish
326 consumption with subclinical MRI markers of cerebrovascular health, and findings have been
327 mixed overall. In the large Cardiovascular Health Study (n=3,660; aged ≥65 years), compared
328 to participants consuming fish less than once per month, those with at least three servings of
329 fish per week had lower prevalence of WM lesions and subclinical infarcts (although fish was
330 not associated with the incidence of novel infarcts).¹⁶ In contrast, both the Northern
331 Manhattan Study on strokes (n=966, mean age 72 years) and the Washington Heights–Inwood
332 Community Aging Project (WHICAP, n=707, mean age 80 years) did not find any association
333 of fish intake with WMH¹⁷ or infarcts.²⁰

334 Most previous studies on fish and WMH or infarcts did not report any effect modification by
335 age.¹⁶ A notable exception is WHICAP in which, in accordance with our findings, age-
336 stratification indicated stronger association of the Mediterranean diet with infarcts for younger
337 participants.²⁰

338 The effect of fish on brain vasculature may be largely attributed to LC n-3 PUFA, but again,
339 associations between higher blood n-3 PUFA and lower WMH load^{11–15} or less infarcts¹¹ have
340 been conflicting in the literature.^{11,13,18,19} For example, in 1,575 participants from the

341 Framingham Offspring cohort (mean age 67 years), higher red blood cell docosahexaenoic
342 acid level was associated with lower WMH volume, although the relation did not remain
343 significant after adjustment for vascular risk factors.¹³ In the Oregon Brain Aging Study
344 cohort (n=42, mean age 87 years), a nutrient biomarker pattern characterized by higher
345 plasma n-3 PUFA was associated with lower WMH volume, but only among participants
346 without depression.¹² Our findings are consistent with the single study to our knowledge, that
347 combined, among relatively young older adults (mean age 64 years, n=220), several MRI
348 phenotypes (i.e., microbleeds, lacunar infarcts, high-grade WM changes and perivascular
349 spaces) to relate blood n-3 PUFA to overall CVD burden. However, the study was among
350 acute ischemic stroke patients, limiting comparability with our findings.²²

351

352 As with observational studies, the few clinical trials investigating the effect of fish oil or LC
353 n-3 PUFA supplementation on (mostly clinical) brain aging outcomes reported inconsistent
354 results.³⁹ In spite of large sample sizes, trials on n-3 PUFA supplementation (alone or in
355 combination with other domains) such as MAPT or DO-HEALTH failed to evidence effect on
356 cognitive decline.^{40,41} To date, the only trial focused on vascular MRI markers, the PUFA trial
357 (n=102, aged ≥ 75 years) reported no effect of n-3 PUFA supplementation on 3-year WMH
358 accumulation.⁴² Of note, many trials included relatively old population (e.g., mean age at
359 recruitment 75 years in both MAPT and DO-HEALTH), at an age range when the protective
360 association of fish to CVD burden was no longer apparent in our study.

361

362 The general beneficial role of n-3 PUFA for the vasculature has been long documented.⁴³ It
363 includes anti-atheroma and anti-arrhythmic properties, and favorable effects on blood
364 pressure²¹ and on endothelial membrane fluidity.⁴³ There may be also specific pathways
365 linking n-3 PUFA but also other nutrients provided by fish, such as vitamin D and selenium,
366 to cerebral small vessel disease.¹⁰ LC n-3 PUFA may preserve WM myelin sheath integrity,⁴⁴
367 amyloid- β clearance⁴⁵ and protect against disruption of the blood-brain-barrier.⁴⁶ Vitamin D is

368 implicated in vasoprotective mechanisms and blood pressure regulation,⁴⁷ and selenium is
369 involved in atherogenesis and LDL-cholesterol oxidation.⁴⁸ All three nutrient have well-
370 documented anti-inflammatory properties.⁴⁷⁻⁴⁹

371

372 A strength of this study is its high-resolution 3D MRI images and evaluation of three
373 complementary markers of CVD, including use of a cutting-edge automatic algorithm for
374 detection and quantification of WMH on T2-weighted images, which has provided robust
375 estimates of WMH volumes with very little operator intervention and a good reproducibility.³³

376 The use of a high resolution 3D MRI with small voxel size ($1.0 \times 0.98 \times 0.98 \text{ mm}^3$) and
377 multiplanar reformatting technique provides high sensitivity sequences for the detection of
378 dilated perivascular spaces of small size (2 mm) and diverse orientation, with a high
379 reliability.⁸ Moreover, we were able to control for a large number of potential confounders.

380 We used FAMD to derive a continuous indicator of CVD burden, as previous studies have
381 shown increased sensitivity of continuous quantification of small vessel disease compared to
382 simple rating scores.²³⁻²⁵ Different statistical approaches have been proposed and a
383 methodological study should be conducted to formally compare methods.

384 The main limitation of our study is the cross-sectional design, which precludes from
385 establishing that exposure (fish intake) precedes outcome (CVD burden). We assumed that
386 fish intake evaluated at one time-point in baseline reflects longer-term dietary habits. In
387 another 3C center (Bordeaux), fish intakes evaluated by repeated FFQs were relatively stable
388 over a 5-year period,⁵¹ and correlated well to baseline plasma levels of long-chain omega-3.⁵
389 Although we excluded prevalent cases of dementia, stroke and participants with history of
390 hospitalized cardiovascular diseases, who are susceptible to have modified their dietary habits
391 after a clinical event, it remains possible that individuals with infra-clinical CVD (as studied
392 here) may have spontaneously changed their diet due to subtle cognitive changes. In addition,
393 individuals included in the study were healthier than the overall cohort population; however,
394 taking into account the probability of inclusion using propensity-score-weighting did not

395 modify the association results. Moreover, although the observed association between
396 increasing fish intake and lower CVD burden was robust to adjustment for a large number of
397 potential confounders, as in any observational study, residual confounding may still persist.
398 Finally, despite an overall large sample size, age-stratified analyses were based on relatively
399 small sample size in some subgroups and findings should be replicated.

400

401 In this large population-based cohort of older adults free of dementia or history of stroke and
402 cardiovascular diseases, fish intake was associated with lower global cerebrovascular burden
403 at MRI, especially among participants aged <75 years. Our study illustrates the interest of
404 summarizing CVD burden through co-evaluation of WMH load, covert infarcts and dilated
405 perivascular spaces, that largely reflect cerebral small vessel disease, into a single continuous
406 measure. Such an approach led to powerful predictors of cognitive decline in previous
407 studies.^{23,24} Our results suggest a stronger beneficial effect of fish intake on brain vasculature
408 for younger participants, which should be taken into account when designing future studies.
409 To date, few protective factors against the development of subclinical cerebrovascular
410 damage that lead to stroke or dementia have been identified. If confirmed in prospective
411 studies or clinical trials, the beneficial role of fish intake for the preservation of
412 cerebrovascular health in very early brain aging stages may lead to relatively simple and
413 inexpensive preventive strategies.

APPENDIX 1: AUTHORS

Name	Location	Contribution
Aline Thomas, MSc	Bordeaux, France	Designed and conceptualized study; analyzed the data; drafted the manuscript
Bernard Mazoyer, MD, PhD	Bordeaux, France	Major role in experiment design and acquisition of data; provided significant advice; revised the manuscript
Fabrice Crivello, PhD	Bordeaux, France	Major role in acquisition of data; provided significant advice; revised the manuscript
Stephanie Debette, MD, PhD	Bordeaux, France	Major role in acquisition of data; provided significant advice; revised the manuscript
Christophe Tzourio, MD, PhD	Bordeaux, France	Major role in experiment design and acquisition of data; provided significant advice; revised the manuscript
Cécilia Samieri	Bordeaux, France	Supervised the research project; designed and conceptualized study; drafted the manuscript

REFERENCES

1. Samieri C, Morris M-C, Bennett DA, et al. Fish Intake, Genetic Predisposition to Alzheimer Disease, and Decline in Global Cognition and Memory in 5 Cohorts of Older Persons. *Am J Epidemiol.* 2018;187(5):933-940. doi:10.1093/aje/kwx330
2. Chowdhury R, Stevens S, Gorman D, et al. Association between fish consumption, long chain omega 3 fatty acids, and risk of cerebrovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2012;345:e6698. doi:10.1136/bmj.e6698
3. Zhao W, Tang H, Yang X, et al. Fish Consumption and Stroke Risk: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc.* 2019;28(3):604-611. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.10.036
4. Bakre AT, Chen R, Khutan R, et al. Association between fish consumption and risk of dementia: a new study from China and a systematic literature review and meta-analysis. *Public Health Nutr.* 2018;21(10):1921-1932. doi:10.1017/S136898001800037X
5. Thomas A, Baillet M, Proust-Lima C, et al. Blood polyunsaturated omega-3 fatty acids, brain atrophy, cognitive decline, and dementia risk. *Alzheimers Dement.* 2021;17(3):407-416. doi:10.1002/alz.12195
6. Vermeer SE, Longstreth WT, Koudstaal PJ. Silent brain infarcts: a systematic review. *Lancet Neurol.* 2007;6(7):611-619. doi:10.1016/S1474-4422(07)70170-9
7. Alber J, Alladi S, Bae H-J, et al. White matter hyperintensities in vascular contributions to cognitive impairment and dementia (VCID): Knowledge gaps and opportunities. *Alzheimers Dement N Y N.* 2019;5:107-117. doi:10.1016/j.trci.2019.02.001
8. Zhu Y-C, Dufouil C, Soumaré A, Mazoyer B, Chabriat H, Tzourio C. High Degree of Dilated Virchow-Robin Spaces on MRI is Associated with Increased Risk of Dementia. *J Alzheimers Dis.* 2010;22(2):663-672. doi:10.3233/JAD-2010-100378
9. Raz L, Knoefel J, Bhaskar K. The neuropathology and cerebrovascular mechanisms of dementia. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab.* 2016;36(1):172-186. doi:10.1038/jcbfm.2015.164
10. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol.* 2010;9(7):689-701. doi:10.1016/S1474-4422(10)70104-6
11. Virtanen JK, Siscovick DS, Lemaitre RN, et al. Circulating omega-3 polyunsaturated fatty acids and subclinical brain abnormalities on MRI in older adults: the Cardiovascular Health Study. *J Am Heart Assoc.* 2013;2(5):e000305. doi:10.1161/JAHA.113.000305
12. Bowman GL, Silbert LC, Howieson D, et al. Nutrient biomarker patterns, cognitive function, and MRI measures of brain aging. *Neurology.* 2012;78(4):241-249. doi:10.1212/WNL.0b013e3182436598
13. Tan ZS, Harris WS, Beiser AS, et al. Red blood cell ω -3 fatty acid levels and markers of accelerated brain aging. *Neurology.* 2012;78(9):658-664. doi:10.1212/WNL.0b013e318249f6a9
14. Nagai K, Koshiba H, Shibata S, Matsui T, Kozaki K. Correlation between the serum eicosapentanoic acid-to-arachidonic acid ratio and the severity of cerebral white matter hyperintensities in older adults with memory disorder. *Geriatr Gerontol Int.* 2015;15 Suppl 1:48-52. doi:10.1111/ggi.12657
15. Suwa M, Yamaguchi S, Komori T, Kajimoto S, Kino M. The Association between Cerebral White Matter Lesions and Plasma Omega-3 to Omega-6 Polyunsaturated Fatty Acids Ratio to Cognitive Impairment Development. *BioMed Res Int.* 2015;2015:153437. doi:10.1155/2015/153437
16. Virtanen JK, Siscovick DS, Longstreth WT, Kuller LH, Mozaffarian D. Fish consumption and risk of subclinical brain abnormalities on MRI in older adults. *Neurology.* 2008;71(6):439-446. doi:10.1212/01.wnl.0000324414.12665.b0

17. Gardener H, Scarmeas N, Gu Y, et al. Mediterranean diet and white matter hyperintensity volume in the Northern Manhattan Study. *Arch Neurol*. 2012;69(2):251-256. doi:10.1001/archneurol.2011.548
18. Moon SY, de Souto Barreto P, Chupin M, et al. Association between Red Blood Cells Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and White Matter Hyperintensities: The MAPT Study. *J Nutr Health Aging*. 2018;22(1):174-179. doi:10.1007/s12603-017-0965-5
19. Shinto L, Lahna D, Murchison CF, et al. Oxidized Products of Omega-6 and Omega-3 Long Chain Fatty Acids Are Associated with Increased White Matter Hyperintensity and Poorer Executive Function Performance in a Cohort of Cognitively Normal Hypertensive Older Adults. *J Alzheimers Dis JAD*. 2020;74(1):65-77. doi:10.3233/JAD-191197
20. Scarmeas N, Luchsinger JA, Stern Y, et al. Mediterranean diet and magnetic resonance imaging-assessed cerebrovascular disease. *Ann Neurol*. 2011;69(2):257-268. doi:10.1002/ana.22317
21. Colussi G, Catena C, Novello M, Bertin N, Sechi LA. Impact of omega-3 polyunsaturated fatty acids on vascular function and blood pressure: Relevance for cardiovascular outcomes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis NMCD*. 2017;27(3):191-200. doi:10.1016/j.numecd.2016.07.011
22. Song T-J, Chang Y, Shin M-J, Heo JH, Kim Y-J. Low levels of plasma omega 3-polyunsaturated fatty acids are associated with cerebral small vessel diseases in acute ischemic stroke patients. *Nutr Res N Y N*. 2015;35(5):368-374. doi:10.1016/j.nutres.2015.04.008
23. Staals J, Booth T, Morris Z, et al. Total MRI load of cerebral small vessel disease and cognitive ability in older people. *Neurobiol Aging*. 2015;36(10):2806-2811. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2015.06.024
24. Jokinen H, Koikkalainen J, Laakso HM, et al. Global Burden of Small Vessel Disease-Related Brain Changes on MRI Predicts Cognitive and Functional Decline. *Stroke*. 2020;51(1):170-178. doi:10.1161/STROKEAHA.119.026170
25. Hamilton O, Cox SR, Ballerini L, et al. Associations between total MRI-visible small vessel disease burden and domain-specific cognitive abilities in a community-dwelling older-age cohort. *Neurobiol Aging*. 2021;105:25-34. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2021.04.007
26. 3C Study Group. Vascular factors and risk of dementia: design of the Three-City Study and baseline characteristics of the study population. *Neuroepidemiology*. 2003;22(6):316-325.
27. Barberger-Gateau P, Raffaitin C, Letenneur L, et al. Dietary patterns and risk of dementia: the Three-City cohort study. *Neurology*. 2007;69(20):1921-1930. doi:10.1212/01.wnl.0000278116.37320.52
28. Lemaître H, Crivello F, Grassiot B, Alperovitch A, Tzourio C, Mazoyer B. Age- and sex-related effects on the neuroanatomy of healthy elderly. *NeuroImage*. 2005;26(3):900-911. doi:10.1016/j.neuroimage.2005.02.042
29. Crivello F, Lemaître H, Dufouil C, et al. Effects of ApoE-ε4 allele load and age on the rates of grey matter and hippocampal volumes loss in a longitudinal cohort of 1186 healthy elderly persons. *NeuroImage*. 2010;53(3):1064-1069. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.12.116
30. DeBette S, Markus HS. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010;341:c3666. doi:10.1136/bmj.c3666
31. Abbott NJ. Evidence for bulk flow of brain interstitial fluid: significance for physiology and pathology. *Neurochem Int*. 2004;45(4):545-552. doi:10.1016/j.neuint.2003.11.006
32. Zhu Y-C, Tzourio C, Soumaré A, Mazoyer B, Dufouil C, Chabriat H. Severity of dilated Virchow-Robin spaces is associated with age, blood pressure, and MRI markers of small vessel disease: a population-based study. *Stroke*. 2010;41(11):2483-2490. doi:10.1161/STROKEAHA.110.591586
33. Maillard P, Delcroix N, Crivello F, et al. An automated procedure for the assessment of white matter hyperintensities by multispectral (T1, T2, PD) MRI and an evaluation of its between-centre reproducibility based on two large community databases. *Neuroradiology*. 2008;50(1):31-42. doi:10.1007/s00234-007-0312-3

34. Godin O, Tzourio C, Rouaud O, et al. Joint effect of white matter lesions and hippocampal volumes on severity of cognitive decline: the 3C-Dijon MRI study. *J Alzheimers Dis JAD*. 2010;20(2):453-463. doi:10.3233/JAD-2010-1389
35. Yao M, Zhu Y-C, Soumaré A, et al. Hippocampal perivascular spaces are related to aging and blood pressure but not to cognition. *Neurobiol Aging*. 2014;35(9):2118-2125. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2014.03.021
36. Scarmeas N, Anastasiou CA, Yannakoulia M. Nutrition and prevention of cognitive impairment. *Lancet Neurol*. 2018;17(11):1006-1015. doi:10.1016/S1474-4422(18)30338-7
37. Tai LM, Thomas R, Marottoli FM, et al. The Role of APOE in Cerebrovascular Dysfunction. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2016;131(5):709-723. doi:10.1007/s00401-016-1547-z
38. Philipps V, Amieva H, Andrieu S, et al. Normalized Mini-Mental State Examination for assessing cognitive change in population-based brain aging studies. *Neuroepidemiology*. 2014;43(1):15-25. doi:10.1159/000365637
39. McNamara RK, Asch RH, Lindquist DM, Krikorian R. Role of polyunsaturated fatty acids in human brain structure and function across the lifespan: An update on neuroimaging findings. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2018;136:23-34. doi:10.1016/j.plefa.2017.05.001
40. Andrieu S, Guyonnet S, Coley N, et al. Effect of long-term omega 3 polyunsaturated fatty acid supplementation with or without multidomain intervention on cognitive function in elderly adults with memory complaints (MAPT): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2017;16(5):377-389. doi:10.1016/S1474-4422(17)30040-6
41. Bischoff-Ferrari HA, Vellas B, Rizzoli R, et al. Effect of Vitamin D Supplementation, Omega-3 Fatty Acid Supplementation, or a Strength-Training Exercise Program on Clinical Outcomes in Older Adults: The DO-HEALTH Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;324(18):1855-1868. doi:10.1001/jama.2020.16909
42. Bowman GL, Silbert LC, Dodge HH, et al. Effects of omega-3 fatty acids on cerebral white matter hyperintensities and medial temporal lobe atrophy in older non-demented adults: A 3-year randomized-controlled phase 2 trial. *Alzheimers Dement*. 2020;16(S10):e046608. doi:https://doi.org/10.1002/alz.046608
43. De Caterina R. n-3 fatty acids in cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2011;364(25):2439-2450. doi:10.1056/NEJMra1008153
44. Pu H, Guo Y, Zhang W, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation improves neurologic recovery and attenuates white matter injury after experimental traumatic brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2013;33(9):1474-1484. doi:10.1038/jcbfm.2013.108
45. Yan L, Xie Y, Satyanarayanan SK, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids promote brain-to-blood clearance of β -Amyloid in a mouse model with Alzheimer's disease. *Brain Behav Immun*. 2020;85:35-45. doi:10.1016/j.bbi.2019.05.033
46. Zhang W, Zhang H, Mu H, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids mitigate blood-brain barrier disruption after hypoxic-ischemic brain injury. *Neurobiol Dis*. 2016;91:37-46. doi:10.1016/j.nbd.2016.02.020
47. Michos ED, Melamed ML. Vitamin D and cardiovascular disease risk. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2008;11(1):7-12. doi:10.1097/MCO.0b013e3282f2f4dd
48. Benstoem C, Goetzenich A, Kraemer S, et al. Selenium and its supplementation in cardiovascular disease--what do we know? *Nutrients*. 2015;7(5):3094-3118. doi:10.3390/nu7053094
49. Cunnane SC, Plourde M, Pifferi F, Bégin M, Féart C, Barberger-Gateau P. Fish, docosahexaenoic acid and Alzheimer's disease. *Prog Lipid Res*. 2009;48(5):239-256. doi:10.1016/j.plipres.2009.04.001
50. Pelletier A, Barul C, Féart C, et al. Mediterranean diet and preserved brain structural connectivity in older subjects. *Alzheimers Dement*. 2015;11(9):1023-1031. doi:10.1016/j.jalz.2015.06.1888

Table 1. Participants' characteristics according to increasing fish intake categories, the 3C Dijon study, 1999-2000 (n = 1,623)

	Total population (N = 1,623)	Fish intake (times /week)			
		<1 (N = 173)	1 (N = 603)	2-3 (N = 756)	≥4 (N = 91)
Age (y), mean (SD)	72.3 (4.1)	72.3 (3.8)	72.1 (4.0)	72.5 (4.1)	72.1 (3.9)
Female, n (%)	1,020 (62.8)	119 (68.8)	341 (56.6)	499 (66.0)	61 (67.0)
Educational level, n (%)					
None or primary	263 (16.2)	41 (23.7)	102 (16.9)	107 (14.2)	13 (14.3)
Secondary	723 (44.6)	79 (45.7)	277 (46.0)	329 (43.6)	38 (41.8)
High school	305 (18.8)	34 (19.7)	107 (17.8)	152 (20.1)	12 (13.2)
University	330 (20.4)	19 (11.0)	116 (19.3)	167 (22.1)	28 (30.8)
Monthly income (euros), n (%)					
<750	48 (3.1)	10 (5.9)	13 (2.2)	22 (3.0)	3 (3.5)
[750 – 1500[448 (28.7)	72 (42.6)	163 (28.0)	185 (25.6)	28 (32.9)
[1500 – 2250[449 (28.8)	43 (25.4)	179 (30.8)	208 (28.8)	19 (22.4)
≥ 2250	584 (37.5)	44 (26.0)	218 (37.5)	290 (40.1)	32 (37.6)
Refused to answer	30 (1.9)	0 (0.0)	9 (1.5)	18 (2.5)	3 (3.5)
Moderate to vigorous physical activity, n (%)	1,219 (79.7)	112 (69.6)	436 (76.2)	596 (84.1)	75 (85.2)
Smoking, packs/year, mean (SD)	7.4 (15.9)	6.4 (12.9)	8.3 (17.9)	7.0 (15.1)	6.4 (13.4)
Alcohol, drinks/week, mean (SD)	8.7 (10.1)	6.7 (11.5)	9.9 (10.5)	8.4 (9.4)	6.7 (9.0)
BMI (kg/m ²), mean (SD)	25.3 (3.8)	26.1 (4.2)	25.4 (3.7)	25.1 (3.6)	25.2 (3.7)
Diabetes, n (%)	125 (7.8)	16 (9.4)	46 (7.7)	55 (7.3)	8 (8.8)
Hypertension, n (%)	1,244 (76.6)	130 (75.1)	471 (78.1)	571 (75.5)	72 (79.1)
Hypercholesterolemia, n (%)	901 (55.9)	99 (58.2)	312 (52.0)	435 (57.8)	55 (60.4)
History of cardiovascular disease ^a , n (%)	327 (21.3)	35 (21.7)	115 (20.1)	154 (21.5)	23 (26.7)
Antithrombotic treatment, n (%)	186 (11.5)	13 (7.5)	72 (11.9)	90 (11.9)	11 (12.1)
Carotid plaque at ultrasound, n (%)	725 (46.1)	82 (48.8)	270 (46.3)	339 (46.2)	34 (38.6)

CCA-IMT (mm), mean (SD)	0.68 (0.11)	0.68 (0.10)	0.69 (0.11)	0.68 (0.11)	0.67 (0.10)
<i>APOE</i> ε4 status, n (%)	354 (21.8)	40 (23.4)	117 (19.6)	184 (24.5)	13 (14.3)
MMSE score (range, 0-30), mean (SD)	27.7 (1.8)	27.6 (2.0)	27.7 (1.7)	27.7 (1.8)	27.7 (1.8)
BVRT score (range, 0-15), mean (SD)	11.8 (1.9)	11.4 (2.1)	11.7 (1.8)	11.8 (1.9)	12.1 (1.7)
TMT-A score, mean (SD)	30.5 (10.0)	30.1 (10.1)	30.2 (10.0)	30.7 (10.1)	32.1 (9.8)
TMT-B score, mean (SD)	14.3 (7.1)	13.5 (7.2)	14.3 (7.0)	14.2 (7.2)	16.1 (6.9)
IST score, mean (SD)	34.2 (6.7)	34.0 (7.1)	34.3 (6.5)	34.0 (6.8)	35.7 (7.1)
Meat (times/week), mean (SD)	4.8 (1.9)	5.2 (2.2)	5.3 (1.7)	4.4 (1.8)	3.2 (1.8)
Fruits and vegetables (times/week), mean (SD)	17.4 (3.9)	16.5 (4.2)	17.1 (3.8)	17.7 (3.9)	17.9 (3.9)
Legumes (times/week), mean (SD)	0.62 (0.56)	0.57 (0.42)	0.61 (0.56)	0.64 (0.51)	0.68 (0.98)
Olive Oil (preferred source of added fat), n (%)	619 (42.1)	47 (31.1)	193 (35.5)	328 (47.5)	51 (60.7)

Abbreviations: 3C = Three-City; *APOE*ε4 = ε4 allele of the apolipoprotein E gene; BMI = body mass index; BVRT = Benton Visual Retention Test; CCA-IMT = common carotid artery intima-media thickness; IST = Isaacs Set Test; MMSE = Mini-Mental State Examination; SD = standard deviation; TMT-A/B = Trail Making Test part A/B.

Means and percentages are of non-missing values. Missing values (by decreasing %): 9.4% for olive oil consumption, 7.1% for alcohol consumption, 5.7% for physical activity, 5.1% for non-hospitalized cardiovascular disease, 4.4% for CCA-IMT, 4.3% for TMT-B, 3.9% for monthly income, 3.1% for carotid plaque, 1.5% for TMT-A, 1.4% for tobacco consumption, 1.0% for diabetes, 0.8% for *APOE*ε4 status and BVRT score, 0.6% for hypercholesterolemia, 0.5% for IST score, 0.1% for educational level, BMI, MMSE and fruits and vegetables intake.

^a Non-hospitalized angina pectoris, cardiac rate disorder (including arterial fibrillation), heart failure or lower limbs arteritis (history of hospitalized cardiovascular diseases were excluded from study sample).

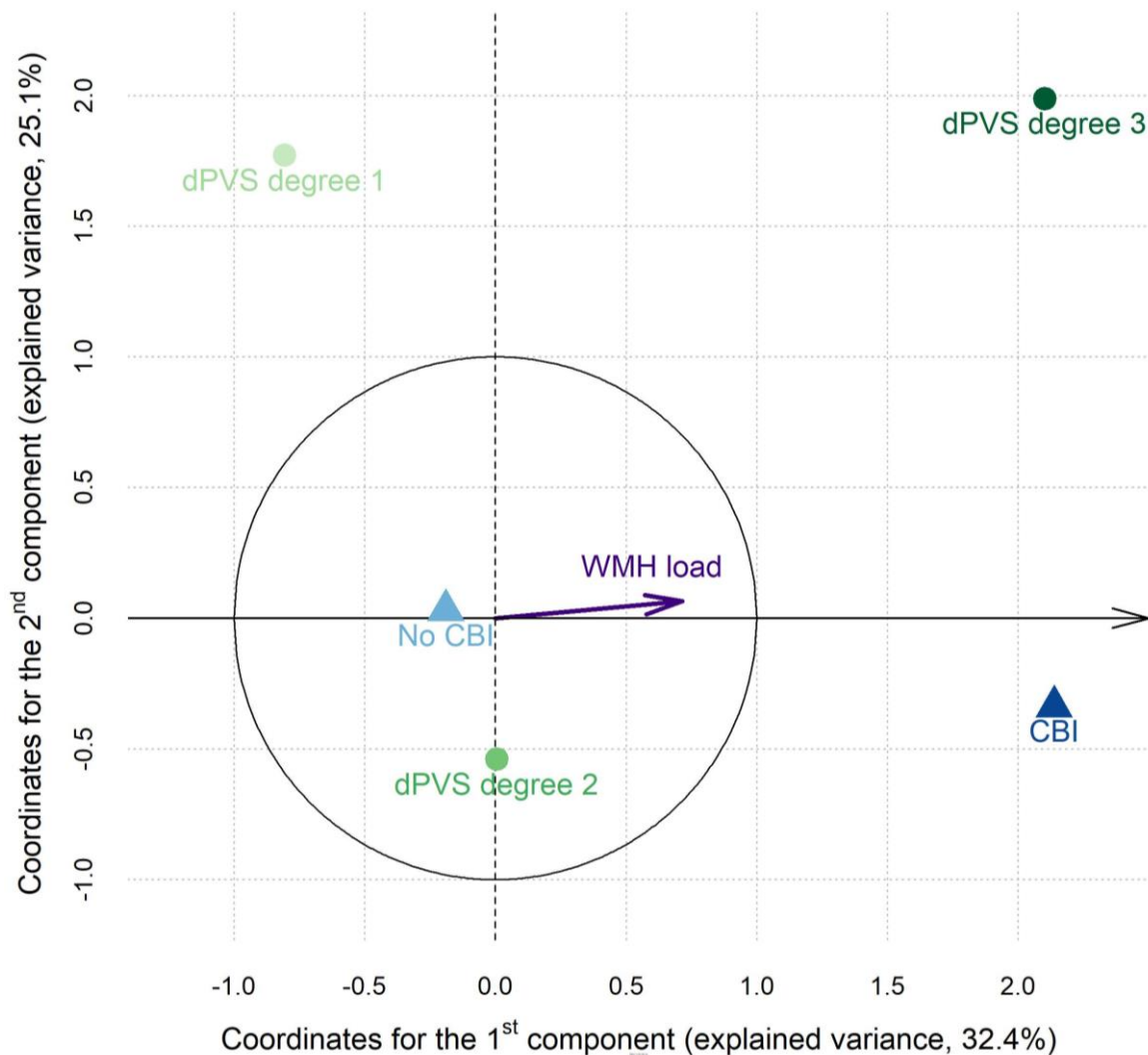
Table 2. Contribution of each MRI phenotype to the global cerebrovascular disease burden indicator,^a the 3C Dijon study, 1999-2000 (n = 1,623)

	Total population	Quartiles of global CVD burden indicator			
		Q1	Q2	Q3	Q4
WMH load (%), mean (SD)	2.2 (2.0)	1.1 (0.6)	1.3 (0.4)	2.2 (0.5)	4.3 (3.0)
Covert brain infarcts, n (%)	132 (8.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	132 (32.5)
Dilated perivascular space severity					
Degree 1	269 (16.6)	236 (58.1)	9 (2.2)	7 (1.7)	17 (4.2)
Degree 2	1,254 (77.3)	170 (41.9)	397 (97.8)	398 (98.3)	289 (71.2)
Degree 3	100 (6.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	100 (24.6)

Abbreviations: 3C = Three-City; CVD = cerebrovascular disease; WMH = white matter hyperintensities

^a A global indicator of CVD burden was defined as the first component of a Factor Analysis of Mixed Data applied to three brain MRI markers (WMH load, covert brain infarcts and dilated perivascular spaces; 32.4% of data variance explained by the first component).

Figure 1. First factorial plane of a Factor Analysis of Mixed Data applied to the three MRI phenotypes of cerebrovascular disease (emphasizing the first principal component [x axis] used as a global CVD burden indicator), the 3C Dijon study, 1999-2000 (n = 1,623)



Abbreviations: 3C = Three-City; CBI = covert brain infarct; CVD = cerebrovascular disease; dPVS = dilated perivascular spaces; MRI = magnetic resonance imaging; WMH = white matter hyperintensities

The objective of this graphical representation is to interpret the global indicator of cerebrovascular burden calculated from the first component of the Factor Analysis of Mixed Data (FAMD). In dimension-reduction approaches, *principal components* are linear combinations of variables weighted by geometrically defined *eigenvectors* in a *variable space* (defined by p variables). Here, the 3 MRI markers are represented by $p = 6$ variables/modalities (continuous WMH load; 2 CBI and 3 dPVS modalities).

A new space, the *factorial space* (maximum of p dimensions), is constructed by sequentially identifying the orthogonal eigenvectors that best summarize the data while keeping most of its information. The *first factorial plane* of this new space is defined by the first [x axis] and second [y axis] components, which explain most of the variance in the data. This is the best 2D summary of the data that is emphasized in the figure. The figure displays the projection of variables/modalities onto this first factorial plane. The *factorial coordinates* (defined in each factorial plane) inform about the contribution of each variable on each component. Hence, the first component, defined by elevated coordinates for WMH load, CBI and dPVS degree 3, represents individuals with higher values for the 3 markers.

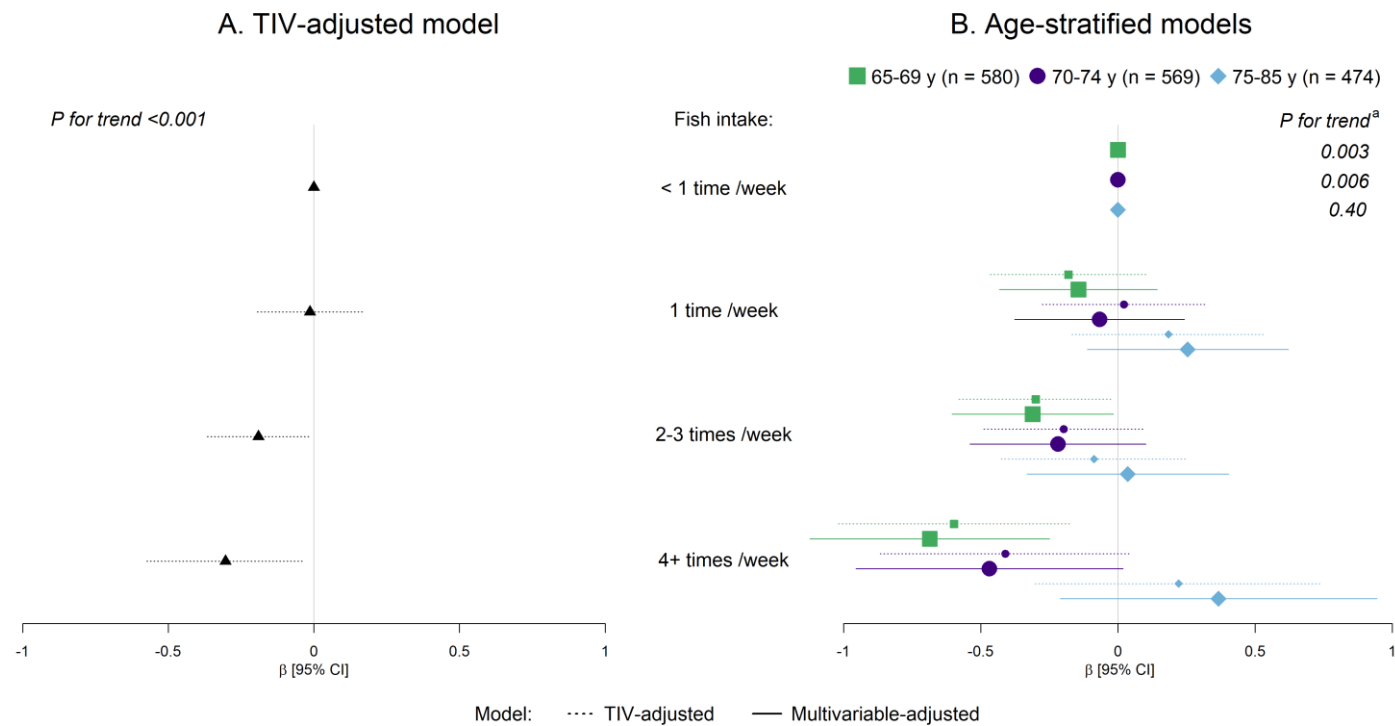
In FAMD, coordinates of continuous and categorical variables are not directly comparable, as they are computed from different methodologies: linear correlation between the variable and the component, for continuous variables; and barycenter of projected observations which possess the modality (normalized by the inverse of the modality frequency), for categorical variables.

There is a direct link between factorial coordinates of each variable in the factorial space as plotted here, eigenvectors from the variable space, and the coefficients of the linear combinations of variables for definition of principal components. Eigenvectors are defined by the $p = 6$ factorial coordinates divided by the squared root of the variance explained by the component (i.e., the *eigenvalue*). In FAMD, *coefficients* are computed as follows: eigenvector element divided by the empirical standard deviation of the variable for continuous variables; and eigenvector element for each modality of categorical variables.

Here, the first FAMD component score (i.e., the “CVD burden indicator” labeling the first component) was defined as the linear combination of each variable/modality weighted by its corresponding coefficient as follows: CVD indicator score = $0.312 \text{ WMH load} - 0.709 \text{ dPVS d1} + 0.005 \text{ dPVS d2} + 1.847 \text{ dPVS d3} - 0.166 \text{ no CBI} + 1.878 \text{ CBI}$.

The figure superimposes a correlation circle for WMH load (continuous) and factorial map for dPVS and CBI (categorical). The first component that represents the global CVD burden indicator in our analyses was emphasized with a solid line (x axis line) and with a light-to-dark color scaling set proportional to variables/modalities factorial coordinates indicating their contribution to that component.

Figure 2. Association of fish intake with the global cerebrovascular disease burden indicator, the 3C Dijon study, 1999-2000 (n = 1,623)



β coefficient and 95% confident intervals were estimated by linear regression models with fish intake as a main explanatory variable (upper intake categories versus <1 time per week as a reference). Panel A: model adjusted for total intracranial volume (TIV). Panel B: age-stratified models, (i) adjusted for TIV (dotted lines) and (ii) further adjusted for sex, educational level, monthly income, body mass index, tobacco consumption, alcohol consumption, intakes of fruits and vegetables, legumes, meat and olive oil, engagement in moderate to vigorous physical activity, diabetes, history of non-hospitalized cardiovascular diseases, hypertension, hypercholesterolemia and carrying $\epsilon 4$ allele of the apolipoprotein E gene (solid lines). *P*-value for linear trend across categories was obtained using a continuous variable in which participants in a given category were assigned the median number of times of fish intake per week.

^a *P*-values for linear trends across fish intake categories estimated in age-stratified TIV-adjusted model (*P* for trend in multivariable-adjusted models were: <0.001 in 65-69 years; 0.02 in 70-75 years; and 0.91 in ≥ 75 years).

3.3.3 Résultats complémentaires

3.3.3.1 Autres aliments et fardeau cérébrovasculaire à l'IRM

Les éléments supplémentaires de l'article sont présentés en **Annexe XI**. Dans l'article, l'association entre la consommation de poisson et le fardeau cérébrovasculaire était ajustée sur quatre autres composantes majeures de l'alimentation, avec un rôle possible pour la santé cérébrale : les fruits et légumes, les légumineuses, la viande, et l'huile d'olive. Dans le modèle mutuellement ajusté, aucune de ces composantes n'était associée à l'indicateur du fardeau cérébrovasculaire à l'IRM (**Tableau 22**).

Tableau 22. Associations entre les consommations de fruits et légumes, de légumineuses, de viande et d'huile d'olive et l'indicateur du fardeau cérébrovasculaire à l'Imagerie par Résonance Magnétique (n = 1.623), cohorte des 3-Cités, Dijon, 1999-2000

Consommations alimentaires	β^*	IC _{95%}	P de tendance
Fruits et légumes (en occasions /jour)			0,95
≤1	Référence	-	
]1 – 2]	-0,07	-0,44 – 0,31	
]2 – 3[-0,15	-0,51 – 0,21	
≥3	-0,02	-0,38 – 0,34	
Légumineuses (en occasions /semaine)			0,76
Jamais	Référence	-	
<1	0,004	-0,17 – 0,18	
1	-0,003	-0,21 – 0,20	
≥2	0,08	-0,25 – 0,40	
Viande (en occasions /semaine)			0,91
≤1	Référence	-	
[2 – 3]	0,05	-0,19 – 0,29	
[4 – 6]	0,02	-0,21 – 0,26	
≥7	0,02	-0,22 – 0,27	
Huile d'olive			0,32
Non consommée	Référence	-	
Consommation modérée	0,12	-0,03 – 0,26	
Principale source de matière grasse	0,07	-0,07 – 0,21	

* Coefficients (et intervalle de confiance à 95% [IC_{95%}]) estimés les consommations de fruits et légumes, légumineuses, viande et huile d'olive par un modèle de régression linéaire mutuellement ajusté et avec pour covariables : la consommation de poisson (exposition d'intérêt principal), l'âge le sexe, le volume intracrânien total, le niveau d'étude, le revenu mensuel, l'indice de masse corporelle, les consommations de tabac et d'alcool, la pratique d'une activité physique régulière, les antécédents de maladies cardiovasculaires non-hospitalisées, le diabète, l'hypertension, l'hypercholestérolémie, le statut porteur ou non-porteur de l'allèle $\epsilon 4$ du gène de l'apolipoprotéine E (voir paragraphe **2.1.5 Variables d'ajustement** pour la définition des covariables).

Pour les consommations de fruits et légumes, de légumineuses et de viande, la P-valeur fournie correspond à la P-valeur pour la tendance linéaire entre les catégories, obtenue en utilisant, pour chaque participant, une variable quantitative continue égale à la médiane des occasions de consommations pour la catégorie d'appartenance (par exemple, pour la consommation de viande : 1 occasion /semaine pour les participants dans la catégorie ≤1, 2,5 occasions /semaine pour [2 – 3], 5 occasions /semaine pour [4 – 6] et 7 occasions /semaine pour la catégorie ≥7).

3.3.3.2 Consommation de poisson et marqueurs des lésions cérébrovasculaires

Dans une analyse supplémentaire de l'article, nous avons montré des tendances significatives pour l'association entre la consommation de poisson et les trois marqueurs IRM individuellement : charge en hypersignaux de la substance blanche, présence d'infarctus cérébraux et sévérité des dilatations des espaces périvasculaires. Les représentations graphiques associées à cette analyse sont présentés en **Figure 33**. Une association significative était observée entre une consommation de poisson supérieure à quatre fois par semaine et une moindre charge en hypersignaux de la substance blanche. La consommation de poisson était également associée une sévérité des dilatations des espaces périvasculaires moins élevée, et particulièrement à un moindre risque de présenter des dilatations sévères (degré 3).

3.3.3.3 Nutriments, MIND diet et hypersignaux de la substance blanche

Dans la cohorte 3C Bordeaux, les hypersignaux de la substance blanche étaient les seules lésions vasculaires disponibles. Les volumes des hypersignaux étaient mesurés pour les trois examens IRM et l'évolution de la charge en hypersignaux entre les deux premières visites IRM a été estimée. Aucune association n'a été identifiée entre les expositions d'intérêt définies dans nos précédents travaux de thèse (AGPI n-3, caroténoïdes totaux, vitamine D, MIND diet) et ces différentes mesures des hypersignaux de la substance blanche, en ajustant sur les facteurs de confusions précédemment décrit. Ces résultats restent exploratoires, issus d'échantillons de 150 à 430 participants (selon le suivi et l'exposition considérée) et pourraient être d'avantage investigués.

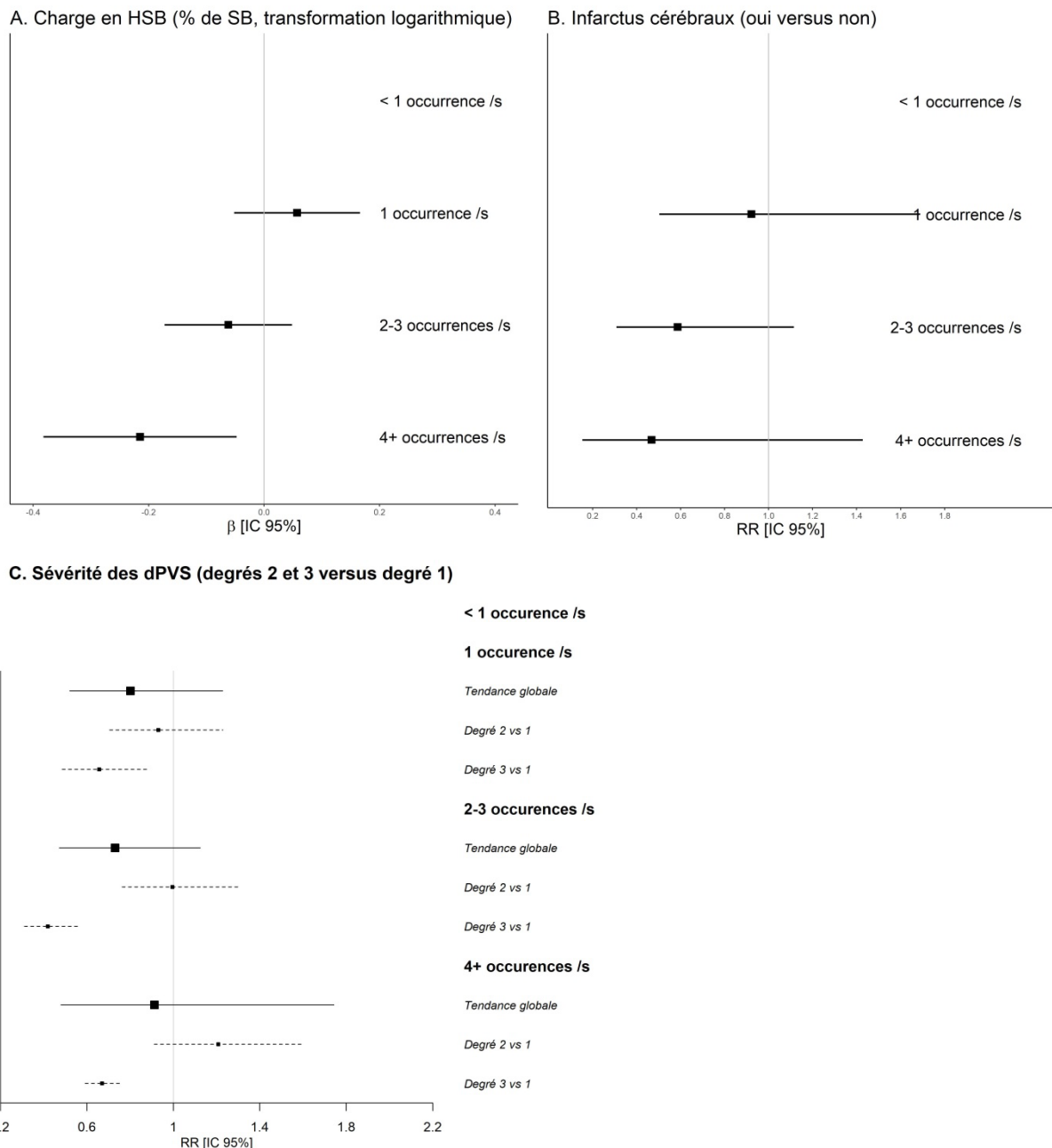


Figure 33. Associations entre la consommation de poisson et la charge en hypersignaux de la substance blanche, la présence d'infarctus cérébraux et la sévérité des dilatations des espaces périvasculaires (n = 1.623), cohorte des 3-Cités, Dijon, 1999-2000.

Des modèles de régressions ont été appliqués pour chacune des lésions vasculaires à l'IRM séparément, avec la consommation de poisson comme variable d'exposition principale (catégories supérieures versus <1 occasion par semaine en référence). Le panel A présente les coefficients β issus d'un modèle de régression linéaire pour la charge en hypersignaux de la substance blanche. Le panel B présente les risques relatifs pour la présence d'infarctus cérébraux, issus d'un modèle de régression logistique. Le panel C présente les risques relatifs pour les dilatations des espaces périvasculaires (sévérités de degré 2 et de degré 3 versus sévérité de degré 1) en fonction de la catégorie de consommation de poisson, estimés par un modèle de régression multimodal. Tous les modèles étaient ajustés sur l'âge, le sexe, le volume intracrânien total, le niveau d'étude, le revenu mensuel, l'indice de masse corporelle, les consommations de tabac et d'alcool, les consommations de fruits et légumes, de légumineuses, de viande et d'huile d'olive, la pratique d'une activité physique régulière, les antécédents de maladies cardiovasculaires non-hospitalisées, le diabète, l'hypertension, l'hypercholestérolémie, le statut porteur ou non-porteur de l'allèle $\epsilon 4$ du gène de l'apolipoprotéine E (voir paragraphe 2.1.5 Variables d'ajustement pour la définition des covariables).

Abréviations : dPVS, dilatation des espaces périvasculaires ; HSB, Hypersignaux de la Substance Blanche ; IC 95%, Intervalle de Confiance à 95% ; RR, Risque Relatif ; SB, Substance Blanche.

3.3.4 Discussion

Dans cette troisième partie nous nous sommes intéressés à la composante vasculaire du vieillissement cérébral par une approche innovante avec la combinaison de trois marqueurs IRM (hypersignaux de la substance blanche, dilatations des espaces périvasculaires et infarctus cérébraux) par une analyse factorielle de données mixtes. Nous avons montré qu'une consommation de poisson plus importante était associée à un score plus faible pour cet indicateur interprété comme le reflet du fardeau infra-clinique global des maladies cérébrovasculaires. Les autres composantes alimentaires n'étaient pas associées au fardeau cérébrovasculaire à l'IRM.

Il est à noter que les autres expositions nutritionnelles n'étaient pas associées aux hypersignaux de la substance blanche dans 3C Bordeaux, y compris pour les AGPI n-3, en contradiction avec les résultats observés pour la consommation de poisson dans 3C Dijon (sur un échantillon quatre fois plus important). Ces résultats pourraient être liés à un manque de puissance ou traduire d'un intérêt spécifique du poisson, source d'AGPI n-3 mais également de vitamine D, pour le vasculaire. Toutefois, le MIND diet était associé à une préservation de l'intégrité de la substance blanche qui n'est pas indépendante du processus vasculaire et des hypersignaux de la substance blanche. Ainsi, nos résultats contradictoires pointent du doigt la complexité des mécanismes sous-tendant la relation entre la nutrition et la santé cérébrale.

De nombreuses études se sont intéressées à l'association entre la nutrition et les lésions vasculaires, mais la plupart se sont concentrées sur les hypersignaux de la substance blanche, et quelques-unes sur les infarctus cérébraux. Dans l'ensemble, la littérature s'intéressant à la consommation de poisson ou aux AGPI n-3 a ainsi mis en évidence des résultats divergents (voir **Tableau 5**, p82). Une précédente étude a combiné quatre marqueurs des lésions cérébrovasculaires à l'IRM (par un score de marqueurs binaires pour les microsaignements, les infarctus lacunaires, la sévérité des altérations de la substance blanche et la sévérité des dilatation des espaces périvasculaires), mettant en évidence une association entre une plus faible concentration plasmatique en AGPI n-3 et un score plus faible de l'indicateur de la maladie des petites artères cérébrales, chez des participants présentant un accident vasculaire cérébral récent [315]. La combinaison de marqueurs vasculaires proposée ici pourrait ainsi permettre de mieux « capturer » la neuropathologie vasculaire dans son ensemble par rapport à l'étude des marqueurs individuels.

Notre étude propose une combinaison de trois marqueurs infra-cliniques des maladies cérébrovasculaires, mais une limite importante repose sur la non-disponibilité des données sur les microsaignements dans la cohorte 3C Dijon (nécessitant une séquence IRM particulière T2*). En effet, bien que corrélées chacune des lésions vasculaires présente des mécanismes sous-jacents spécifiques et hétérogènes [79] : les hypersignaux de la substance blanche reflètent la démyélinisation et une dégénérescence axonale d'origine ischémique ou faisant suite à une perturbation de la barrière hémato-encéphalique ; les infarctus cérébraux sont liés à des obstructions des vaisseaux sanguins ; les dilatations des espaces périvasculaires sont une accumulation de liquide interstitiel causée par un défaut de drainage suite à l'altération des parois des vaisseaux ; et les microsaignements sont des microhémorragies causées par des altérations des parois des vaisseaux et dont une localisation dans les lobules est indicatrice d'une angiopathie amyloïde cérébrale associée à la maladie d'Alzheimer. Ainsi, les microsaignements représentent la composante hémorragique de la maladie des petites artères cérébrales qui n'est donc pas captée par notre indicateur. Toutefois, la charge en microsaignements est fortement corrélée aux autres marqueurs IRM des maladies cérébrovasculaires [79,80], de sorte que même sans ce biomarqueur, notre indicateur du fardeau cérébrovasculaire à l'IRM prend en considération différents processus biologiques à l'origine des altérations vasculaires liées au vieillissement.

Une autre limite de notre étude est son schéma d'étude transversal qui ne permet pas d'établir de temporalité entre l'exposition nutritionnelle d'intérêt et l'évènement. Toutefois, comme évoqué dans les paragraphes *Discussion* des parties précédentes (3.1.5 et 3.2.4), les habitudes alimentaires tendent à être relativement stables chez les personnes âgées. Ainsi, nous faisons l'hypothèse que les fréquences de consommation évaluées par FFQ à l'inclusion reflètent les consommations antérieures.

Dans cette dernière partie nous avons donc mis en évidence un rôle bénéfique de la consommation de poisson sur les lésions cérébrovasculaires liées à l'âge, décrivant un autre mécanisme sous-jacent de la relation entre la nutrition, notamment les AGPI n-3, et le vieillissement cérébral physiologique et pathologique. Ce résultat vient compléter notre premier travail de thèse sur les AGPI n-3 et la structure cérébrale qui avait suggéré un rôle sur la composante neurodégénérative soulignant l'effet pléiotropique des AGPI n-3 /consommation de poisson sur plusieurs composantes du vieillissement cérébral.

Chapitre 4 : Discussion générale et conclusion

4.1 Discussion et perspectives

4.1.1 Résumé général des résultats

Dans cette thèse, nous avons abordé la relation entre la nutrition et la cognition d'un point de vue mécanistique, en s'intéressant à plusieurs composantes neurobiologiques du vieillissement cérébral. Dans l'ensemble, la littérature épidémiologique s'accorde sur le rôle bénéfique de la nutrition dans le développement des pathologies cérébrales liées à l'âge. Cependant, les preuves d'une efficacité concrète requièrent une meilleure compréhension des mécanismes sous-tendant ces relations. Les études en neuro-imagerie qui permettent d'observer *in vivo* les altérations cérébrales et de suivre leur évolution, apparaissent alors comme un outil essentiel pour faire avancer la recherche sur les stratégies préventives par la nutrition. Pour l'heure, les travaux épidémiologiques se sont majoritairement intéressés à quelques marqueurs spécifiques du vieillissement cérébral : volumes cérébraux et hypersignaux de la substance blanche, en premier lieu. Par ailleurs, très peu d'études longitudinales ont évalué l'association au long cours entre la nutrition et les altérations cérébrales se développant progressivement sur des dizaines d'années avant les manifestations cliniques.

L'originalité de ces travaux de thèse repose d'abord sur l'investigation des associations à long terme entre plusieurs nutriments candidats et l'atrophie cérébrale dans des régions d'intérêt, notamment le lobe temporal médian sur 10 ans. Une autre originalité consiste à avoir abordé la santé cérébrovasculaire d'un point de vue global à travers un indicateur combinant différentes lésions caractérisées par des processus corrélés mais hétérogènes, dont les dilatations des espaces périvasculaires, qui ont très peu été étudiées dans la littérature.

Si les objectifs spécifiques de ce travail ciblaient l'ensemble de la nutrition à travers différentes expositions complémentaires (du nutriment individuel au profil alimentaire), les résultats pris dans leur ensemble pointent en premier lieu vers les AGPI n-3 /la consommation de poisson, dont ces travaux de thèse suggèrent un effet à la fois sur l'atrophie cérébrale à long terme et sur les lésions vasculaires. Notre travail confirme ainsi l'intérêt spécifique de la consommation de poisson pour la santé vasculaire et cérébrale, décrit dans la littérature depuis de nombreuses années. D'autres composés nutritionnels ont montré des associations intéressantes avec la structure cérébrale, notamment les caroténoïdes et la vitamine D. Toutefois, les résultats semblent dans l'ensemble moins concordants qu'avec les AGPI n-3. Le total des caroténoïdes et le β -carotène étaient associés à une moindre atrophie du lobe temporal médian. En revanche, nous n'avons pas mis en évidence d'association entre les caroténoïdes et le risque de démence, ou entre les fruits et légumes, sources de caroténoïdes, et la charge globale en lésions vasculaires. Par ailleurs, la vitamine D était associée uniquement à l'atrophie cérébrale totale sans spécificité pour les régions vulnérables de la maladie d'Alzheimer. Ainsi, alors que les AGPI n-3 semblent avoir des propriétés pléiotropiques, combinant à la fois des effets vasculaires bénéfiques et un rôle spécifique sur la neurodégénérescence, d'autres nutriments comme le β -carotène, pourraient être impliqués dans des mécanismes plus spécifiques liés à leurs propriétés biologiques. Par exemple, les propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires de cette espèce couplées à son rôle régulateur de la neurogenèse et de la plasticité cérébrale, via la vitamine A dont elle est précurseur, pourraient protéger de la mort neuronale et de la neurodégénérescence [329,334,335]. Des études suggèrent un rôle de la vitamine D dans la clairance des dépôts A β , un mécanisme qui pourrait être évalué à la TEP [396,447]. Ainsi, des investigations longitudinales dans d'autres populations sont nécessaires pour éclaircir les résultats obtenus avec les composés nutritionnels plus « nouveaux » que les AGPI n-3 dans la littérature, comme les caroténoïdes.

Enfin, dans une approche globale de la qualité alimentaire, le MIND diet combine des aliments démontrant de propriétés neuro-protectrices dans la littérature, dont le poisson (source d'AGPI n-3 et de vitamine D) et les légumes colorés (sources de caroténoïdes) étudiés dans ces travaux de thèse. Développé récemment, en 2015, ce régime apparaît comme prometteur pour la mise en place de stratégies de prévention dans la littérature. Nos études ont confirmé cet intérêt, dans une population française, mettant en évidence une association entre le MIND diet et une préservation de l'intégrité de la substance blanche et de la structure corticale, ainsi qu'un moindre risque de démence à long terme.

Nos études apportent un nouveau regard sur l'analyse de certains marqueurs en neuro-imagerie dans le cadre du vieillissement cérébral, mais de nombreux aspects restent à explorer pour mieux décrire la relation entre la nutrition et le vieillissement cérébral dans l'objectif d'établir des stratégies de prévention efficaces par la nutrition. Nous discutons dans le chapitre suivant de quelques réflexions et perspectives générées par le présent travail.

4.1.2 Combinaison des études en neuro-imagerie

Dans ce travail de thèse, nous avons mis en avant la nécessité d'analyser la spécificité des mécanismes sous-tendant la relation entre les expositions nutritionnelles et les altérations cérébrales dans une approche vie-entière pour identifier les âges clés à cibler dans des politiques de santé publique. Pour ce faire, les futures études épidémiologiques devront s'attacher à évaluer l'association entre nutrition, structure et santé cérébrale par des approches longitudinales avec des examens en neuro-imagerie multimodaux et répétés dans le temps.

Tel que présenté et discuté dans ce manuscrit, les études en nutrition et neuro-imagerie publiées jusqu'à présent sont extrêmement disparates. Dans ce contexte, le regroupement des données issues de différentes cohortes paraît essentiel. Cela permettrait d'augmenter la taille des échantillons d'analyse et donc la puissance statistique pour détecter des associations subtiles entre la nutrition et les altérations cérébrales. En effet, du fait des coûts importants des examens IRM, les études incluant des données de neuro-imagerie sont généralement de taille modeste, à l'exception de quelques grandes cohortes. Par ailleurs, la combinaison de plusieurs études offre la possibilité d'étudier les associations entre les nombreuses expositions nutritionnelles et les différents marqueurs du vieillissement cérébral en neuro-imagerie dans des populations hétérogènes avec des habitudes alimentaires spécifiques. Les pays du bassin Méditerranéen, y compris la France, présentent, par exemple, des consommations de poisson importantes ; tandis que certains pays comme les États-Unis proposent des politiques de fortification en vitamine B [414]. On peut s'attendre à des relations différentes en fonction de la culture et des habitudes de vie de la population d'étude, et il serait important d'étudier cette hétérogénéité géographique dans des études multicentriques avec des protocoles d'analyse harmonisés.

Toutefois, le regroupement d'études se heurte à des problèmes méthodologiques tels qu'observés au sein même de la cohorte 3C dans nos travaux. En effet, les centres bordelais et dijonnais présentaient des différences dans les données disponibles (biomarqueurs plasmatiques et modalités IRM, y compris dans un même centre au cours du suivi), dans les modes de recueil (FFQ plus ou moins détaillés) et dans les procédures de traitement des données (notamment IRM), qui ne nous ont pas permis de combiner les données. Ainsi, les collaborations entre cohortes nécessitent la standardisation des procédures d'acquisition des données de neuro-imagerie et la disponibilité de données nutritionnelles comparables, ou le développement d'outils statistiques adéquats pour prendre en considération les différences entre études. Les challenges méthodologiques sont donc de taille et nous pouvons espérer qu'ils seront relevés dans les années à venir.

4.1.3 Apport du travail d'épidémiologie observationnelle à la recherche sur la prévention du vieillissement cérébral

Ce travail de thèse a par ailleurs conduit à alimenter un certain nombre de problématiques dans le domaine de la prévention du vieillissement cérébral, que nous allons détailler ci-après.

Meilleure définition de la population cible par des études d'observation de grande taille, au suivi long

Si les études épidémiologiques d'observation tendent à mettre en évidence des associations bénéfiques entre nutrition et vieillissement cognitif, les études d'intervention se sont bien souvent montrées décevantes, de sorte que la prévention par la nutrition n'est à l'heure actuelle pas encore recommandée « officiellement » pour lutter contre la démence. La mise en place de stratégies de prévention se base généralement sur des preuves concrètes d'une relation causale entre le facteur modifiable et l'évènement d'intérêt, qui selon les critères de *Bradford Hill* [565], ne peut être déduite des études d'observation telles que menées en épidémiologie nutritionnelle sur le risque de déclin cognitif ou de démence. En effet, les associations sont souvent de faible intensité, la temporalité est difficile à estimer en particulier pour ces pathologies se développant sur des dizaines d'années, et des résultats contradictoires ont été identifiés dans la littérature. Les preuves d'une causalité doivent alors être apportées par des études expérimentales. Ainsi, les échecs des essais cliniques randomisés sont aujourd'hui un

frein à la mise en place de stratégies de prévention du vieillissement cérébral par la nutrition. Plusieurs hypothèses sont avancées pour expliquer ces échecs :

- (i) La réalité est qu'il n'y a pas d'effet.
- (ii) La durée trop courte de ces essais (généralement entre six mois et trois ans) ne permettant pas d'évaluer les effets cumulatifs à long terme de l'exposition nutritionnelle et/ou d'observer les bénéfices de l'intervention qui peuvent ne pas être immédiats selon le processus au long cours du développement des pathologies du vieillissement cérébral [584].
- (iii) La population d'étude est mal définie avec, par exemple, l'inclusion de participants déments ou présentant des troubles cognitifs légers qui sont trop avancés dans le processus physiopathologique de sorte que l'intervention nutritionnelle est vaine [584]. Une population d'étude trop âgée, présentant une quantité substantielle d'altérations, pourrait aussi tirer moins de bénéfices d'une supplémentation nutritionnelle qu'une population plus jeune, en lien avec un effet à long terme, et potentiellement cumulatif, de la nutrition sur la santé. Dans notre étude transversale sur les lésions vasculaires, nous avons par exemple mis en évidence une association plus robuste chez les participants de moins de 70 ans. Enfin, les critères de sélection n'incluent généralement pas d'indication sur le statut nutritionnel à l'inclusion ; or, l'intervention pourrait avoir un effet uniquement chez les participants présentant des apports en nutriments insuffisants, et non pas chez ceux ayant des habitudes alimentaires équilibrées [585].
- (iv) La population incluse dans les essais clinique peut être sujette à des biais de sélection. Par exemple, les participants acceptant de faire partie des études tendent à avoir un niveau d'éducation plus élevé, ce qui est un facteur protecteur du déclin cognitif et de la démence.
- (v) Les effectifs sont trop modestes (généralement <500, à quelques exceptions).

Les études d'observation telles que celles menées dans ce travail de thèse peuvent contribuer concrètement à mieux définir de futurs essais thérapeutiques, en aidant à caractériser la population cible et l'effectif à inclure. Ainsi, dans une analyse supplémentaire de notre travail sur les AGPI-n3 plasmatiques et le risque de démence (**article 1**), nous avons estimé qu'un effectif d'environ 1.600 participants sur 5 ans de suivi serait nécessaire dans chaque bras de traitement (EPA+DHA versus placebo) pour mettre en évidence une différence de l'incidence de la démence telle qu'observée dans notre étude observationnelle de sujets âgés en population générale. La mise en place de tels essais cliniques de grande ampleur, 1.600×2 participants sur 5 ans, coûte très cher de

sorte que cela semble peu faisable en pratique. Ces estimations mettent en avant la nécessité d'un long suivi couplé à des effectifs importants pour des évènements d'intérêt cliniques et pourraient être une explication potentielle aux échecs des essais jusqu'alors (le plus souvent, environ 500 participants sur 6 mois). Reflet de ces constatations, un des seuls essais à avoir mis en évidence un effet bénéfique d'une alimentation de type Méditerranéenne sur le déclin cognitif est le large essai multicentrique *PREDIMED* (*PREvención con Dieta MEDiterránea*), incluant plus de 3.000 participants sur 6 ans [586,587].

En disposant de multiples marqueurs nutritionnels, ce travail de simulation (estimation de taille d'effet) peut être répliqué à plusieurs nutriments, voire à des combinaisons de nutriments aux effets synergiques, afin d'optimiser la planification d'essais cliniques en accord avec la réalité biologique d'un effet potentiellement à long terme de l'exposition nutritionnelle sur les indicateurs cliniques du vieillissement cérébral.

Outre l'estimation de la taille d'échantillon et de la durée optimale pour de futurs essais, la vocation première de l'épidémiologie observationnelle telle que menée dans ce travail est de générer de nouvelles hypothèses sur des facteurs de risque à cibler, ou encore d'étayer des hypothèses existantes en approfondissant les mécanismes biologiques, afin de définir les stratégies (quelle intervention nutritionnelle préventive ?) qui pourront ensuite être testées dans des études cliniques (quel évènement clinique d'intérêt ?). En s'intéressant aux marqueurs en neuro-imagerie, ce travail de thèse apporte ainsi une contribution originale à la compréhension des mécanismes sous-tendant la relation nutrition – cognition.

Meilleure définition de l'évènement d'intérêt (mécanisme-spécifique) par l'imagerie multimodale

Les études d'observation en neuro-imagerie permettent d'identifier des marqueurs IRM pouvant servir d'évènements de substitution objectifs, précoces et plus sensibles que la cognition ou le diagnostic de démence dans les essais cliniques. Par exemple, dans l'essai français *MAPT* comparant trois interventions (multi-domaine [stimulation cognitive, activité physique et conseils nutritionnels], supplémentation en AGPI n-3 ou les deux, versus placebo), aucun effet sur le déclin cognitif (critère de jugement principal) n'a été mis en évidence, mais l'intervention multi-domaine était associée à une moindre atrophie cérébrale sur 3 ans [227,276]. De même, dans l'essai finlandais *LipiDiDiet*, une

supplémentation multi-nutriment (Souvenaid®) était associée à une moindre atrophie cérébrale et hippocampique aux suivis à 2 et à 3 ans, tandis que l'effet sur le déclin cognitif était observable uniquement après 3 ans de suivi [474,475].

La neuro-imagerie peut permettre de déterminer les mécanismes neurobiologiques spécifiques impliquant chaque exposition nutritionnelle d'intérêt. Utiliser de tels marqueurs IRM mécanisme-spécifique comme des événements de substitution dans les essais devrait améliorer considérablement le potentiel d'efficacité des essais cliniques. Nos travaux ont, par exemple, mis en évidence un effet pléiotropique des AGPI n-3 /poisson sur la neurodégénérescence et sur le fardeau cérébrovasculaire, tandis que des associations plus limitées pour les caroténoïdes et la vitamine D semblaient traduire de mécanismes plus ciblés, en lien avec les propriétés biologiques des nutriments. Au-delà de nos études, les polyphénols, étudiés dans nombreux petits essais cliniques, semblent avoir un effet spécifique sur le fonctionnement cérébral à l'IRMf, précocement altéré dans le vieillissement cérébral [364,365,375–380].

L'investigation des mécanismes spécifiques à chaque nutriment est possible par l'utilisation de l'IRM multimodale permettant d'observer les différentes altérations cérébrales : macrostructure par IRM 3D T1, microstructure par IRM de diffusion, connectivité fonctionnelle par IRMf de repos, lésions vasculaires par IRM T2, T2* et FLAIR ; à laquelle il est possible de coupler des techniques d'imagerie TEP pour évaluer les lésions typiques de la maladie d'Alzheimer (A β et Tau) ou le métabolisme du glucose. Peu de cohortes possèdent l'ensemble de ces données de neuro-imagerie et encore moins avec des données répétées pour évaluer l'évolution des différentes altérations dans des études longitudinales. Or, la possibilité d'étudier l'ensemble des marqueurs en neuro-imagerie en lien avec les diverses expositions nutritionnelles au sein d'une même population est une des clés pour mieux appréhender les mécanismes de la relation entre la nutrition et le vieillissement cognitif.

Cette compréhension des mécanismes est importante non seulement pour définir l'évènement d'intérêt optimal pour les essais cliniques, mais également pour définir la stratégie préventive la plus efficace. En effet, les expositions nutritionnelles démontrant des effets sur plusieurs marqueurs du vieillissement cérébral seront plus intéressantes à cibler dans des stratégies de prévention.

Meilleure définition de la stratégie nutritionnelle à privilégier : nutriment, combinaison de nutriments, profil alimentaire, prévention multi-domaine

Dans cette thèse, les différents résultats observés selon l'exposition nutritionnelle étudiée soulignent l'importance d'aborder la nutrition par plusieurs approches complémentaires. Au-delà du présent travail, l'épidémiologie nutritionnelle de façon générale permet en effet d'étudier simultanément différentes approches d'exposition et ainsi de formuler des stratégies potentiellement optimales pour la prévention.

Nos travaux et ceux d'autres groupes suggèrent qu'une combinaison multi-nutriments pourrait mettre à profit les effets complémentaires de plusieurs nutriments jouant sur des mécanismes spécifiques différents [288,578], et ainsi maximiser le bénéfice sur la santé cérébrale. Quelques approches multi-nutriments ont d'ailleurs rapporté des résultats prometteurs en recherche clinique. On peut notamment citer l'essai *LipiDiDiet*, proposant une supplémentation en Souvenaid® combinant AGPI n-3 LC, vitamines B6, B9, B12, et antioxydantes C et E, phospholipides, uridine monophosphate, choline et sélénium. Cette supplémentation était associée à une moindre atrophie cérébrale et hippocampique aux suivis à 2 et à 3 ans (avec une efficacité sur le critère de jugement principal, un critère clinique, uniquement à 3 ans de suivi) [474,475].

L'approche par régimes alimentaires, comme le MIND diet étudié dans notre travail, permet de considérer les effets additifs entre les nutriments. Elle est de plus essentielle d'un point de vue santé publique pour mettre en place des stratégies de prévention compréhensibles de la population. En effet, l'adoption d'un régime alimentaire sain ne fait appel à aucune restriction alimentaire et semble abordable pour la majorité des individus. Dans notre étude, en accord avec de précédentes études d'observation, le MIND diet est apparu comme prometteur pour la prévention du vieillissement cognitif. Toutefois, les essais cliniques sont, à ce jour, peu nombreux. Dans le large essai *PREDIMED*, une alimentation de type méditerranéenne supplémentée en huile d'olive ou en noix pendant 4 à 6 ans a montré un effet significatif sur le déclin cognitif (critère de jugement secondaire) chez des personnes âgées à risque vasculaire [586,587].

Enfin, les approches multi-domaines proposant une prise en charge plus globale du mode de vie sont peut-être les plus prometteuses. Elles combinent le plus souvent des conseils nutritionnels, des interventions favorisant l'activité physique, et une stimulation cognitive. Des résultats encourageants ont été obtenus sur le déclin cognitif chez les individus à risque vasculaire dans l'essai *FINGER*, et une efficacité sur certains critères

secondaires a été atteinte chez des participants fragiles de plus de 70 ans dans l'essai *MAPT*, alors que l'essai *PreDIVA* s'est montré négatif [227–230].

Meilleure définition de la fenêtre critique d'exposition

Avec le constat que les pathologies liées à l'âge se développent sur des dizaines d'années, l'observation des altérations cérébrales *in vivo* avant même l'apparition des manifestations cliniques grâce à la neuro-imagerie devrait permettre de mieux déterminer la fenêtre d'exposition critique. Cette fenêtre correspond à la période de vie à laquelle l'effet bénéfique de la nutrition sur la structure et la santé cérébrale sera le plus important au regard du développement futur des pathologies. Pour cela, des études longitudinales avec des temps de suivi importants sont nécessaires. Nos travaux dans 3C Bordeaux proposant 10 ans de suivi renforcent l'hypothèse d'un effet à long terme de la nutrition sur l'évolution de la structure cérébrale. Une interaction avec l'âge dans notre étude sur la relation entre la consommation de poisson et le fardeau cérébrovasculaire, également identifiée dans une étude de la *Washington Heights-Inwood Community Aging Project* [310], suggérait une association plus forte chez les participants plus jeunes. Ces résultats indiquent que l'âge est un critère potentiellement important à prendre en considération dans la définition de la population cible la plus susceptible de bénéficier d'une supplémentation nutritionnelle, et qu'une prévention trop tardive pourrait s'avérer moins efficace. Un nombre croissant de travaux montre des associations entre le mode de vie à la quarantaine et le risque de pathologies cérébrales aux âges mûrs [154]. Dans l'étude *Coronary Artery Risk Development in Young Adults*, une meilleure qualité alimentaire chez le jeune adulte a même été associée à un moindre déclin cognitif à la quarantaine [588]. Il est en effet aujourd'hui admis que les effets de la nutrition s'exercent avec un effet possiblement cumulatif tout au long de la vie. Ainsi, au-delà des études chez le sujet âgé comme celles présentées dans ce travail, une approche vie-entière considérant différentes classes d'âge sera nécessaire pour identifier précisément cette fenêtre d'exposition optimale à privilégier dans les essais cliniques et pour la mise en place de stratégies de prévention. Cela constitue une perspective de recherche importante pour l'avenir que nous allons développer dans le chapitre suivant.

4.1.4 Nutrition et santé cérébrale tout au long de la vie

« Les données s'accumulent, qui montrent que les risques de maladie chronique apparaissent pendant la vie fœtale et subsistent jusqu'à un âge avancé. Un adulte atteint d'une maladie chronique a donc subi, à différents moments de sa vie, des expositions cumulées à des environnements physique et social préjudiciables. »

– OMS, 2002 –

Nutrition et plasticité cérébrale

Cette citation issue du rapport de l'OMS « Régime alimentaire, nutrition et prévention des maladies chroniques » démontre le rôle vie-entière, aujourd'hui reconnu, des expositions environnementales, comme la nutrition, sur la santé [10,589]. Ces déclarations découlent du concept des « origines développementales de la santé et des maladies (DOHaD) » proposé dans les années 1980 suite à l'observation, dans des cohortes rétrospectives, d'une association entre un petit poids de naissance et le risque de maladies chroniques à l'âge adulte [590]. Cette relation tiendrait son origine dans une réponse adaptative du fœtus, exposé à une malnutrition maternelle/fœtale, qui privilégierait le développement d'organes vitaux au détriment de celui d'autres organes, comme le foie ou les muscles, augmentant la vulnérabilité aux maladies chroniques à l'âge adulte. Depuis lors, les études épidémiologiques dans le domaine de la DOHaD ont mis en évidence un rôle de l'environnement précoce (qu'il soit physique, chimique, nutritionnel ou psychosocial) dans la santé immédiate et future [591]. Ainsi, des comportements alimentaires sains dès le plus jeune âge peuvent être bénéfiques à long terme avec des effets cumulatifs tout au long de la vie (également valables pour les effets délétères).

Par ailleurs, dans le contexte de la santé cérébrale, il a été montré que les structures cérébrales évoluent tout au long de la vie selon une dynamique générale (**Figure 2**, p9), qui peut être modulée en réponse à divers stimuli, notamment liés à l'environnement dans lequel l'individu évolue. Cette plasticité cérébrale se met en place dans l'enfance (période de développement), culmine à la fin de l'adolescence (période de maturation) et est impliquée dans les réponses individuelles aux altérations cérébrales dans le vieillissement, selon le principe de la réserve cérébrale (voir **1.2.5 Réserves cognitive et cérébrale**). Ainsi, la vision vie-entière de l'épidémiologie de la démence nécessite d'appréhender la relation entre la nutrition et la structure cérébrale en s'intéressant aux effets cumulatifs via les trajectoires d'exposition tout au long de la vie d'une part, et aux potentielles fenêtres d'exposition critiques via différentes périodes clés de la vie d'autre part.

Effets cumulés et trajectoires

Dans l'hypothèse d'un effet cumulatif de la nutrition, il est nécessaire de considérer les expositions nutritionnelles en amont de la mesure de l'évènement d'intérêt, idéalement à partir de plusieurs mesures répétées au cours du suivi. De telles études nécessitent un suivi très long dans le temps, et, pour l'heure, seules deux grandes cohortes au long cours se sont intéressées aux effets cumulatifs à long terme de l'exposition nutritionnelle sur la structure cérébrale : *Whitehall II* (en Angleterre, débuté en 1985-1988 chez des participants âgés de 35 à 55 ans) et *Framingham Heart Offspring Study* (aux États-Unis suivant des participants de 12 à 60 ans depuis 1971). Dans ces deux cohortes, trois FFQ répétés sur 10 ans ont été moyennés pour estimer les habitudes alimentaires à long terme en relation avec les volumes cérébraux et les lésions vasculaires. Ces études ont mis en évidence des associations transversales entre : un régime alimentaire plus sain (*Alternative Healthy Eating Index*) sur 10 ans et un volume hippocampique plus important [292] ; entre une meilleure adhérence au MIND diet et un volume cérébral total plus élevé (mais pas d'association pour les volumes hippocampique, ventriculaire ou d'hypersignaux de la substance blanche) [485] ; et entre un apport moyen en flavonoïdes plus important sur 10 ans et des volumes plus élevés pour le cerveau total et les hypersignaux de la substance blanche (mais pas hippocampique) [360].

Toutefois, si la méthodologie utilisée dans ces études permet d'évaluer des expositions nutritionnelles moyennes à long terme, elle ne permet pas de considérer son évolution dans le temps. Quelques études récentes se sont intéressées à cette problématique dans le cadre de la démence ou du déclin cognitif. Ces études dans la *Whitehall II* et la *Nurses' Health Study* ont comparé les trajectoires d'évolution de l'exposition nutritionnelle, estimées par modèles linéaires mixtes (à processus latent ou non), pour des cas et des témoins dans les quinze à vingt ans précédant le diagnostic clinique [184,592]. Ces deux études montrent de résultats contradictoires, l'étude américaine identifiant une association entre une qualité nutritionnelle plus élevée et un moindre déclin cognitif dès la quarantaine, tandis que l'étude britannique ne rapporte pas d'association. Pour l'heure, ces études se sont attachées à évaluer des évènements d'intérêt binaires, et il serait intéressant de voir si les trajectoires d'évolution de l'exposition peuvent être associées à l'évolution ultérieure d'un évènement d'intérêt tel que le volume cérébral. De plus, l'effet cumulatif de la nutrition devra être formellement évalué [593], possiblement sur des marqueurs en neuro-imagerie.

Perspective de recherche : nutrition et maturation cérébrale en post-adolescence

Dans la littérature, les études d'épidémiologie nutritionnelle en neuro-imagerie se sont concentrées sur les deux extrêmes de la distribution d'âge : la période périnatale/enfance s'intéressant au rôle de la nutrition dans le développement cérébral, et l'âge mûr, à partir de 50 ou 60 ans, dans le cadre du vieillissement cérébral, comme cela a été fait ce travail de thèse [594]. Étudier la période de la maturation cérébrale, entre 20 et 30 ans, pourrait donner des pistes majeures pour mieux comprendre les fondements de la réserve cérébrale, dont on sait qu'elle favorise le maintien des capacités cognitives au cours du vieillissement (**Figure 2**, p9). Cependant, cette période n'a que très peu été étudiée en épidémiologie.

Cette problématique est une perspective de recherche que nous étudions actuellement à partir de données de la cohorte i-Share. Cette grande cohorte d'étudiants de l'Université de Bordeaux initiée en 2013, propose une sous-étude en neuro-imagerie, avec des IRM multimodales offrant des séquences 3D TI, de diffusion et IRMf pour 1.976 participants inclus entre 2015 et 2017. Cette étude permettra d'identifier des facteurs nutritionnels potentiellement associés aux performances cognitives et à la plasticité cérébrale en début de la période adulte, avant les premiers signes du vieillissement cérébral. Cela permettra de mieux comprendre les déterminants environnementaux précoces de la plasticité cérébrale, un facteur de compensation majeur du vieillissement cérébral physiologique et pathologique.

4.1.5 Nutrition personnalisée

L'ensemble du travail d'épidémiologie nutritionnelle en relation avec les pathologies chroniques, notamment cérébrales, s'attache à l'heure actuelle à identifier des effets moyens pour en détacher des recommandations /stratégies préventives universelles (c'est-à-dire, communes à tout le monde). Or, il est probable que des approches plus personnalisées, s'adaptant aux réponses biologiques individuelles dans un contexte de grande variabilité observée en lien avec l'environnement interne de l'individu (profil génétique, métabolisme, etc.), soient plus efficaces.

Ainsi par exemple, les interactions gènes \times environnement (nutrition) sont importantes à prendre en considération, mais peu de travaux ont abordé ces questions. Quelques études

ont montré que l'*APOEε4* était associé à une moins bonne absorption hépatique des AGPI n-3 et à un transport altéré vers le cerveau [306,537,595]. Ces interactions n'ont pas été identifiées dans les études présentées dans cette thèse mais étaient retrouvées dans de précédentes études dans 3C [538], ainsi que dans d'autres études (mais de façon contradictoire).

Nous avons également évoqué précédemment que le statut nutritionnel de base pouvait être un critère influençant la réponse à une supplémentation. Par exemple, dans l'essai clinique *VITACOG* mené chez des participants de plus de 70 ans présentant des troubles cognitifs légers, une supplémentation en vitamine B pendant deux ans était associée à une moindre atrophie cérébrale uniquement chez ceux ayant des concentrations élevées en homocystéine à l'inclusion [438,439]. Par ailleurs, dans une analyse post-hoc, une association entre les concentrations plasmatiques en AGPI n-3 et l'atrophie cérébrale était identifiée uniquement dans le groupe traitement [300]. De même, dans l'essai *MAPT*, la combinaison d'une intervention multi-domaine et d'une supplémentation en AGPI n-3 avait un effet sur le déclin cognitif uniquement chez les participants présentant une faible concentration en AGPI n-3 à l'inclusion (association non significative après prise en compte des tests multiples) [596,597].

Dans une volonté de prendre en considération l'ensemble de ces spécificités individuelles pour améliorer la réponse individuelle aux stratégies de prévention nutritionnelle, la notion de nutrition personnalisée (ou nutrition de précision) s'est développée ces dernières années. La nutrition personnalisée est basée sur une approche intégrative de l'exposome alimentaire, défini par l'ensemble des expositions nutritionnelles auquel un individu est soumis tout au long de sa vie, en intégrant la réponse biologique de l'organisme à ces stimuli [598], en interaction avec le profil biologique (génomique, métabolisme, microbiome). L'objectif *in fine* sera de définir des stratégies nutritionnelles personnalisées à partir des informations sur le profil biologique individuel, caractérisé par ses prédispositions génétiques, son statut nutritionnel et ses signatures moléculaires nutritionnelles (métabolisme, microbiome).

4.2 Conclusion

Ces travaux de thèse ont mis en évidence pour la première fois un lien fort entre le statut biologique en AGPI n-3 ou la consommation de poisson (leur principale source) et un moindre risque de démence et de déclin cognitif à long terme, qui pourrait être en partie expliqué par une diminution spécifique de la dégénérescence du lobe temporal médian (structure clé de la maladie d'Alzheimer) complétée par une protection de la neuro-vasculature. L'association des AGPI n-3 avec deux composantes physiopathologiques distinctes de la démence renforce la plausibilité biologique de leur efficacité, ainsi que leur intérêt de premier plan comme potentiel facteur de prévention.

Les caroténoïdes, des pigments apportés par les fruits et légumes colorés, étaient aussi associés à une moindre atrophie du lobe temporal médian, sans cohérence toutefois avec le risque de démence. La vitamine D enfin, était associée à un moindre risque de démence sur 14 ans mais les relations avec la structure cérébrale globale étaient quelque peu contradictoires montrant tout de même une atrophie cérébrale totale moins importante au cours du suivi pour les participants avec des taux suffisants en vitamine D. Ces résultats nécessiteraient d'être confirmés par des études longitudinales dans d'autres populations, notamment pour les caroténoïdes, jusqu'à présent très peu étudiés dans la littérature.

Finalement, une meilleure qualité alimentaire dans son ensemble à travers le MIND diet (intégrant le poisson et les fruits et légumes dans sa définition), diminuait le risque de démence, possiblement via un mécanisme global de préservation de la substance blanche et de la structure corticale. Une modification de l'alimentation dans son ensemble vers des habitudes de type MIND diet pourrait être une stratégie efficace d'un point de vue de la santé publique et fait l'objet d'un essai clinique en cours aux États-Unis [501].

En permettant de mieux appréhender les mécanismes sous-tendant la relation entre la nutrition et le vieillissement cérébral, ces travaux de thèse contribueront certainement à formuler des essais cliniques plus efficaces pour la prévention du déclin cognitif et de la démence. Comme en témoignent les recommandations de l'OMS qui intègrent l'adhérence à un régime de type Méditerranéen pour réduire le déclin cognitif ou le risque de démence [10], l'importance de la nutrition pour la santé cérébrale semble faire consensus dans le monde scientifique. De plus, au-delà de son intérêt pour la santé cérébrale, la nutrition est impliquée dans de nombreuses maladies chroniques, par ailleurs facteurs de risque de la démence, telles que l'obésité, le diabète ou les maladies

cardiovasculaires. La nutrition apparait ainsi comme un levier d'action majeur pour la prévention des maladies du vieillissement. Toutefois, la nutrition s'inscrit dans un environnement plus global de mode de vie, de milieu culturel, social et économique qu'il est important de prendre en considération dans la mise en place de stratégies de prévention. Pour être durables et efficaces, les stratégies de promotion d'une alimentation saine, telles que les recommandations du Programme National Nutrition Santé, devraient donc être renforcées par des actions politiques visant à agir directement sur l'environnement global dans lequel se développent les maladies. Dans ce sens, les politiques de santé publique doivent considérer l'influence de la publicité et la mondialisation des régimes alimentaires, et viser à promouvoir l'éducation à la nutrition et à améliorer l'accès à une alimentation de qualité notamment pour les catégories socio-économiques les moins favorisées, dans un contexte des disparités nutritionnelles et d'inégalités sociales de santé [589,599].

En pratique, une majorité de la population n'a pas conscience des relations existant entre le mode de vie et le risque de démence, avec des disparités observées selon le niveau d'éducation [600]. Ainsi, des efforts sont nécessaires pour promouvoir la santé cérébrale dans le vieillissement, et tout au long de la vie.

Références bibliographiques

1. United Nations Department of Economic and Social Affairs, Population Division. World population ageing 2020 Highlights: living arrangements of older persons. 2020.
2. Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report 2019: Attitudes to dementia. London: Alzheimer's Disease International; 2019.
3. Rochoy M, Chazard E, Bordet R. Épidémiologie des troubles neurocognitifs en France. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 2019;17:99-105.
4. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV-TR. 4th edition. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
5. Food and Drug Administration. FDA Grants Accelerated Approval for Alzheimer's Drug [Internet]. FDA; 2021 [cité 28 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-grants-accelerated-approval-alzheimers-drug>
6. Food and Drug Administration. FDA's Decision to Approve New Treatment for Alzheimer's Disease [Internet]. FDA; 2021 [cité 28 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fdas-decision-approve-new-treatment-alzheimers-disease>
7. Cummings J, Salloway S. Aducanumab: Appropriate use recommendations. *Alzheimers Dement*. 2021;[online ahead of print].
8. Gandy S. Perspective: prevention is better than cure. *Nature*. 2011;475:S15.
9. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet*. 2020;396:413-46.
10. Risk reduction of cognitive decline and dementia: WHO Guidelines. Geneva: World Health Organisation; 2019.
11. Scheltens P, Blennow K, Breteler MMB, de Strooper B, Frisoni GB, Salloway S, et al. Alzheimer's disease. *Lancet*. 2016;388:505-17.
12. Laget P. NERVEUX (SYSTÈME) - Neurogenèse et évolution [Internet]. Encyclopædia Universalis; [cité 26 juill 2021]. Disponible sur: <http://www.universalis.edu.com/encyclopedie/nerveux-systeme-neurogenese-et-evolution/>
13. Hamon M, Léna C. NERVEUX (SYSTÈME) - Le neurone [Internet]. Encyclopædia Universalis; [cité 26 juill 2021]. Disponible sur: <http://www.universalis.edu.com/encyclopedie/nerveux-systeme-le-neurone/>
14. Gross CG. Neurogenesis in the adult brain: death of a dogma. *Nat Rev Neurosci*. 2000;1:67-73.
15. Seib DRM, Martin-Villalba A. Neurogenesis in the Normal Ageing Hippocampus: A Mini-Review. *Gerontology*. 2015;61:327-35.

16. Kuhn HG, Toda T, Gage FH. Adult Hippocampal Neurogenesis: A Coming-of-Age Story. *J Neurosci*. 2018;38:10401-10.
17. Toda T, Parylak SL, Linker SB, Gage FH. The role of adult hippocampal neurogenesis in brain health and disease. *Mol Psychiatry*. 2019;24:67-87.
18. Tuladhar AM, van Uden IWM, Rutten-Jacobs LCA, Lawrence A, van der Holst H, van Norden A, et al. Structural network efficiency predicts conversion to dementia. *Neurology*. 2016;86:1112-9.
19. Giedd JN, Blumenthal J, Jeffries NO, Castellanos FX, Liu H, Zijdenbos A, et al. Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study. *Nat Neurosci*. 1999;2:861-3.
20. Paus T, Zijdenbos A, Worsley K, Collins DL, Blumenthal J, Giedd JN, et al. Structural maturation of neural pathways in children and adolescents: in vivo study. *Science*. 1999;283:1908-11.
21. Sowell ER, Thompson PM, Tessner KD, Toga AW. Mapping continued brain growth and gray matter density reduction in dorsal frontal cortex: Inverse relationships during postadolescent brain maturation. *J Neurosci*. 2001;21:8819-29.
22. Sowell ER, Peterson BS, Thompson PM, Welcome SE, Henkenius AL, Toga AW. Mapping cortical change across the human life span. *Nat Neurosci*. 2003;6:309-15.
23. Gogtay N, Giedd JN, Lusk L, Hayashi KM, Greenstein D, Vaituzis AC, et al. Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101:8174-9.
24. Salat DH, Buckner RL, Snyder AZ, Greve DN, Desikan RSR, Busa E, et al. Thinning of the cerebral cortex in aging. *Cereb Cortex*. 2004;14:721-30.
25. Westlye LT, Walhovd KB, Dale AM, Bjørnerud A, Due-Tønnessen P, Engvig A, et al. Life-span changes of the human brain white matter: diffusion tensor imaging (DTI) and volumetry. *Cereb Cortex*. 2010;20:2055-68.
26. Lebel C, Gee M, Camicioli R, Wieler M, Martin W, Beaulieu C. Diffusion tensor imaging of white matter tract evolution over the lifespan. *Neuroimage*. 2012;60:340-52.
27. Jack CR, Knopman DS, Jagust WJ, Shaw LM, Aisen PS, Weiner MW, et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol*. 2010;9:119-28.
28. Reiman EM, Chen K, Alexander GE, Caselli RJ, Bandy D, Osborne D, et al. Functional brain abnormalities in young adults at genetic risk for late-onset Alzheimer's dementia. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101:284-9.
29. Reiman EM, Quiroz YT, Fleisher AS, Chen K, Velez-Pardo C, Jimenez-Del-Rio M, et al. Brain imaging and fluid biomarker analysis in young adults at genetic risk for autosomal dominant Alzheimer's disease in the presenilin 1 E280A kindred: a case-control study. *Lancet Neurol*. 2012;11:1048-56.
30. Maillard P, Seshadri S, Beiser A, Himali JJ, Au R, Fletcher E, et al. Effects of systolic blood pressure on white-matter integrity in young adults in the Framingham Heart Study: a cross-sectional study. *Lancet Neurol*. 2012;11:1039-47.
31. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The hallmarks of aging. *Cell*. 2013;153:1194-217.
32. Kaye JA. Healthy brain aging. *Arch Neurol*. 2002;59:1721-3.

33. Mattson MP, Arumugam TV. Hallmarks of Brain Aging: Adaptive and Pathological Modification by Metabolic States. *Cell Metab.* 2018;27:1176-99.
34. Wyss-Coray T. Ageing, neurodegeneration and brain rejuvenation. *Nature.* 2016;539:180-6.
35. Teissier T, Boulanger E, Deramecourt V. Normal ageing of the brain: Histological and biological aspects. *Rev Neurol (Paris).* 2020;176:649-60.
36. Cunnane S, Nugent S, Roy M, Courchesne-Loyer A, Croteau E, Tremblay S, et al. Brain fuel metabolism, aging, and Alzheimer's disease. *Nutrition.* 2011;27:3-20.
37. Terry AV, Buccafusco JJ. The cholinergic hypothesis of age and Alzheimer's disease-related cognitive deficits: recent challenges and their implications for novel drug development. *J Pharmacol Exp Ther.* 2003;306:821-7.
38. Hynd MR, Scott HL, Dodd PR. Glutamate-mediated excitotoxicity and neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Neurochem Int.* 2004;45:583-95.
39. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther.* 2001;69:89-95.
40. Le W-D. Inauguration of a unique journal Ageing and Neurodegenerative Diseases : a new beginning seeking cures for age-related neurodegenerative diseases. *Ageing Neur Dis.* 2021;1.
41. ter Telgte A, van Leijssen EMC, Wiegertjes K, Klijn CJM, Tuladhar AM, de Leeuw F-E. Cerebral small vessel disease: from a focal to a global perspective. *Nature Reviews Neurology.* Nature Publishing Group; 2018;14:387-98.
42. Panza F, Lozupone M, Seripa D, Imbimbo BP. Amyloid- β immunotherapy for alzheimer disease: Is it now a long shot? *Ann Neurol.* 2019;85:303-15.
43. Isaev NK, Stelmashook EV, Genrikhs EE. Neurogenesis and brain aging. *Reviews in the Neurosciences.* De Gruyter; 2019;30:573-80.
44. Bakkour A, Morris JC, Wolk DA, Dickerson BC. The effects of aging and Alzheimer's disease on cerebral cortical anatomy: specificity and differential relationships with cognition. *Neuroimage.* 2013;76:332-44.
45. Ziegler G, Dahnke R, Jäncke L, Yotter RA, May A, Gaser C. Brain structural trajectories over the adult lifespan. *Hum Brain Mapp.* 2012;33:2377-89.
46. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Hampel H, Molinuevo JL, Blennow K, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol.* 2014;13:614-29.
47. Risacher SL, Saykin AJ, West JD, Shen L, Firpi HA, McDonald BC, et al. Baseline MRI predictors of conversion from MCI to probable AD in the ADNI cohort. *Curr Alzheimer Res.* 2009;6:347-61.
48. Murphy EA, Holland D, Donohue M, McEvoy LK, Hagler DJ, Dale AM, et al. Six-month atrophy in MTL structures is associated with subsequent memory decline in elderly controls. *Neuroimage.* 2010;53:1310-7.
49. Stoub TR, Bulgakova M, Leurgans S, Bennett DA, Fleischman D, Turner DA, et al. MRI predictors of risk of incident Alzheimer disease: a longitudinal study. *Neurology.* 2005;64:1520-4.
50. den Heijer T, Geerlings MI, Hoebeek FE, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MMB. Use of hippocampal and amygdalar volumes on magnetic resonance imaging to predict dementia in cognitively intact elderly people. *Arch Gen Psychiatry.* 2006;63:57-62.

51. Ferreira LK, Diniz BS, Forlenza OV, Busatto GF, Zanetti MV. Neurostructural predictors of Alzheimer's disease: a meta-analysis of VBM studies. *Neurobiol Aging*. 2011;32:1733-41.
52. Dickerson BC, Bakkour A, Salat DH, Feczko E, Pacheco J, Greve DN, et al. The cortical signature of Alzheimer's disease: regionally specific cortical thinning relates to symptom severity in very mild to mild AD dementia and is detectable in asymptomatic amyloid-positive individuals. *Cereb Cortex*. 2009;19:497-510.
53. Bakkour A, Morris JC, Dickerson BC. The cortical signature of prodromal AD: regional thinning predicts mild AD dementia. *Neurology*. 2009;72:1048-55.
54. Dickerson BC, Stoub TR, Shah RC, Sperling RA, Killiany RJ, Albert MS, et al. Alzheimer-signature MRI biomarker predicts AD dementia in cognitively normal adults. *Neurology*. 2011;76:1395-402.
55. Dickerson BC, Wolk DA, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. MRI cortical thickness biomarker predicts AD-like CSF and cognitive decline in normal adults. *Neurology*. 2012;78:84-90.
56. Morand A, Segobin S, Viader F, Eustache F, Rauchs G, Desgranges B. Impact des altérations de la substance blanche liées à l'âge sur les performances cognitives: études en imagerie par tenseur de diffusion. *Revue de neuropsychologie*. 2018;10:139-49.
57. Gunning-Dixon FM, Brickman AM, Cheng JC, Alexopoulos GS. Aging of cerebral white matter: a review of MRI findings. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 2009;24:109-17.
58. Damoiseaux JS, Smith SM, Witter MP, Sanz-Arigitia EJ, Barkhof F, Scheltens P, et al. White matter tract integrity in aging and Alzheimer's disease. *Human Brain Mapping*. 2009;30:1051-9.
59. Zhang Y, Schuff N, Jahng G-H, Bayne W, Mori S, Schad L, et al. Diffusion tensor imaging of cingulum fibers in mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Neurology*. 2007;68:13-9.
60. Zhang Y, Schuff N, Camacho M, Chao LL, Fletcher TP, Yaffe K, et al. MRI Markers for Mild Cognitive Impairment: Comparisons between White Matter Integrity and Gray Matter Volume Measurements. *PLOS ONE*. Public Library of Science; 2013;8:e66367.
61. Friston KJ, Frith CD, Liddle PF, Frackowiak RS. Functional connectivity: the principal-component analysis of large (PET) data sets. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1993;13:5-14.
62. Yeo BTT, Krienen FM, Sepulcre J, Sabuncu MR, Lashkari D, Hollinshead M, et al. The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity. *J Neurophysiol*. 2011;106:1125-65.
63. Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL. The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1124:1-38.
64. Palmqvist S, Schöll M, Strandberg O, Mattsson N, Stomrud E, Zetterberg H, et al. Earliest accumulation of β -amyloid occurs within the default-mode network and concurrently affects brain connectivity. *Nat Commun*. 2017;8:1214.
65. Damoiseaux JS. Effects of aging on functional and structural brain connectivity. *Neuroimage*. 2017;160:32-40.
66. Sala-Llloch R, Bartrés-Faz D, Junqué C. Reorganization of brain networks in aging: a review of functional connectivity studies. *Front Psychol*. 2015;6:663.
67. Mevel K, Chételat G, Eustache F, Desgranges B. The default mode network in healthy aging and Alzheimer's disease. *Int J Alzheimers Dis*. 2011;2011:535816.

68. Ferreira LK, Busatto GF. Resting-state functional connectivity in normal brain aging. *Neurosci Biobehav Rev.* 2013;37:384-400.
69. van den Heuvel MP, Stam CJ, Kahn RS, Hulshoff Pol HE. Efficiency of functional brain networks and intellectual performance. *J Neurosci.* 2009;29:7619-24.
70. Jones DT, Knopman DS, Gunter JL, Graff-Radford J, Vemuri P, Boeve BF, et al. Cascading network failure across the Alzheimer's disease spectrum. *Brain.* 2016;139:547-62.
71. Chhatwal JP, Schultz AP, Johnson KA, Hedden T, Jaimes S, Benzinger TLS, et al. Preferential degradation of cognitive networks differentiates Alzheimer's disease from ageing. *Brain.* 2018;141:1486-500.
72. Franzmeier N, Neitzel J, Rubinski A, Smith R, Strandberg O, Ossenkoppele R, et al. Functional brain architecture is associated with the rate of tau accumulation in Alzheimer's disease. *Nat Commun.* 2020;11:347.
73. Ungvari Z, Tarantini S, Donato AJ, Galvan V, Csiszar A. Mechanisms of Vascular Aging. *Circulation Research. American Heart Association;* 2018;123:849-67.
74. Williamson W, Lewandowski AJ, Forkert ND, Griffanti L, Okell TW, Betts J, et al. Association of Cardiovascular Risk Factors With MRI Indices of Cerebrovascular Structure and Function and White Matter Hyperintensities in Young Adults. *JAMA.* 2018;320:665-73.
75. DeBette S, Markus HS. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2010;341:c3666.
76. Cannistraro RJ, Badi M, Eidelman BH, Dickson DW, Middlebrooks EH, Meschia JF. CNS small vessel disease: A clinical review. *Neurology.* 2019;92:1146-56.
77. DeBette S, Schilling S, Duperron M-G, Larsson SC, Markus HS. Clinical Significance of Magnetic Resonance Imaging Markers of Vascular Brain Injury: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol.* 2019;76:81-94.
78. Sachdev P, Wen W, Chen X, Brodaty H. Progression of white matter hyperintensities in elderly individuals over 3 years. *Neurology.* 2007;68:214-22.
79. Zhu Y-C, Tzourio C, Soumaré A, Mazoyer B, Dufouil C, Chabriat H. Severity of dilated Virchow-Robin spaces is associated with age, blood pressure, and MRI markers of small vessel disease: a population-based study. *Stroke.* 2010;41:2483-90.
80. Shi Y, Wardlaw JM. Update on cerebral small vessel disease: a dynamic whole-brain disease. *Stroke Vasc Neurol.* 2016;1:83-92.
81. Biesbroek JM, Weaver NA, Biessels GJ. Lesion location and cognitive impact of cerebral small vessel disease. *Clin Sci (Lond).* 2017;131:715-28.
82. Malek-Ahmadi M, Su Y, Jansen WJ. Editorial: Vascular Factors and Vascular Lesions in Pre-clinical Alzheimer's Disease. *Front Neurol.* 2021;12:738465.
83. Elobeid A, Libard S, Leino M, Popova SN, Alafuzoff I. Altered Proteins in the Aging Brain. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2016;75:316-25.
84. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol.* 1991;82:239-59.
85. Braak H, Braak E. Staging of Alzheimer's disease-related neurofibrillary changes. *Neurobiol Aging.* 1995;16:271-8; discussion 278-284.
86. Braak H, Braak E. Frequency of stages of Alzheimer-related lesions in different age categories. *Neurobiol Aging.* 1997;18:351-7.

87. Nelson PT, Alafuzoff I, Bigio EH, Bouras C, Braak H, Cairns NJ, et al. Correlation of Alzheimer disease neuropathologic changes with cognitive status: a review of the literature. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2012;71:362-81.
88. Duyckaerts C, Colle MA, Dessi F, Grignon Y, Piette F, Hauw JJ. The progression of the lesions in Alzheimer disease: insights from a prospective clinicopathological study. *J Neural Transm Suppl.* 1998;53:119-26.
89. Braak H, Del Tredici K. Alzheimer's pathogenesis: is there neuron-to-neuron propagation? *Acta Neuropathol.* 2011;121:589-95.
90. Liu L, Drouet V, Wu JW, Witter MP, Small SA, Clelland C, et al. Trans-synaptic spread of tau pathology in vivo. *PLoS One.* 2012;7:e31302.
91. Duyckaerts C, Delatour B, Potier M-C. Classification and basic pathology of Alzheimer disease. *Acta Neuropathol.* 2009;118:5-36.
92. Masters CL, Bateman R, Blennow K, Rowe CC, Sperling RA, Cummings JL. Alzheimer's disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2015;1:15056.
93. Hardy JA, Higgins GA. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science.* 1992;256:184-5.
94. Jack CR, Knopman DS, Jagust WJ, Petersen RC, Weiner MW, Aisen PS, et al. Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *Lancet Neurol.* 2013;12:207-16.
95. Hutton M, Lendon CL, Rizzu P, Baker M, Froelich S, Houlden H, et al. Association of missense and 5'-splice-site mutations in tau with the inherited dementia FTDP-17. *Nature.* 1998;393:702-5.
96. Braak H, Thal DR, Ghebremedhin E, Del Tredici K. Stages of the pathologic process in Alzheimer disease: age categories from 1 to 100 years. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2011;70:960-9.
97. Small SA, Duff K. Linking Abeta and tau in late-onset Alzheimer's disease: a dual pathway hypothesis. *Neuron.* 2008;60:534-42.
98. Chételat G. Alzheimer disease: A β -independent processes-rethinking preclinical AD. *Nat Rev Neurol.* 2013;9:123-4.
99. Armstrong RA. The pathogenesis of Alzheimer's disease: a reevaluation of the « amyloid cascade hypothesis ». *Int J Alzheimers Dis.* 2011;2011:630865.
100. Sweeney MD, Kisler K, Montagne A, Toga AW, Zlokovic BV. The role of brain vasculature in neurodegenerative disorders. *Nat Neurosci.* 2018;21:1318-31.
101. Zlokovic BV. Neurovascular pathways to neurodegeneration in Alzheimer's disease and other disorders. *Nat Rev Neurosci.* 2011;12:723-38.
102. Lehericy S, Delmaire C, Galanaud D, Dormont D. Neuro-imagerie des démences. *Presse Med.* 2007;36:1453-63.
103. Haller S, Garibotto V, Kövari E, Bouras C, Xekardaki A, Rodriguez C, et al. Neuroimaging of dementia in 2013: what radiologists need to know. *Eur Radiol.* 2013;23:3393-404.
104. Lomeña F. La tomographie par émission de positons (TEP) hors oncologie : l'exploration du cerveau. *Médecine Nucléaire.* 2008;32:502-10.

105. Dupont A-C, Santiago Ribeiro M-J, Guilloteau D, Arlicot N. β -amyloid PET neuroimaging: A review of radiopharmaceutical development. *Médecine Nucléaire*. 2017;41:27-35.
106. Leuzy A, Chiotis K, Lemoine L, Gillberg P-G, Almkvist O, Rodriguez-Vieitez E, et al. Tau PET imaging in neurodegenerative tauopathies—still a challenge. *Mol Psychiatry*. 2019;24:1112-34.
107. Jack CR, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Feldman HH, Frisoni GB, et al. A/T/N: An unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers. *Neurology*. 2016;87:539-47.
108. Verberk IMW, Slot RE, Verfaillie SCJ, Heijst H, Prins ND, van Berckel BNM, et al. Plasma Amyloid as Prescreener for the Earliest Alzheimer Pathological Changes. *Ann Neurol*. 2018;84:648-58.
109. Ashton NJ, Schöll M, Heurling K, Gkanatsiou E, Portelius E, Höglund K, et al. Update on biomarkers for amyloid pathology in Alzheimer's disease. *Biomark Med*. 2018;12:799-812.
110. Belaich R. Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle cérébrale : concept BOLD et compréhension théorique du vieillissement neurocognitif. *NPG Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie*. 2019;19:129-36.
111. Commenges D, Joly P, Letenneur L, Dartigues JF. Incidence and mortality of Alzheimer's disease or dementia using an illness-death model. *Stat Med*. 2004;23:199-210.
112. Amieva H, Andrieu S, Berr C, Buée L, Checler F, Clément S, et al. Maladie d'Alzheimer: enjeux scientifiques, médicaux et sociétaux. Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm); 2007 p. 674.
113. Cao Q, Tan C-C, Xu W, Hu H, Cao X-P, Dong Q, et al. The Prevalence of Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis*. 2020;73:1157-66.
114. GBD 2016 Dementia Collaborators. Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2019;18:88-106.
115. Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report 2015: The Global Impact of Dementia - An analysis of prevalence, incidence, cost and trends. London: Alzheimer's Disease International; 2015.
116. Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, Costafreda SG, Huntley J, Ames D, et al. Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet*. 2017;390:2673-734.
117. Prince M, Ali G-C, Guerchet M, Prina AM, Albanese E, Wu Y-T. Recent global trends in the prevalence and incidence of dementia, and survival with dementia. *Alzheimers Res Ther*. 2016;8:23.
118. Wu Y-T, Beiser AS, Breteler MMB, Fratiglioni L, Helmer C, Hendrie HC, et al. The changing prevalence and incidence of dementia over time - current evidence. *Nat Rev Neurol*. 2017;13:327-39.
119. Dodge HH, Buracchio TJ, Fisher GG, Kiyohara Y, Meguro K, Tanizaki Y, et al. Trends in the prevalence of dementia in Japan. *Int J Alzheimers Dis*. 2012;2012:956354.
120. Chan KY, Wang W, Wu JJ, Liu L, Theodoratou E, Car J, et al. Epidemiology of Alzheimer's disease and other forms of dementia in China, 1990-2010: a systematic review and analysis. *Lancet*. 2013;381:2016-23.
121. Gao S, Burney HN, Callahan CM, Purnell CE, Hendrie HC. Incidence of Dementia and Alzheimer Disease Over Time: A Meta-Analysis. *J Am Geriatr Soc*. 2019;67:1361-9.

122. Wolters FJ, Chibnik LB, Waziry R, Anderson R, Berr C, Beiser A, et al. Twenty-seven-year time trends in dementia incidence in Europe and the United States: The Alzheimer Cohorts Consortium. *Neurology*. 2020;95:e519-31.
123. Grasset L, Brayne C, Joly P, Jacqmin-Gadda H, Peres K, Foubert-Samier A, et al. Trends in dementia incidence: Evolution over a 10-year period in France. *Alzheimers Dement*. 2016;12:272-80.
124. Helmer C, Joly P, Letenneur L, Commenges D, Dartigues JF. Mortality with dementia: results from a French prospective community-based cohort. *Am J Epidemiol*. 2001;154:642-8.
125. Rizzuto D, Bellocco R, Kivipelto M, Clerici F, Wimo A, Fratiglioni L. Dementia after age 75: survival in different severity stages and years of life lost. *Curr Alzheimer Res*. 2012;9:795-800.
126. World Health Organization. Les 10 principales causes de mortalité [Internet]. [cité 22 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
127. Papastavrou E, Kalokerinou A, Papacostas SS, Tsangari H, Sourtzi P. Caring for a relative with dementia: family caregiver burden. *J Adv Nurs*. 2007;58:446-57.
128. Cooper C, Balamurali TBS, Livingston G. A systematic review of the prevalence and covariates of anxiety in caregivers of people with dementia. *Int Psychogeriatr*. 2007;19:175-95.
129. Schulz R, Beach SR. Caregiving as a risk factor for mortality: the Caregiver Health Effects Study. *JAMA*. 1999;282:2215-9.
130. Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report 2018: The state of the art of dementia research - New frontiers. London: Alzheimer's Disease International; 2018.
131. Mura T, Dartigues J-F, Berr C. How many dementia cases in France and Europe? Alternative projections and scenarios 2010-2050. *Eur J Neurol*. 2010;17:252-9.
132. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-V. 5th edition. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.
133. Petersen RC, Morris JC. Mild cognitive impairment as a clinical entity and treatment target. *Arch Neurol*. 2005;62:1160-3; discussion 1167.
134. Schneider JA, Arvanitakis Z, Bang W, Bennett DA. Mixed brain pathologies account for most dementia cases in community-dwelling older persons. *Neurology*. 2007;69:2197-204.
135. James BD, Bennett DA, Boyle PA, Leurgans S, Schneider JA. Dementia from Alzheimer disease and mixed pathologies in the oldest old. *JAMA*. 2012;307:1798-800.
136. Alzheimer's Disease International, Jackson MJ, Ferri CP, Sousa R, Albanese E, Ribeiro WS, et al. World Alzheimer Report 2009. London: Alzheimer's Disease International; 2009.
137. Dugger BN, Dickson DW. Pathology of Neurodegenerative Diseases. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2017;9:a028035.
138. Harvey RJ, Skelton-Robinson M, Rossor MN. The prevalence and causes of dementia in people under the age of 65 years. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74:1206-9.
139. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*. 1984;34:939-44.
140. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. « Mini-mental state »: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12:189-98.

141. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011;7:263-9.
142. Jack CR, Albert MS, Knopman DS, McKhann GM, Sperling RA, Carrillo MC, et al. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011;7:257-62.
143. Jack CR, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2018;14:535-62.
144. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol.* 2007;6:734-46.
145. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011;7:280-92.
146. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011;7:270-9.
147. Dubois B, Hampel H, Feldman HH, Scheltens P, Aisen P, Andrieu S, et al. Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria. *Alzheimers Dement.* 2016;12:292-323.
148. Jack CR, Knopman DS, Chételat G, Dickson D, Fagan AM, Frisoni GB, et al. Suspected non-Alzheimer disease pathophysiology--concept and controversy. *Nat Rev Neurol.* 2016;12:117-24.
149. Arrêté du 29 mai 2018 portant radiation de spécialités pharmaceutiques de la liste mentionnée au premier alinéa de l'article L. 162-17 du code de la sécurité sociale.
150. Blessed G, Tomlinson BE, Roth M. The association between quantitative measures of dementia and of senile change in the cerebral grey matter of elderly subjects. *Br J Psychiatry.* 1968;114:797-811.
151. Stern Y, Alexander GE, Prohovnik I, Mayeux R. Inverse relationship between education and parietotemporal perfusion deficit in Alzheimer's disease. *Ann Neurol.* 1992;32:371-5.
152. Stern Y, Barnes CA, Grady C, Jones RN, Raz N. Brain reserve, cognitive reserve, compensation, and maintenance: operationalization, validity, and mechanisms of cognitive resilience. *Neurobiol Aging.* 2019;83:124-9.
153. Stern Y, Arenaza-Urquijo EM, Bartrés-Faz D, Belleville S, Cantilon M, Chételat G, et al. Whitepaper: Defining and investigating cognitive reserve, brain reserve, and brain maintenance. *Alzheimers Dement.* 2020;16:1305-11.
154. Lefèvre-Arbogast S, Wagner M, Proust-Lima C, Samieri C. Nutrition and Metabolic Profiles in the Natural History of Dementia: Recent Insights from Systems Biology and Life Course Epidemiology. *Curr Nutr Rep.* 2019;8:256-69.
155. Neu SC, Pa J, Kukull W, Beekly D, Kuzma A, Gangadharan P, et al. Apolipoprotein E Genotype and Sex Risk Factors for Alzheimer Disease: A Meta-analysis. *JAMA Neurol.* 2017;74:1178-89.

156. Fiest KM, Roberts JI, Maxwell CJ, Hogan DB, Smith EE, Frolkis A, et al. The Prevalence and Incidence of Dementia Due to Alzheimer's Disease: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Can J Neurol Sci.* 2016;43 Suppl 1:S51-82.
157. Nebel RA, Aggarwal NT, Barnes LL, Gallagher A, Goldstein JM, Kantarci K, et al. Understanding the impact of sex and gender in Alzheimer's disease: A call to action. *Alzheimers Dement.* 2018;14:1171-83.
158. Mielke MM, Milic NM, Weissgerber TL, White WM, Kantarci K, Mosley TH, et al. Impaired Cognition and Brain Atrophy Decades After Hypertensive Pregnancy Disorders. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes.* American Heart Association; 2016;9:S70-6.
159. Kantarci K, Lowe VJ, Lesnick TG, Tosakulwong N, Bailey KR, Fields JA, et al. Early Postmenopausal Transdermal 17 β -Estradiol Therapy and Amyloid- β Deposition. *J Alzheimers Dis.* 2016;53:547-56.
160. Rentz DM, Weiss BK, Jacobs EG, Cherkerzian S, Klubanski A, Remington A, et al. Sex differences in episodic memory in early midlife: impact of reproductive aging. *Menopause.* 2017;24:400-8.
161. Giedd JN, Raznahan A, Mills KL, Lenroot RK. Review: magnetic resonance imaging of male/female differences in human adolescent brain anatomy. *Biol Sex Differ.* 2012;3:19.
162. Skup M, Zhu H, Wang Y, Giovanello KS, Lin J, Shen D, et al. Sex differences in grey matter atrophy patterns among AD and aMCI patients: Results from ADNI. *NeuroImage.* 2011;56:890-906.
163. Sundermann EE, Biegon A, Rubin LH, Lipton RB, Mowrey W, Landau S, et al. Better verbal memory in women than men in MCI despite similar levels of hippocampal atrophy. *Neurology.* Wolters Kluwer Health, Inc. on behalf of the American Academy of Neurology; 2016;86:1368-76.
164. Barnes LL, Wilson RS, Bienias JL, Schneider JA, Evans DA, Bennett DA. Sex Differences in the Clinical Manifestations of Alzheimer Disease Pathology. *Archives of General Psychiatry.* 2005;62:685-91.
165. Jack CR, Wiste HJ, Weigand SD, Therneau TM, Knopman DS, Lowe V, et al. Age-specific and sex-specific prevalence of cerebral β -amyloidosis, tauopathy, and neurodegeneration in cognitively unimpaired individuals aged 50–95 years: a cross-sectional study. *The Lancet Neurology.* 2017;16:435-44.
166. Jäncke L, Mérillat S, Liem F, Hänggi J. Brain size, sex, and the aging brain. *Human Brain Mapping.* 2015;36:150-69.
167. Mahley RW, Rall SC. Apolipoprotein E: far more than a lipid transport protein. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2000;1:507-37.
168. Farrer LA, Cupples LA, Haines JL, Hyman B, Kukull WA, Mayeux R, et al. Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium. *JAMA.* 1997;278:1349-56.
169. Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel DE, Gaskell PC, Small GW, et al. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science.* 1993;261:921-3.
170. Vergheze PB, Castellano JM, Holtzman DM. Apolipoprotein E in Alzheimer's disease and other neurological disorders. *The Lancet Neurology.* 2011;10:241-52.

171. Liu C-C, Liu C-C, Kanekiyo T, Xu H, Bu G. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms and therapy. *Nat Rev Neurol.* 2013;9:106-18.
172. Banks WA, Reed MJ, Logsdon AF, Rhea EM, Erickson MA. Healthy aging and the blood-brain barrier. *Nat Aging.* 2021;1:243-54.
173. Wightman DP, Jansen IE, Savage JE, Shadrin AA, Bahrami S, Holland D, et al. A genome-wide association study with 1,126,563 individuals identifies new risk loci for Alzheimer's disease. *Nat Genet.* 2021;53:1276-82.
174. Scarmeas N, Anastasiou CA, Yannakoulia M. Nutrition and prevention of cognitive impairment. *The Lancet Neurology.* 2018;17:1006-15.
175. Meng X, D'Arcy C. Education and dementia in the context of the cognitive reserve hypothesis: a systematic review with meta-analyses and qualitative analyses. *PLoS One.* 2012;7:e38268.
176. Kremen WS, Beck A, Elman JA, Gustavson DE, Reynolds CA, Tu XM, et al. Influence of young adult cognitive ability and additional education on later-life cognition. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2019;116:2021-6.
177. Evans IEM, Martyr A, Collins R, Brayne C, Clare L. Social Isolation and Cognitive Function in Later Life: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis.* 2019;70:S119-44.
178. Mortimer JA, Ding D, Borenstein AR, DeCarli C, Guo Q, Wu Y, et al. Changes in brain volume and cognition in a randomized trial of exercise and social interaction in a community-based sample of non-demented Chinese elders. *J Alzheimers Dis.* 2012;30:757-66.
179. Byers AL, Yaffe K. Depression and risk of developing dementia. *Nat Rev Neurol.* 2011;7:323-31.
180. Alzheimer's Disease International, Albanese E, Guerchet M, Prince M, Prina M. *World Alzheimer Report 2014: Dementia and risk reduction: An analysis of protective and modifiable risk factors.* London: Alzheimer's Disease International; 2014.
181. OMS. Obésité et surpoids [Internet]. [cité 10 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
182. Albanese E, Launer LJ, Egger M, Prince MJ, Giannakopoulos P, Wolters FJ, et al. Body mass index in midlife and dementia: Systematic review and meta-regression analysis of 589,649 men and women followed in longitudinal studies. *Alzheimers Dement (Amst).* 2017;8:165-78.
183. Wagner M, Helmer C, Tzourio C, Berr C, Proust-Lima C, Samieri C. Evaluation of the Concurrent Trajectories of Cardiometabolic Risk Factors in the 14 Years Before Dementia. *JAMA Psychiatry.* 2018;75:1033-42.
184. Wagner M, Grodstein F, Proust-Lima C, Samieri C. Long-Term Trajectories of Body Weight, Diet, and Physical Activity From Midlife Through Late Life and Subsequent Cognitive Decline in Women. *Am J Epidemiol.* 2020;189:305-13.
185. Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L. The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. *Lancet Neurol.* 2005;4:487-99.
186. Lane CA, Barnes J, Nicholas JM, Sudre CH, Cash DM, Parker TD, et al. Associations between blood pressure across adulthood and late-life brain structure and pathology in the neuroscience substudy of the 1946 British birth cohort (Insight 46): an epidemiological study. *Lancet Neurol.* 2019;18:942-52.
187. OMS. Rapport mondial sur le diabète [Internet]. Genève: Organisation Mondiale de la Santé; 2016. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/254648>

188. Chatterjee S, Peters SAE, Woodward M, Mejia Arango S, Batty GD, Beckett N, et al. Type 2 Diabetes as a Risk Factor for Dementia in Women Compared With Men: A Pooled Analysis of 2.3 Million People Comprising More Than 100,000 Cases of Dementia. *Diabetes Care*. 2016;39:300-7.
189. Rawlings AM, Sharrett AR, Schneider ALC, Coresh J, Albert M, Couper D, et al. Diabetes in midlife and cognitive change over 20 years: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2014;161:785-93.
190. Tuligenga RH, Dugravot A, Tabák AG, Elbaz A, Brunner EJ, Kivimäki M, et al. Midlife type 2 diabetes and poor glycaemic control as risk factors for cognitive decline in early old age: a post-hoc analysis of the Whitehall II cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2:228-35.
191. Yang Y, Song W. Molecular links between Alzheimer's disease and diabetes mellitus. *Neuroscience*. 2013;250:140-50.
192. Exalto LG, Whitmer RA, Kappele LJ, Biessels GJ. An update on type 2 diabetes, vascular dementia and Alzheimer's disease. *Exp Gerontol*. 2012;47:858-64.
193. Roberts RO, Knopman DS, Przybelski SA, Mielke MM, Kantarci K, Preboske GM, et al. Association of type 2 diabetes with brain atrophy and cognitive impairment. *Neurology*. 2014;82:1132-41.
194. Moran C, Beare R, Wang W, Callisaya M, Srikanth V, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). Type 2 diabetes mellitus, brain atrophy, and cognitive decline. *Neurology*. 2019;92:e823-30.
195. Shaw ME, Nettersheim J, Sachdev PS, Anstey KJ, Cherbuin N. Higher Fasting Plasma Glucose is Associated with Increased Cortical Thinning Over 12 Years: The PATH Through Life Study. *Brain Topogr*. 2017;30:408-16.
196. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*. 1998;15:539-53.
197. Power MC, Rawlings A, Sharrett AR, Bandeen-Roche K, Coresh J, Ballantyne CM, et al. Association of midlife lipids with 20-year cognitive change: A cohort study. *Alzheimers Dement*. 2018;14:167-77.
198. Raffaitin C, Féart C, Le Goff M, Amieva H, Helmer C, Akbaraly TN, et al. Metabolic syndrome and cognitive decline in French elders: the Three-City Study. *Neurology*. 2011;76:518-25.
199. Ancelin M-L, Ripoche E, Dupuy A-M, Barberger-Gateau P, Auriacombe S, Rouaud O, et al. Sex differences in the associations between lipid levels and incident dementia. *J Alzheimers Dis*. 2013;34:519-28.
200. Schilling S, Tzourio C, Soumaré A, Kaffashian S, Dartigues J-F, Ancelin M-L, et al. Differential associations of plasma lipids with incident dementia and dementia subtypes in the 3C Study: A longitudinal, population-based prospective cohort study. *PLoS Med*. 2017;14:e1002265.
201. Ma C, Yin Z, Zhu P, Luo J, Shi X, Gao X. Blood cholesterol in late-life and cognitive decline: a longitudinal study of the Chinese elderly. *Mol Neurodegener*. 2017;12:24.
202. Reitz C, Tang M-X, Schupf N, Manly JJ, Mayeux R, Luchsinger JA. Association of higher levels of high-density lipoprotein cholesterol in elderly individuals and lower risk of late-onset Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2010;67:1491-7.

203. Anstey KJ, Ashby-Mitchell K, Peters R. Updating the Evidence on the Association between Serum Cholesterol and Risk of Late-Life Dementia: Review and Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis.* 2017;56:215-28.
204. Hoogendam YY, van der Geest JN, van der Lijn F, van der Lugt A, Niessen WJ, Krestin GP, et al. Determinants of cerebellar and cerebral volume in the general elderly population. *Neurobiol Aging.* 2012;33:2774-81.
205. Willey JZ, Gardener H, Moon YP, Yoshita M, DeCarli C, Cheung YK, et al. Lipid profile components and subclinical cerebrovascular disease in the northern Manhattan study. *Cerebrovasc Dis.* 2014;37:423-30.
206. Schilling S, Tzourio C, Dufouil C, Zhu Y, Berr C, Alperovitch A, et al. Plasma lipids and cerebral small vessel disease. *Neurology.* 2014;83:1844-52.
207. Cataldo JK, Prochaska JJ, Glantz SA. Cigarette smoking is a risk factor for Alzheimer's Disease: an analysis controlling for tobacco industry affiliation. *J Alzheimers Dis.* 2010;19:465-80.
208. Anstey KJ, von Sanden C, Salim A, O'Kearney R. Smoking as a risk factor for dementia and cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Epidemiol.* 2007;166:367-78.
209. Zhong G, Wang Y, Zhang Y, Guo JJ, Zhao Y. Smoking is associated with an increased risk of dementia: a meta-analysis of prospective cohort studies with investigation of potential effect modifiers. *PLoS One.* 2015;10:e0118333.
210. Sabia S, Elbaz A, Dugravot A, Head J, Shipley M, Hagger-Johnson G, et al. Impact of smoking on cognitive decline in early old age: the Whitehall II cohort study. *Arch Gen Psychiatry.* 2012;69:627-35.
211. Almeida OP, Garrido GJ, Alfonso H, Hulse G, Lautenschlager NT, Hankey GJ, et al. 24-month effect of smoking cessation on cognitive function and brain structure in later life. *Neuroimage.* 2011;55:1480-9.
212. Swan GE, Lessov-Schlaggar CN. The effects of tobacco smoke and nicotine on cognition and the brain. *Neuropsychol Rev.* 2007;17:259-73.
213. Durazzo TC, Mattsson N, Weiner MW, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Smoking and increased Alzheimer's disease risk: a review of potential mechanisms. *Alzheimers Dement.* 2014;10:S122-145.
214. Ilomaki J, Jokanovic N, Tan ECK, Lonnroos E. Alcohol Consumption, Dementia and Cognitive Decline: An Overview of Systematic Reviews. *Curr Clin Pharmacol.* 2015;10:204-12.
215. Pelletier A, Barul C, Féart C, Helmer C, Bernard C, Periot O, et al. Mediterranean diet and preserved brain structural connectivity in older subjects. *Alzheimers Dement.* 2015;11:1023-31.
216. Gu Y, Brickman AM, Stern Y, Habeck CG, Razlighi QR, Luchsinger JA, et al. Mediterranean diet and brain structure in a multiethnic elderly cohort. *Neurology.* 2015;85:1744-51.
217. Vassilaki M, Aakre JA, Syrjanen JA, Mielke MM, Geda YE, Kremers WK, et al. Mediterranean Diet, Its Components, and Amyloid Imaging Biomarkers. *J Alzheimers Dis.* 2018;64:281-90.
218. Haller S, Montandon M-L, Rodriguez C, Herrmann FR, Giannakopoulos P. Impact of Coffee, Wine, and Chocolate Consumption on Cognitive Outcome and MRI Parameters in Old Age. *Nutrients.* 2018;10:E1391.

219. Kapogiannis D, Kisser J, Davatzikos C, Ferrucci L, Metter J, Resnick SM. Alcohol consumption and premotor corpus callosum in older adults. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2012;22:704-10.
220. Topiwala A, Allan CL, Valkanova V, Zsoldos E, Filippini N, Sexton C, et al. Moderate alcohol consumption as risk factor for adverse brain outcomes and cognitive decline: longitudinal cohort study. *BMJ.* 2017;357:j2353.
221. Guure CB, Ibrahim NA, Adam MB, Said SM. Impact of Physical Activity on Cognitive Decline, Dementia, and Its Subtypes: Meta-Analysis of Prospective Studies. *Biomed Res Int.* 2017;2017:9016924.
222. Zotcheva E, Bergh S, Selbæk G, Krokstad S, Håberg AK, Strand BH, et al. Midlife Physical Activity, Psychological Distress, and Dementia Risk: The HUNT Study. *J Alzheimers Dis.* 2018;66:825-33.
223. Sabia S, Dugravot A, Dartigues J-F, Abell J, Elbaz A, Kivimäki M, et al. Physical activity, cognitive decline, and risk of dementia: 28 year follow-up of Whitehall II cohort study. *BMJ.* 2017;357:j2709.
224. Sofi F, Valecchi D, Bacci D, Abbate R, Gensini GF, Casini A, et al. Physical activity and risk of cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *J Intern Med.* 2011;269:107-17.
225. Hillman CH, Erickson KI, Kramer AF. Be smart, exercise your heart: exercise effects on brain and cognition. *Nat Rev Neurosci.* 2008;9:58-65.
226. Firth J, Stubbs B, Vancampfort D, Schuch F, Lagopoulos J, Rosenbaum S, et al. Effect of aerobic exercise on hippocampal volume in humans: A systematic review and meta-analysis. *Neuroimage.* 2018;166:230-8.
227. Andrieu S, Guyonnet S, Coley N, Cantet C, Bonnefoy M, Bordes S, et al. Effect of long-term omega 3 polyunsaturated fatty acid supplementation with or without multidomain intervention on cognitive function in elderly adults with memory complaints (MAPT): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2017;16:377-89.
228. Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, Levälahti E, Ahtiluoto S, Antikainen R, et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2015;385:2255-63.
229. Moll van Charante EP, Richard E, Eurelings LS, van Dalen J-W, Ligthart SA, van Bussel EF, et al. Effectiveness of a 6-year multidomain vascular care intervention to prevent dementia (preDIVA): a cluster-randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;388:797-805.
230. Chhetri JK, de Souto Barreto P, Cantet C, Pothier K, Cesari M, Andrieu S, et al. Effects of a 3-Year Multi-Domain Intervention with or without Omega-3 Supplementation on Cognitive Functions in Older Subjects with Increased CAIDE Dementia Scores. *J Alzheimers Dis.* 2018;64:71-8.
231. Kivipelto M, Mangialasche F, Snyder HM, Allegri R, Andrieu S, Arai H, et al. World-Wide FINGERS Network: A global approach to risk reduction and prevention of dementia. *Alzheimers Dement.* 2020;16:1078-94.
232. Harris WS, Calder PC, Mozaffarian D, Serhan CN. Bang and Dyerberg's omega-3 discovery turns fifty. *Nat Food.* 2021;2:303-5.
233. Sastry PS. Lipids of nervous tissue: composition and metabolism. *Prog Lipid Res.* 1985;24:69-176.

234. O'Brien JS, Sampson EL. Lipid composition of the normal human brain: gray matter, white matter, and myelin*. *Journal of Lipid Research*. 1965;6:537-44.
235. Plourde M, Cunnane SC. Extremely limited synthesis of long chain polyunsaturates in adults: implications for their dietary essentiality and use as supplements. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2007;32:619-34.
236. Programme National Nutrition Santé 2019-2023 [Internet]. Paris: Ministère des solidarités et de la santé; 2019 sept p. 94. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/pnns4_2019-2023.pdf
237. Anses. Apports en acides gras de la population vivant en France et comparaison aux apports nutritionnels conseillés définis en 2010. (saisine 2014-SA-0117). Maisons-Alfort: Anses; 2015 p. 192.
238. Anses. Actualisation des repères du PNNS: élaboration des références nutritionnelles. (saisine 2012-SA-0103). Maisons-Alfort: Anses; 2016 p. 196.
239. Tressou J, Moulin P, Vergès B, Le Guillou C, Simon N, Pasteau S. Fatty acid dietary intake in the general French population: are the French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety (ANSES) national recommendations met? *Br J Nutr*. 2016;116:1966-73.
240. Féart C, Jutand MA, Larrieu S, Letenneur L, Delcourt C, Combe N, et al. Energy, macronutrient and fatty acid intake of French elderly community dwellers and association with socio-demographic characteristics: data from the Bordeaux sample of the Three-City Study. *Br J Nutr*. 2007;98:1046-57.
241. Arterburn LM, Hall EB, Oken H. Distribution, interconversion, and dose response of n-3 fatty acids in humans. *Am J Clin Nutr*. 2006;83:1467S-1476S.
242. Saadatian-Elahi M, Slimani N, Chajès V, Jenab M, Goudable J, Biessy C, et al. Plasma phospholipid fatty acid profiles and their association with food intakes: results from a cross-sectional study within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Clin Nutr*. 2009;89:331-46.
243. Katan MB, Deslypere JP, van Birgelen AP, Penders M, Zegwaard M. Kinetics of the incorporation of dietary fatty acids into serum cholesteryl esters, erythrocyte membranes, and adipose tissue: an 18-month controlled study. *J Lipid Res*. 1997;38:2012-22.
244. Arab L. Biomarkers of fat and fatty acid intake. *J Nutr*. 2003;133 Suppl 3:925S-932S.
245. Hodson L, Skeaff CM, Fielding BA. Fatty acid composition of adipose tissue and blood in humans and its use as a biomarker of dietary intake. *Prog Lipid Res*. 2008;47:348-80.
246. Yassine HN, Rawat V, Mack WJ, Quinn JF, Yurko-Mauro K, Bailey-Hall E, et al. The effect of APOE genotype on the delivery of DHA to cerebrospinal fluid in Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther*. 2016;8:25.
247. Arellanes IC, Choe N, Solomon V, He X, Kavin B, Martinez AE, et al. Brain delivery of supplemental docosahexaenoic acid (DHA): A randomized placebo-controlled clinical trial. *EBioMedicine*. 2020;59:102883.
248. Anses. Actualisation des références nutritionnelles en vitamines et minéraux pour les populations spécifiques (nourrissons, enfants, adolescents, femmes enceintes ou allaitantes et personnes âgées). (saisine 2018-SA-0238). Maisons-Alfort: Anses; 2021 p. 239.
249. Legrand P. Les Acides Gras: Structures, Fonctions, Apports Nutritionnels Conseillés. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*. 2007;42:7-12.
250. Kao Y-C, Ho P-C, Tu Y-K, Jou I-M, Tsai K-J. Lipids and Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci*. 2020;21:E1505.

251. Naudí A, Cabré R, Dominguez-Gonzalez M, Ayala V, Jové M, Mota-Martorell N, et al. Region-specific vulnerability to lipid peroxidation and evidence of neuronal mechanisms for polyunsaturated fatty acid biosynthesis in the healthy adult human central nervous system. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids*. 2017;1862:485-95.
252. Bazinet RP, Layé S. Polyunsaturated fatty acids and their metabolites in brain function and disease. *Nat Rev Neurosci*. 2014;15:771-85.
253. Lukiw WJ, Bazan NG. Docosahexaenoic Acid and the Aging Brain. *J Nutr*. 2008;138:2510-4.
254. McNamara RK, Carlson SE. Role of omega-3 fatty acids in brain development and function: potential implications for the pathogenesis and prevention of psychopathology. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2006;75:329-49.
255. Drozdowski L, Thomson ABR. Aging and the intestine. *World J Gastroenterol*. 2006;12:7578-84.
256. Yehuda S, Rabinovitz S, Mostofsky DI. Essential fatty acids and the brain: from infancy to aging. *Neurobiol Aging*. 2005;26 Suppl 1:98-102.
257. Ilincheta de Boscherio MG, Roque ME, Salvador GA, Giusto NM. Alternative pathways for phospholipid synthesis in different brain areas during aging. *Exp Gerontol*. 2000;35:653-68.
258. Kumar VB, Vyas K, Buddhiraju M, Alshaher M, Flood JF, Morley JE. Changes in membrane fatty acids and delta-9 desaturase in senescence accelerated (SAMP8) mouse hippocampus with aging. *Life Sci*. 1999;65:1657-62.
259. Bourre JM, Piciotti M. Delta-6 desaturation of alpha-linolenic acid in brain and liver during development and aging in the mouse. *Neurosci Lett*. 1992;141:65-8.
260. Prasad MR, Lovell MA, Yatin M, Dhillon H, Markesbery WR. Regional membrane phospholipid alterations in Alzheimer's disease. *Neurochem Res*. 1998;23:81-8.
261. Naudí A, Cabré R, Jové M, Ayala V, Gonzalo H, Portero-Otín M, et al. Chapter Five - Lipidomics of Human Brain Aging and Alzheimer's Disease Pathology. In: Hurley MJ, éditeur. *International Review of Neurobiology*. Academic Press; 2015. p. 133-89.
262. Stillwell W, Wassall SR. Docosahexaenoic acid: membrane properties of a unique fatty acid. *Chem Phys Lipids*. 2003;126:1-27.
263. Dyall SC, Michael GJ, Whelpton R, Scott AG, Michael-Titus AT. Dietary enrichment with omega-3 polyunsaturated fatty acids reverses age-related decreases in the GluR2 and NR2B glutamate receptor subunits in rat forebrain. *Neurobiol Aging*. 2007;28:424-39.
264. Florent-Bécharde S, Malaplate-Armand C, Koziel V, Kriem B, Olivier J-L, Pillot T, et al. Towards a nutritional approach for prevention of Alzheimer's disease: biochemical and cellular aspects. *J Neurol Sci*. 2007;262:27-36.
265. Cunnane SC, Plourde M, Pifferi F, Bégin M, Féart C, Barberger-Gateau P. Fish, docosahexaenoic acid and Alzheimer's disease. *Prog Lipid Res*. 2009;48:239-56.
266. Calder PC. n-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. *Am J Clin Nutr*. 2006;83:1505S-1519S.
267. Schmitz G, Ecker J. The opposing effects of n-3 and n-6 fatty acids. *Prog Lipid Res*. 2008;47:147-55.
268. Kuperstein F, Yakubov E, Dinerman P, Gil S, Eylam R, Salem N, et al. Overexpression of dopamine receptor genes and their products in the postnatal rat brain following maternal n-3 fatty acid dietary deficiency. *J Neurochem*. 2005;95:1550-62.

269. Moore K, Hughes CF, Ward M, Hoey L, McNulty H. Diet, nutrition and the ageing brain: current evidence and new directions. *Proc Nutr Soc.* 2018;77:152-63.
270. Samieri C, Morris M-C, Bennett DA, Berr C, Amouyel P, Dartigues J-F, et al. Fish Intake, Genetic Predisposition to Alzheimer Disease, and Decline in Global Cognition and Memory in 5 Cohorts of Older Persons. *Am J Epidemiol.* 2018;187:933-40.
271. Zhang Y, Chen J, Qiu J, Li Y, Wang J, Jiao J. Intakes of fish and polyunsaturated fatty acids and mild-to-severe cognitive impairment risks: a dose-response meta-analysis of 21 cohort studies. *Am J Clin Nutr.* 2016;103:330-40.
272. Bischoff-Ferrari HA, Vellas B, Rizzoli R, Kressig RW, da Silva JAP, Blauth M, et al. Effect of Vitamin D Supplementation, Omega-3 Fatty Acid Supplementation, or a Strength-Training Exercise Program on Clinical Outcomes in Older Adults: The DO-HEALTH Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2020;324:1855-68.
273. Alex A, Abbott KA, McEvoy M, Schofield PW, Garg ML. Long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids and cognitive decline in non-demented adults: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev.* 2020;78:563-78.
274. Brainard JS, Jimoh OF, Deane KHO, Biswas P, Donaldson D, Maas K, et al. Omega-3, Omega-6, and Polyunsaturated Fat for Cognition: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Trials. *J Am Med Dir Assoc.* 2020;21:1439-1450.e21.
275. Burckhardt M, Herke M, Wustmann T, Watzke S, Langer G, Fink A. Omega-3 fatty acids for the treatment of dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;4:CD009002.
276. Sivera R, Capet N, Manera V, Fabre R, Lorenzi M, Delingette H, et al. Voxel-based assessments of treatment effects on longitudinal brain changes in the Multidomain Alzheimer Preventive Trial cohort. *Neurobiol Aging.* 2020;94:50-9.
277. Hooper C, Coley N, De Souto Barreto P, Payoux P, Salabert AS, Andrieu S, et al. Cortical β -Amyloid in Older Adults Is Associated with Multidomain Interventions with and without Omega 3 Polyunsaturated Fatty Acid Supplementation. *J Prev Alzheimers Dis.* 2020;7:128-34.
278. Tan ZS, Harris WS, Beiser AS, Au R, Himali JJ, Debette S, et al. Red blood cell ω -3 fatty acid levels and markers of accelerated brain aging. *Neurology.* 2012;78:658-64.
279. Titova OE, Sjögren P, Brooks SJ, Kullberg J, Ax E, Kilander L, et al. Dietary intake of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids is linked to gray matter volume and cognitive function in elderly. *Age (Dordr).* 2013;35:1495-505.
280. Raji CA, Erickson KI, Lopez O, Kuller LH, Gach HM, Thompson PM, et al. Regular Fish Consumption and Age-Related Brain Gray Matter Loss. *Am J Prev Med.* 2014;47:444-51.
281. Pottala JV, Yaffe K, Robinson JG, Espeland MA, Wallace R, Harris WS. Higher RBC EPA + DHA corresponds with larger total brain and hippocampal volumes: WHIMS-MRI study. *Neurology.* 2014;82:435-42.
282. Chen C, Xun P, Kaufman JD, Hayden KM, Espeland MA, Whitsel EA, et al. Erythrocyte omega-3 index, ambient fine particle exposure, and brain aging. *Neurology.* 2020;95:e995-1007.
283. Zamroziewicz MK, Paul EJ, Rubin RD, Barbey AK. Anterior cingulate cortex mediates the relationship between O3PUFAs and executive functions in APOE e4 carriers. *Front Aging Neurosci.* 2015;7:87.
284. Yassine HN, Feng Q, Azizkhanian I, Rawat V, Castor K, Fonteh AN, et al. Association of Serum Docosahexaenoic Acid With Cerebral Amyloidosis. *JAMA Neurol.* 2016;73:1208-16.

285. Staubo SC, Aakre JA, Vemuri P, Syrjanen JA, Mielke MM, Geda YE, et al. Mediterranean diet, micronutrients and macronutrients, and MRI measures of cortical thickness. *Alzheimers Dement.* 2017;13:168-77.
286. Sala-Vila A, Arenaza-Urquijo EM, Sánchez-Benavides G, Suárez-Calvet M, Milà-Alomà M, Grau-Rivera O, et al. DHA intake relates to better cerebrovascular and neurodegeneration neuroimaging phenotypes in middle-aged adults at increased genetic risk of Alzheimer disease. *Am J Clin Nutr.* 2021;
287. Coughlan G, Larsen R, Kim M, White D, Gillings R, Irvine M, et al. APOE ϵ 4 alters associations between docosahexaenoic acid and preclinical markers of Alzheimer's disease. *Brain Commun.* 2021;3:fcab085.
288. Bowman GL, Silbert LC, Howieson D, Dodge HH, Traber MG, Frei B, et al. Nutrient biomarker patterns, cognitive function, and MRI measures of brain aging. *Neurology.* 2012;78:241-9.
289. Titova OE, Ax E, Brooks SJ, Sjögren P, Cederholm T, Kilander L, et al. Mediterranean diet habits in older individuals: associations with cognitive functioning and brain volumes. *Exp Gerontol.* 2013;48:1443-8.
290. Zamroziewicz MK, Paul EJ, Zwilling CE, Barbey AK. Determinants of fluid intelligence in healthy aging: Omega-3 polyunsaturated fatty acid status and frontoparietal cortex structure. *Nutr Neurosci.* 2018;21:570-9.
291. Del C Valdés Hernández M, Kyle J, Allan J, Allerhand M, Clark H, Muñoz Manieg S, et al. Dietary Iodine Exposure and Brain Structures and Cognition in Older People. Exploratory Analysis in the Lothian Birth Cohort 1936. *J Nutr Health Aging.* 2017;21:971-9.
292. Akbaraly T, Sexton C, Zsoldos E, Mahmood A, Filippini N, Kerleau C, et al. Association of Long-Term Diet Quality with Hippocampal Volume: Longitudinal Cohort Study. *Am J Med.* 2018;131:1372-1381.e4.
293. Shinto L, Lahna D, Murchison CF, Dodge H, Hagen K, David J, et al. Oxidized Products of Omega-6 and Omega-3 Long Chain Fatty Acids Are Associated with Increased White Matter Hyperintensity and Poorer Executive Function Performance in a Cohort of Cognitively Normal Hypertensive Older Adults. *J Alzheimers Dis.* 2020;74:65-77.
294. Ballarini T, Melo van Lent D, Brunner J, Schröder A, Wolfsgruber S, Altenstein S, et al. Mediterranean Diet, Alzheimer Disease Biomarkers and Brain Atrophy in Old Age. *Neurology.* 2021;10.1212/WNL.0000000000012067.
295. Virtanen JK, Siscovick DS, Longstreth WT, Kuller LH, Mozaffarian D. Fish consumption and risk of subclinical brain abnormalities on MRI in older adults. *Neurology.* 2008;71:439-46.
296. Virtanen JK, Siscovick DS, Lemaitre RN, Longstreth WT, Spiegelman D, Rimm EB, et al. Circulating omega-3 polyunsaturated fatty acids and subclinical brain abnormalities on MRI in older adults: the Cardiovascular Health Study. *J Am Heart Assoc.* 2013;2:e000305.
297. Luciano M, Corley J, Cox SR, Valdés Hernández MC, Craig LCA, Dickie DA, et al. Mediterranean-type diet and brain structural change from 73 to 76 years in a Scottish cohort. *Neurology.* 2017;88:449-55.
298. Samieri C, Maillard P, Crivello F, Proust-Lima C, Peuchant E, Helmer C, et al. Plasma long-chain omega-3 fatty acids and atrophy of the medial temporal lobe. *Neurology.* 2012;79:642-50.
299. Walhovd KB, Storsve AB, Westlye LT, Drevon CA, Fjell AM. Blood markers of fatty acids and vitamin D, cardiovascular measures, body mass index, and physical activity relate to longitudinal cortical thinning in normal aging. *Neurobiol Aging.* 2014;35:1055-64.

300. Jernerén F, Elshorbagy AK, Oulhaj A, Smith SM, Refsum H, Smith AD. Brain atrophy in cognitively impaired elderly: the importance of long-chain ω -3 fatty acids and B vitamin status in a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2015;102:215-21.
301. Daiello LA, Gongvatana A, Dunsiger S, Cohen RA, Ott BR, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Association of fish oil supplement use with preservation of brain volume and cognitive function. *Alzheimers Dement*. 2015;11:226-35.
302. Quinn JF, Raman R, Thomas RG, Yurko-Mauro K, Nelson EB, Van Dyck C, et al. Docosahexaenoic acid supplementation and cognitive decline in Alzheimer disease: a randomized trial. *JAMA*. 2010;304:1903-11.
303. Leckie RL, Lehman DE, Gianaros PJ, Erickson KI, Sereika SM, Kuan DCH, et al. The effects of omega-3 fatty acids on neuropsychological functioning and brain morphology in mid-life adults: a randomized clinical trial. *Psychol Med*. 2020;50:2425-34.
304. Witte AV, Kerti L, Hermannstädter HM, Fiebach JB, Schreiber SJ, Schuchardt JP, et al. Long-chain omega-3 fatty acids improve brain function and structure in older adults. *Cereb Cortex*. 2014;24:3059-68.
305. Zhang Y-P, Miao R, Li Q, Wu T, Ma F. Effects of DHA Supplementation on Hippocampal Volume and Cognitive Function in Older Adults with Mild Cognitive Impairment: A 12-Month Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Alzheimers Dis*. 2017;55:497-507.
306. Tomaszewski N, He X, Solomon V, Lee M, Mack WJ, Quinn JF, et al. Effect of APOE Genotype on Plasma Docosahexaenoic Acid (DHA), Eicosapentaenoic Acid, Arachidonic Acid, and Hippocampal Volume in the Alzheimer's Disease Cooperative Study-Sponsored DHA Clinical Trial. *J Alzheimers Dis*. 2020;74:975-90.
307. Gu Y, Vorburger RS, Gazes Y, Habeck CG, Stern Y, Luchsinger JA, et al. White matter integrity as a mediator in the relationship between dietary nutrients and cognition in the elderly. *Ann Neurol*. 2016;79:1014-25.
308. Zamroziewicz MK, Paul EJ, Zwillig CE, Barbey AK. Predictors of Memory in Healthy Aging: Polyunsaturated Fatty Acid Balance and Fornix White Matter Integrity. *Aging Dis*. 2017;8:372-83.
309. Conklin SM, Gianaros PJ, Brown SM, Yao JK, Hariri AR, Manuck SB, et al. Long-chain omega-3 fatty acid intake is associated positively with corticolimbic gray matter volume in healthy adults. *Neurosci Lett*. 2007;421:209-12.
310. Scarmeas N, Luchsinger JA, Stern Y, Gu Y, He J, DeCarli C, et al. Mediterranean diet and magnetic resonance imaging-assessed cerebrovascular disease. *Ann Neurol*. 2011;69:257-68.
311. Gardener H, Scarmeas N, Gu Y, Boden-Albala B, Elkind MSV, Sacco RL, et al. Mediterranean diet and white matter hyperintensity volume in the Northern Manhattan Study. *Arch Neurol*. 2012;69:251-6.
312. Reiner MF, Baumgartner P, Wiencierz A, Coslovsky M, Bonetti NR, Filipovic MG, et al. The Omega-3 Fatty Acid Eicosapentaenoic Acid (EPA) Correlates Inversely with Ischemic Brain Infarcts in Patients with Atrial Fibrillation. *Nutrients*. 2021;13:651.
313. Nagai K, Koshiba H, Shibata S, Matsui T, Kozaki K. Correlation between the serum eicosapentanoic acid-to-arachidonic acid ratio and the severity of cerebral white matter hyperintensities in older adults with memory disorder. *Geriatr Gerontol Int*. 2015;15 Suppl 1:48-52.
314. Suwa M, Yamaguchi S, Komori T, Kajimoto S, Kino M. The Association between Cerebral White Matter Lesions and Plasma Omega-3 to Omega-6 Polyunsaturated Fatty Acids Ratio to Cognitive Impairment Development. *Biomed Res Int*. 2015;2015:153437.

315. Song T-J, Chang Y, Shin M-J, Heo JH, Kim Y-J. Low levels of plasma omega 3-polyunsaturated fatty acids are associated with cerebral small vessel diseases in acute ischemic stroke patients. *Nutr Res.* 2015;35:368-74.
316. Del Brutto OH, Mera RM, Ha J-E, Del Brutto VJ, Castillo PR, Zambrano M, et al. Oily fish consumption is inversely correlated with cerebral microbleeds in community-dwelling older adults: results from the Atahualpa Project. *Aging Clin Exp Res.* 2016;28:737-43.
317. Del Brutto OH, Recalde BY, Mera RM. Dietary Oily Fish Intake is Inversely Associated with Severity of White Matter Hyperintensities of Presumed Vascular Origin. A Population-Based Study in Frequent Fish Consumers of Amerindian Ancestry. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2021;30:105778.
318. Moon SY, de Souto Barreto P, Chupin M, Mangin JF, Bouyahia A, Fillon L, et al. Association between Red Blood Cells Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and White Matter Hyperintensities: The MAPT Study. *J Nutr Health Aging.* 2018;22:174-9.
319. Bowman GL, Silbert LC, Dodge HH, Hagen K, David JC, Murchison CF, et al. Effects of omega-3 fatty acids on cerebral white matter hyperintensities and medial temporal lobe atrophy in older non-demented adults: A 3-year randomized-controlled phase 2 trial. *Alzheimer's & Dementia.* 2020;16:e046608.
320. Mosconi L, Murray J, Davies M, Williams S, Pirraglia E, Spector N, et al. Nutrient intake and brain biomarkers of Alzheimer's disease in at-risk cognitively normal individuals: a cross-sectional neuroimaging pilot study. *BMJ Open.* 2014;4:e004850.
321. Talukdar T, Zamroziewicz MK, Zwilling CE, Barbey AK. Nutrient biomarkers shape individual differences in functional brain connectivity: Evidence from omega-3 PUFAs. *Hum Brain Mapp.* 2019;40:1887-97.
322. Zwilling CE, Talukdar T, Zamroziewicz MK, Barbey AK. Nutrient biomarker patterns, cognitive function, and fMRI measures of network efficiency in the aging brain. *Neuroimage.* 2019;188:239-51.
323. Boespflug EL, McNamara RK, Eliassen JC, Schidler MD, Krikorian R. Fish Oil Supplementation Increases Event-Related Posterior Cingulate Activation in Older Adults with Subjective Memory Impairment. *J Nutr Health Aging.* 2016;20:161-9.
324. Schwarz C, Wirth M, Gerischer L, Grittner U, Witte AV, Köbe T, et al. Effects of Omega-3 Fatty Acids on Resting Cerebral Perfusion in Patients with Mild Cognitive Impairment: A Randomized Controlled Trial. *J Prev Alzheimers Dis.* 2018;5:26-30.
325. Konagai C, Yanagimoto K, Hayamizu K, Han L, Tsuji T, Koga Y. Effects of krill oil containing n-3 polyunsaturated fatty acids in phospholipid form on human brain function: a randomized controlled trial in healthy elderly volunteers. *Clin Interv Aging.* 2013;8:1247-57.
326. Hooper C, De Souto Barreto P, Payoux P, Salabert AS, Guyonnet S, Andrieu S, et al. Cross-sectional associations of cortical β -amyloid with erythrocyte membrane long-chain polyunsaturated fatty acids in older adults with subjective memory complaints. *J Neurochem.* 2017;142:589-96.
327. Rainey-Smith SR, Gu Y, Gardener SL, Doecke JD, Villemagne VL, Brown BM, et al. Mediterranean diet adherence and rate of cerebral A β -amyloid accumulation: Data from the Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle Study of Ageing. *Transl Psychiatry.* 2018;8:238.
328. Britton G. Structure and properties of carotenoids in relation to function. *FASEB J.* 1995;9:1551-8.
329. Cho KS, Shin M, Kim S, Lee SB. Recent Advances in Studies on the Therapeutic Potential of Dietary Carotenoids in Neurodegenerative Diseases. Daleprane JB, éditeur. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* Hindawi; 2018;2018:4120458.

330. Lorenzo Y, Azqueta A, Luna L, Bonilla F, Domínguez G, Collins AR. The carotenoid beta-cryptoxanthin stimulates the repair of DNA oxidation damage in addition to acting as an antioxidant in human cells. *Carcinogenesis*. 2009;30:308-14.
331. Lowe GM, Booth LA, Young AJ, Bilton RF. Lycopene and beta-carotene protect against oxidative damage in HT29 cells at low concentrations but rapidly lose this capacity at higher doses. *Free Radic Res*. 1999;30:141-51.
332. Kim J-H, Na H-J, Kim C-K, Kim J-Y, Ha K-S, Lee H, et al. The non-provitamin A carotenoid, lutein, inhibits NF-kappaB-dependent gene expression through redox-based regulation of the phosphatidylinositol 3-kinase/PTEN/Akt and NF-kappaB-inducing kinase pathways: role of H(2)O(2) in NF-kappaB activation. *Free Radic Biol Med*. 2008;45:885-96.
333. Lakey-Beitia J, Doens D, Jagadeesh Kumar D, Murillo E, Fernandez PL, Rao KS, et al. Anti-amyloid aggregation activity of novel carotenoids: implications for Alzheimer's drug discovery. *Clin Interv Aging*. 2017;12:815-22.
334. Chambon P. A decade of molecular biology of retinoic acid receptors. *FASEB J*. 1996;10:940-54.
335. Levin AA, Sturzenbecker LJ, Kazmer S, Bosakowski T, Huselton C, Allenby G, et al. 9-cis retinoic acid stereoisomer binds and activates the nuclear receptor RXR alpha. *Nature*. 1992;355:359-61.
336. Khachik F, Beecher GR, Goli MB, Lusby WR, Smith JC. Separation and identification of carotenoids and their oxidation products in the extracts of human plasma. *Anal Chem*. 1992;64:2111-22.
337. Khachik F. Distribution and metabolism of dietary carotenoids in humans as a criterion for development of nutritional supplements. *Pure Appl Chem*. 2006;78:1551-7.
338. Huo T, Ferruzzi MG, Schwartz SJ, Failla ML. Impact of fatty acyl composition and quantity of triglycerides on bioaccessibility of dietary carotenoids. *J Agric Food Chem*. 2007;55:8950-7.
339. Craft NE, Haitema TB, Garnett KM, Fitch KA, Dorey CK. Carotenoid, tocopherol, and retinol concentrations in elderly human brain. *J Nutr Health Aging*. 2004;8:156-62.
340. Moretti M, Fraga DB, Rodrigues ALS. Preventive and therapeutic potential of ascorbic acid in neurodegenerative diseases. *CNS Neurosci Ther*. 2017;23:921-9.
341. Grimm MOW, Mett J, Hartmann T. The Impact of Vitamin E and Other Fat-Soluble Vitamins on Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci*. 2016;17:E1785.
342. Morris MC, Schneider JA, Li H, Tangney CC, Nag S, Bennett DA, et al. Brain tocopherols related to Alzheimer's disease neuropathology in humans. *Alzheimers Dement*. 2015;11:32-9.
343. Vauzour D. Polyphenols and brain health. *OCL. EDP Sciences*; 2017;24:A202.
344. Lacroix S, Klicic Badoux J, Scott-Boyer M-P, Parolo S, Matone A, Priami C, et al. A computationally driven analysis of the polyphenol-protein interactome. *Sci Rep*. 2018;8:2232.
345. Manach C, Scalbert A, Morand C, Rémésy C, Jiménez L. Polyphenols: food sources and bioavailability. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2004;79:727-47.
346. Li F-J, Shen L, Ji H-F. Dietary intakes of vitamin E, vitamin C, and β -carotene and risk of Alzheimer's disease: a meta-analysis. *J Alzheimers Dis*. 2012;31:253-8.
347. Crichton GE, Bryan J, Murphy KJ. Dietary antioxidants, cognitive function and dementia--a systematic review. *Plant Foods Hum Nutr*. 2013;68:279-92.

348. Lefèvre-Arbogast S, Gaudout D, Bensalem J, Letenneur L, Dartigues J-F, Hejblum BP, et al. Pattern of polyphenol intake and the long-term risk of dementia in older persons. *Neurology*. 2018;90:e1979-88.
349. Yeh T-S, Yuan C, Ascherio A, Rosner B, Willett W, Blacker D. Long-term Dietary Flavonoid Intake and Subjective Cognitive Decline in US Men and Women. *Neurology*. 2021;10.1212/WNL.0000000000012454.
350. Kang JH, Grodstein F. Plasma carotenoids and tocopherols and cognitive function: a prospective study. *Neurobiol Aging*. 2008;29:1394-403.
351. Helmer C, Peuchant E, Letenneur L, Bourdel-Marchasson I, Larrieu S, Dartigues JF, et al. Association between antioxidant nutritional indicators and the incidence of dementia: results from the PAQUID prospective cohort study. *Eur J Clin Nutr*. 2003;57:1555-61.
352. Mangialasche F, Solomon A, Kåreholt I, Hooshmand B, Cecchetti R, Fratiglioni L, et al. Serum levels of vitamin E forms and risk of cognitive impairment in a Finnish cohort of older adults. *Exp Gerontol*. 2013;48:1428-35.
353. Qu M, Shi H, Wang K, Wang X, Yu N, Guo B. The Associations of Plasma/Serum Carotenoids with Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis*. 2021;82:1055-66.
354. Feart C, Letenneur L, Helmer C, Samieri C, Schalch W, Etheve S, et al. Plasma Carotenoids Are Inversely Associated With Dementia Risk in an Elderly French Cohort. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2016;71:683-8.
355. 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 E 4 alleles: MacArthur studies of successful aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2006;61:616-20.
356. Snowdon DA, Tully CL, Smith CD, Riley KP, Markesbery WR. Serum folate and the severity of atrophy of the neocortex in Alzheimer disease: findings from the Nun study. *Am J Clin Nutr*. 2000;71:993-8.
357. Zamroziewicz MK, Paul EJ, Zwilling CE, Johnson EJ, Kuchan MJ, Cohen NJ, et al. Parahippocampal Cortex Mediates the Relationship between Lutein and Crystallized Intelligence in Healthy, Older Adults. *Front Aging Neurosci*. 2016;8:297.
358. Whalley LJ, Staff RT, Murray AD, Duthie SJ, Collins AR, Lemmon HA, et al. Plasma vitamin C, cholesterol and homocysteine are associated with grey matter volume determined by MRI in non-demented old people. *Neurosci Lett*. 2003;341:173-6.
359. Mangialasche F, Westman E, Kivipelto M, Muehlboeck J-S, Cecchetti R, Baglioni M, et al. Classification and prediction of clinical diagnosis of Alzheimer's disease based on MRI and plasma measures of α - γ -tocotrienols and γ -tocopherol. *J Intern Med*. 2013;273:602-21.
360. Shishtar E, Rogers GT, Blumberg JB, Au R, DeCarli C, Jacques PF. Flavonoid Intake and MRI Markers of Brain Health in the Framingham Offspring Cohort. *J Nutr*. 2020;150:1545-53.
361. Berti V, Murray J, Davies M, Spector N, Tsui WH, Li Y, et al. Nutrient patterns and brain biomarkers of Alzheimer's disease in cognitively normal individuals. *J Nutr Health Aging*. 2015;19:413-23.
362. Prinelli F, Fratiglioni L, Kalpouzos G, Musicco M, Adorni F, Johansson I, et al. Specific nutrient patterns are associated with higher structural brain integrity in dementia-free older adults. *Neuroimage*. 2019;199:281-8.

363. Mewborn CM, Terry DP, Renzi-Hammond LM, Hammond BR, Miller LS. Relation of Retinal and Serum Lutein and Zeaxanthin to White Matter Integrity in Older Adults: A Diffusion Tensor Imaging Study. *Arch Clin Neuropsychol*. 2018;33:861-74.
364. Witte AV, Kerti L, Margulies DS, Flöel A. Effects of resveratrol on memory performance, hippocampal functional connectivity, and glucose metabolism in healthy older adults. *J Neurosci*. 2014;34:7862-70.
365. Köbe T, Witte AV, Schnelle A, Tesky VA, Pantel J, Schuchardt J-P, et al. Impact of Resveratrol on Glucose Control, Hippocampal Structure and Connectivity, and Memory Performance in Patients with Mild Cognitive Impairment. *Front Neurosci*. 2017;11:105.
366. Huhn S, Beyer F, Zhang R, Lampe L, Grothe J, Kratzsch J, et al. Effects of resveratrol on memory performance, hippocampus connectivity and microstructure in older adults - A randomized controlled trial. *Neuroimage*. 2018;174:177-90.
367. Turner RS, Thomas RG, Craft S, van Dyck CH, Mintzer J, Reynolds BA, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of resveratrol for Alzheimer disease. *Neurology*. 2015;85:1383-91.
368. Jack CR, Petersen RC, Grundman M, Jin S, Gamst A, Ward CP, et al. Longitudinal MRI findings from the vitamin E and Donepezil treatment study for MCI. *Neurobiol Aging*. 2008;29:1285-95.
369. Gopalan Y, Shuaib IL, Magosso E, Ansari MA, Abu Bakar MR, Wong JW, et al. Clinical investigation of the protective effects of palm vitamin E tocotrienols on brain white matter. *Stroke*. 2014;45:1422-8.
370. Mewborn CM, Lindbergh CA, Hammond BR, Renzi-Hammond LM, Miller LS. The Effects of Lutein and Zeaxanthin Supplementation on Brain Morphology in Older Adults: A Randomized, Controlled Trial. *J Aging Res*. 2019;2019:3709402.
371. Schmidt R, Hayn M, Fazekas F, Kapeller P, Esterbauer H. Magnetic resonance imaging white matter hyperintensities in clinically normal elderly individuals. Correlations with plasma concentrations of naturally occurring antioxidants. *Stroke*. 1996;27:2043-7.
372. den Heijer T, Launer LJ, de Groot JC, de Leeuw FE, Oudkerk M, van Gijn J, et al. Serum carotenoids and cerebral white matter lesions: the Rotterdam scan study. *J Am Geriatr Soc*. 2001;49:642-6.
373. Ohshima Y, Mizuno T, Yamada K, Matsumoto S, Nagakane Y, Kondo M, et al. Low vitamin and carotenoid levels are related to cerebral white matter lesions. *J Nutr Health Aging*. 2013;17:456-60.
374. Leinonen JS, Ahonen JP, Lönnrot K, Jehkonen M, Dastidar P, Molnár G, et al. Low plasma antioxidant activity is associated with high lesion volume and neurological impairment in stroke. *Stroke*. 2000;31:33-9.
375. Brickman AM, Khan UA, Provenzano FA, Yeung L-K, Suzuki W, Schroeter H, et al. Enhancing dentate gyrus function with dietary flavanols improves cognition in older adults. *Nat Neurosci*. 2014;17:1798-803.
376. Sloan RP, Wall M, Yeung L-K, Feng T, Feng X, Provenzano F, et al. Insights into the role of diet and dietary flavanols in cognitive aging: results of a randomized controlled trial. *Sci Rep*. 2021;11:3837.
377. You YX, Shahar S, Mohamad M, Rajab NF, Haron H, Din NC, et al. Neuroimaging Functional Magnetic Resonance Imaging Task-Based Dorsolateral Prefrontal Cortex Activation Following 12 Weeks of *Cosmos caudatus* Supplementation Among Older Adults With Mild Cognitive Impairment. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2021;[online ahead of print].

378. Krikorian R, Boespflug EL, Fleck DE, Stein AL, Wightman JD, Shidler MD, et al. Concord grape juice supplementation and neurocognitive function in human aging. *J Agric Food Chem*. 2012;60:5736-42.
379. Bowtell JL, Aboo-Bakkar Z, Conway ME, Adlam A-LR, Fulford J. Enhanced task-related brain activation and resting perfusion in healthy older adults after chronic blueberry supplementation. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2017;42:773-9.
380. Boespflug EL, Eliassen JC, Dudley JA, Shidler MD, Kalt W, Summer SS, et al. Enhanced neural activation with blueberry supplementation in mild cognitive impairment. *Nutr Neurosci*. 2018;21:297-305.
381. Lindbergh CA, Mewborn CM, Hammond BR, Renzi-Hammond LM, Curran-Celentano JM, Miller LS. Relationship of Lutein and Zeaxanthin Levels to Neurocognitive Functioning: An fMRI Study of Older Adults. *J Int Neuropsychol Soc*. 2017;23:11-22.
382. Mewborn CM, Lindbergh CA, Robinson TL, Gogniat MA, Terry DP, Jean KR, et al. Lutein and Zeaxanthin Are Positively Associated with Visual–Spatial Functioning in Older Adults: An fMRI Study. *Nutrients*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute; 2018;10:458.
383. Lindbergh CA, Renzi-Hammond LM, Hammond BR, Terry DP, Mewborn CM, Puente AN, et al. Lutein and Zeaxanthin Influence Brain Function in Older Adults: A Randomized Controlled Trial. *J Int Neuropsychol Soc*. 2018;24:77-90.
384. Lindbergh CA, Lv J, Zhao Y, Mewborn CM, Puente AN, Terry DP, et al. The effects of lutein and zeaxanthin on resting state functional connectivity in older Caucasian adults: a randomized controlled trial. *Brain Imaging Behav*. 2020;14:668-81.
385. Devore EE, Feskens E, Ikram MA, den Heijer T, Vernooij M, van der Lijn F, et al. Total antioxidant capacity of the diet and major neurologic outcomes in older adults. *Neurology*. 2013;80:904-10.
386. Lee J-H, Ahn S-Y, Lee HA, Won KS, Chang HW, Oh JS, et al. Dietary intake of pantothenic acid is associated with cerebral amyloid burden in patients with cognitive impairment. *Food Nutr Res*. 2018;62.
387. Seshadri S, Beiser A, Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH, D'Agostino RB, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2002;346:476-83.
388. Wang Q, Zhao J, Chang H, Liu X, Zhu R. Homocysteine and Folic Acid: Risk Factors for Alzheimer's Disease-An Updated Meta-Analysis. *Front Aging Neurosci*. 2021;13:665114.
389. Morris MS. Homocysteine and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*. 2003;2:425-8.
390. Vermeer SE, van Dijk EJ, Koudstaal PJ, Oudkerk M, Hofman A, Clarke R, et al. Homocysteine, silent brain infarcts, and white matter lesions: The Rotterdam Scan Study. *Ann Neurol*. 2002;51:285-9.
391. den Heijer T, Vermeer SE, Clarke R, Oudkerk M, Koudstaal PJ, Hofman A, et al. Homocysteine and brain atrophy on MRI of non-demented elderly. *Brain*. 2003;126:170-5.
392. Seshadri S, Wolf PA, Beiser AS, Selhub J, Au R, Jacques PF, et al. Association of Plasma Homocysteine Levels with Subclinical Brain Injury: Cerebral Volumes, White Matter Hyperintensity and Silent Brain Infarcts on Volumetric MRI in the Framingham Offspring Study. *Arch Neurol*. 2008;65:642-9.
393. Selhub J, Troen A, Rosenberg IH. B vitamins and the aging brain. *Nutr Rev*. 2010;68 Suppl 2:S112-118.

394. Morris MS. The role of B vitamins in preventing and treating cognitive impairment and decline. *Adv Nutr.* 2012;3:801-12.
395. Hossein-nezhad A, Holick MF. Vitamin D for health: a global perspective. *Mayo Clin Proc.* 2013;88:720-55.
396. Gezen-Ak D, Yilmazer S, Dursun E. Why vitamin D in Alzheimer's disease? The hypothesis. *J Alzheimers Dis.* 2014;40:257-69.
397. Murphy ME, Westmark CJ. Folic Acid Fortification and Neural Tube Defect Risk: Analysis of the Food Fortification Initiative Dataset. *Nutrients.* 2020;12:E247.
398. Food Fortification Initiative. *Inroads in India. 2018 Annual Report.* Atlanta, USA: Food Fortification Initiative; 2018.
399. Anses. Actualisation des estimations des consommations alimentaires et des apports nutritionnels des individus vivant en France par la mise en œuvre de la 3e étude Individuelle Nationale des Consommations Alimentaires (étude INCA3). (saisine 2014-SA-0234). Maisons-Alfort: Anses; 2017.
400. Équipe de surveillance et d'épidémiologie nutritionnelle (Esen). Étude de santé sur l'environnement, la biosurveillance, l'activité physique et la nutrition (Esteban), 2014-2016. Volet Nutrition. Chapitre Dosages biologiques : vitamines et minéraux. Saint-Maurice: Santé Publique France; 2019 p. 61.
401. Feart C, Helmer C, Merle B, Herrmann FR, Annweiler C, Dartigues J-F, et al. Associations of lower vitamin D concentrations with cognitive decline and long-term risk of dementia and Alzheimer's disease in older adults. *Alzheimer's & Dementia.* 2017;13:1207-16.
402. WHO. Prevention and management of osteoporosis. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 2003;921:1-164, back cover.
403. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. The 2011 Report on Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D from the Institute of Medicine: What Clinicians Need to Know. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2011;96:53-8.
404. Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D.* Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB, éditeurs. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011.
405. Littlejohns TJ, Henley WE, Lang IA, Annweiler C, Beauchet O, Chaves PHM, et al. Vitamin D and the risk of dementia and Alzheimer disease. *Neurology.* 2014;83:920-8.
406. Zhang C, Luo J, Yuan C, Ding D. Vitamin B12, B6, or Folate and Cognitive Function in Community-Dwelling Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis.* 2020;77:781-94.
407. 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;1:11-8.
408. Morris MC, Evans DA, Bienias JL, Tangney CC, Hebert LE, Scherr PA, et al. Dietary folate and vitamin B12 intake and cognitive decline among community-dwelling older persons. *Arch Neurol.* 2005;62:641-5.
409. Luchsinger JA, Tang M-X, Miller J, Green R, Mayeux R. Relation of higher folate intake to lower risk of Alzheimer disease in the elderly. *Arch Neurol.* 2007;64:86-92.
410. Nelson C, Wengreen HJ, Munger RG, Corcoran CD. Dietary folate, vitamin B-12, vitamin B-6 and incident Alzheimer's disease: the cache county memory, health and aging study. *J Nutr Health Aging.* 2009;13:899-905.

411. Agnew-Blais JC, Wassertheil-Smoller S, Kang JH, Hogan PE, Coker LH, Snetselaar LG, et al. Folate, vitamin B-6, and vitamin B-12 intake and mild cognitive impairment and probable dementia in the Women's Health Initiative Memory Study. *J Acad Nutr Diet.* 2015;115:231-41.
412. Lefèvre-Arbogast S, Féart C, Dartigues J-F, Helmer C, Letenneur L, Samieri C. Dietary B Vitamins and a 10-Year Risk of Dementia in Older Persons. *Nutrients.* 2016;8.
413. Sheng L-T, Jiang Y-W, Pan X-F, Feng L, Yuan J-M, Pan A, et al. Association Between Dietary Intakes of B Vitamins in Midlife and Cognitive Impairment in Late-Life: The Singapore Chinese Health Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2020;75:1222-7.
414. Samieri C. Epidemiology and Risk Factors of Alzheimer's Disease: A Focus on Diet. Pernecky R (eds) *Biomarkers for Preclinical Alzheimer's Disease.* Humana Press, New York, NY; 2018. p. 15-42.
415. Li S, Guo Y, Men J, Fu H, Xu T. The preventive efficacy of vitamin B supplements on the cognitive decline of elderly adults: a systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr.* 2021;21:367.
416. Ford AH, Almeida OP. Effect of Vitamin B Supplementation on Cognitive Function in the Elderly: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs Aging.* 2019;36:419-34.
417. Kalra A, Teixeira AL, Diniz BS. Association of Vitamin D Levels with Incident All-Cause Dementia in Longitudinal Observational Studies: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Prev Alzheimers Dis.* 2020;7:14-20.
418. Chai B, Gao F, Wu R, Dong T, Gu C, Lin Q, et al. Vitamin D deficiency as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease: an updated meta-analysis. *BMC Neurol.* 2019;19:284.
419. Goodwill AM, Szoek C. A Systematic Review and Meta-Analysis of The Effect of Low Vitamin D on Cognition. *J Am Geriatr Soc.* 2017;65:2161-8.
420. Scott TM, Tucker KL, Bhadelia A, Benjamin B, Patz S, Bhadelia R, et al. Homocysteine and B vitamins relate to brain volume and white-matter changes in geriatric patients with psychiatric disorders. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2004;12:631-8.
421. van der Zwaluw NL, Brouwer-Brolsma EM, van de Rest O, van Wijngaarden JP, In 't Veld PH, Kourie DI, et al. Folate and Vitamin B12-Related Biomarkers in Relation to Brain Volumes. *Nutrients.* 2016;9.
422. Lee Y-M, Ha J-K, Park J-M, Lee B-D, Moon E, Chung Y-I, et al. Apolipoprotein E genotype modulates effects of vitamin B12 and homocysteine on grey matter volume in Alzheimer's disease. *Psychogeriatrics.* 2016;16:3-11.
423. Deng Y, Wang D, Wang K, Kwok T. High Serum Folate Is Associated with Brain Atrophy in Older Diabetic People with Vitamin B12 Deficiency. *J Nutr Health Aging.* 2017;21:1065-71.
424. Erickson KI, Suever BL, Prakash RS, Colcombe SJ, McAuley E, Kramer AF. Greater intake of vitamins B6 and B12 spares gray matter in healthy elderly: a voxel-based morphometry study. *Brain Res.* 2008;1199:20-6.
425. de Lau LML, Refsum H, Smith AD, Johnston C, Breteler MMB. Plasma folate concentration and cognitive performance: Rotterdam Scan Study. *Am J Clin Nutr.* 2007;86:728-34.
426. Wong A, Mok V, Fan YH, Lam WWM, Liang KS, Wong KS. Hyperhomocysteinemia is associated with volumetric white matter change in patients with small vessel disease. *J Neurol.* 2006;253:441-7.

427. Kim SR, Choi SH, Ha CK, Park SG, Pyun HW, Yoon DH. Plasma Total Homocysteine Levels are not Associated with Medial Temporal Lobe Atrophy, but with White Matter Changes in Alzheimer's Disease. *J Clin Neurol.* 2009;5:85-90.
428. Chee MWL, Chen KHM, Zheng H, Chan KPL, Isaac V, Sim SKY, et al. Cognitive function and brain structure correlations in healthy elderly East Asians. *Neuroimage.* 2009;46:257-69.
429. Feng L, Isaac V, Sim S, Ng T-P, Krishnan KRR, Chee MWL. Associations between elevated homocysteine, cognitive impairment, and reduced white matter volume in healthy old adults. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2013;21:164-72.
430. de van der Schueren MAE, Lonterman-Monasch S, van der Flier WM, Kramer MH, Maier AB, Muller M. Malnutrition and Risk of Structural Brain Changes Seen on Magnetic Resonance Imaging in Older Adults. *J Am Geriatr Soc.* 2016;64:2457-63.
431. Köbe T, Witte AV, Schnelle A, Grittner U, Tesky VA, Pantel J, et al. Vitamin B-12 concentration, memory performance, and hippocampal structure in patients with mild cognitive impairment. *Am J Clin Nutr.* 2016;103:1045-54.
432. Beydoun MA, Shaked D, Hossain S, Beydoun HA, Katznel LI, Davatzikos C, et al. Vitamin D, Folate, and Cobalamin Serum Concentrations Are Related to Brain Volume and White Matter Integrity in Urban Adults. *Front Aging Neurosci.* 2020;12:140.
433. Blasko I, Hinterberger M, Kemmler G, Jungwirth S, Krampla W, Leitha T, et al. Conversion from mild cognitive impairment to dementia: influence of folic acid and vitamin B12 use in the VITA cohort. *J Nutr Health Aging.* 2012;16:687-94.
434. Vogiatzoglou A, Refsum H, Johnston C, Smith SM, Bradley KM, de Jager C, et al. Vitamin B12 status and rate of brain volume loss in community-dwelling elderly. *Neurology.* 2008;71:826-32.
435. Hooshmand B, Mangialasche F, Kalpouzos G, Solomon A, Kåreholt I, Smith AD, et al. Association of Vitamin B12, Folate, and Sulfur Amino Acids With Brain Magnetic Resonance Imaging Measures in Older Adults: A Longitudinal Population-Based Study. *JAMA Psychiatry.* 2016;73:606-13.
436. Firbank MJ, Narayan SK, Saxby BK, Ford GA, O'Brien JT. Homocysteine is associated with hippocampal and white matter atrophy in older subjects with mild hypertension. *Int Psychogeriatr.* 2010;22:804-11.
437. Rabensteiner J, Hofer E, Fauler G, Fritz-Petrin E, Benke T, Dal-Bianco P, et al. The impact of folate and vitamin B12 status on cognitive function and brain atrophy in healthy elderly and demented Austrians, a retrospective cohort study. *Aging (Albany NY).* 2020;12:15478-91.
438. Smith AD, Smith SM, de Jager CA, Whitbread P, Johnston C, Agacinski G, et al. Homocysteine-lowering by B vitamins slows the rate of accelerated brain atrophy in mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *PLoS One.* 2010;5:e12244.
439. Douaud G, Refsum H, de Jager CA, Jacoby R, Nichols TE, Smith SM, et al. Preventing Alzheimer's disease-related gray matter atrophy by B-vitamin treatment. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013;110:9523-8.
440. de Jager CA, Oulhaj A, Jacoby R, Refsum H, Smith AD. Cognitive and clinical outcomes of homocysteine-lowering B-vitamin treatment in mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2012;27:592-600.
441. Tak AZA, Dayan E, Bulut HT. Evaluation of diffusion tensor imaging changes and neurocognitive effects of asymptomatic vitamin B12 deficiency. *Acta Neurol Belg.* 2018;118:289-96.

442. Lefèvre-Arbogast S, Dhana K, Aggarwal NT, Zhang S, Agarwal P, Liu X, et al. Vitamin D Intake and Brain Cortical Thickness in Community-Dwelling Overweight Older Adults: A Cross-Sectional Study. *J Nutr.* 2021;nxab168.
443. Karakis I, Pase MP, Beiser A, Booth SL, Jacques PF, Rogers G, et al. Association of Serum Vitamin D with the Risk of Incident Dementia and Subclinical Indices of Brain Aging: The Framingham Heart Study. *Journal of Alzheimer's Disease.* 2016;51:451-61.
444. Croll PH, Boelens M, Vernooij MW, van de Rest O, Zillikens MC, Ikram MA, et al. Associations of vitamin D deficiency with MRI markers of brain health in a community sample. *Clin Nutr.* 2021;40:72-8.
445. Annweiler C, Montero-Odasso M, Hachinski V, Seshadri S, Bartha R, Beauchet O. Vitamin D concentration and lateral cerebral ventricle volume in older adults. *Mol Nutr Food Res.* 2013;57:267-76.
446. Ali P, Labriffe M, Navasiolava N, Custaud M-A, Dinomais M, Annweiler C, et al. Vitamin D concentration and focal brain atrophy in older adults: a voxel-based morphometric study. *Ann Clin Transl Neurol.* 2020;7:554-8.
447. Hooshmand B, Lökk J, Solomon A, Mangialasche F, Miralbell J, Spulber G, et al. Vitamin D in relation to cognitive impairment, cerebrospinal fluid biomarkers, and brain volumes. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2014;69:1132-8.
448. Brouwer-Brolsma EM, Zwaluw VD, L N, Wijngaarden V, P J, Dhonukshe-Rutten RA, et al. Higher Serum 25-Hydroxyvitamin D and Lower Plasma Glucose Are Associated with Larger Gray Matter Volume but Not with White Matter or Total Brain Volume in Dutch Community-Dwelling Older Adults. *J Nutr.* 2015;145:1817-23.
449. Al-Amin M, Bradford D, Sullivan RKP, Kurniawan ND, Moon Y, Han S-H, et al. Vitamin D deficiency is associated with reduced hippocampal volume and disrupted structural connectivity in patients with mild cognitive impairment. *Hum Brain Mapp.* 2018;
450. Lee YA, Yoon S, Kim S, Youn YC. Association of 25-hydroxyvitamin D status with brain volume changes. *Food Sci Nutr.* 2021;9:4169-75.
451. Soares JZ, Pettersen R, Benth JS, Persson K, Strobel C, Selbæk G, et al. Vitamin D Levels, APOE Allele, and MRI Volumetry Assessed by NeuroQuant in Norwegian Adults with Cognitive Symptoms. *J Alzheimers Dis.* 2021;79:311-21.
452. Buell JS, Dawson-Hughes B, Scott TM, Weiner DE, Dallal GE, Qui WQ, et al. 25-Hydroxyvitamin D, dementia, and cerebrovascular pathology in elders receiving home services. *Neurology.* 2010;74:18-26.
453. Zelzer S, Hofer E, Meinitzer A, Fritz-Petrin E, Simstich S, Goessler W, et al. Association of vitamin D metabolites with cognitive function and brain atrophy in elderly individuals - the Austrian stroke prevention study. *Aging (Albany NY).* 2021;13:9455-67.
454. Annweiler C, Bartha R, Goncalves S, Karras SN, Millet P, Féron F, et al. Vitamin D-related changes in intracranial volume in older adults: a quantitative neuroimaging study. *Maturitas.* 2015;80:312-7.
455. Prager JM, Thomas C, Ankenbrandt WJ, Meyer JR, Gao Y, Ragin A, et al. Association of White Matter Hyperintensities with Low Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels. *American Journal of Neuroradiology.* 2014;35:1145-9.
456. Sakurai T, Ogama N, Toba K. Lower vitamin D is associated with white matter hyperintensity in elderly women with Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc.* 2014;62:1993-4.

457. Littlejohns TJ, Kos K, Henley WE, Lang IA, Annweiler C, Beauchet O, et al. Vitamin D and Risk of Neuroimaging Abnormalities. *PLoS One*. 2016;11:e0154896.
458. Moon Y, Moon W-J, Kwon H, Lee J-M, Han S-H. Vitamin D deficiency disrupts neuronal integrity in cognitively impaired patients. *J Alzheimers Dis*. 2015;45:1089-96.
459. de Lau LML, Smith AD, Refsum H, Johnston C, Breteler MMB. Plasma vitamin B12 status and cerebral white-matter lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80:149-57.
460. Mulder C, Scheltens P, Barkhof F, Gundy C, Verstraeten RA, de Leeuw F-E. Low vitamin B6 levels are associated with white matter lesions in Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53:1073-4.
461. Mulder C, van der Flier WM, Veerhuis R, Bouwman F, Jakobs C, Verhoeven NM, et al. Association between vitamin B6 and white matter hyperintensities in patients with Alzheimer's disease not mediated by homocysteine metabolism. *J Am Geriatr Soc*. 2007;55:956-8.
462. Matsui T, Nemoto M, Maruyama M, Yuzuriha T, Yao H, Tanji H, et al. Plasma homocysteine and risk of coexisting silent brain infarction in Alzheimer's disease. *Neurodegener Dis*. 2005;2:299-304.
463. Tangney CC, Aggarwal NT, Li H, Wilson RS, Decarli C, Evans DA, et al. Vitamin B12, cognition, and brain MRI measures: a cross-sectional examination. *Neurology*. 2011;77:1276-82.
464. Annweiler C, Annweiler T, Bartha R, Herrmann FR, Camicioli R, Beauchet O. Vitamin D and white matter abnormalities in older adults: a cross-sectional neuroimaging study. *European Journal of Neurology*. 2014;21:1436-e95.
465. Del Brutto OH, Mera RM, Macias J, Morales G, Zambrano M. Cerebrovascular correlates of vitamin D deficiency in older adults living near the Equator: results from the Atahualpa Project. *Int J Stroke*. 2015;10:1301-3.
466. Shih E-J, Lee W-J, Hsu J-L, Wang S-J, Fuh J-L. Effect of vitamin D on cognitive function and white matter hyperintensity in patients with mild Alzheimer's disease. *Geriatr Gerontol Int*. 2020;20:52-8.
467. Payne ME, McQuoid DR, Steffens DC, Anderson JJB. Elevated brain lesion volumes in older adults who use calcium supplements: a cross-sectional clinical observational study. *Br J Nutr*. 2014;112:220-7.
468. Michos ED, Carson KA, Schneider ALC, Lutsey PL, Xing L, Sharrett AR, et al. Vitamin D and subclinical cerebrovascular disease: the Atherosclerosis Risk in Communities brain magnetic resonance imaging study. *JAMA Neurol*. 2014;71:863-71.
469. Faux NG, Ellis KA, Porter L, Fowler CJ, Laws SM, Martins RN, et al. Homocysteine, vitamin B12, and folic acid levels in Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and healthy elderly: baseline characteristics in subjects of the Australian Imaging Biomarker Lifestyle study. *J Alzheimers Dis*. 2011;27:909-22.
470. Nourhashemi F, Hooper C, Cantet C, Féart C, Gennero I, Payoux P, et al. Cross-sectional associations of plasma vitamin D with cerebral β -amyloid in older adults at risk of dementia. *Alzheimers Res Ther*. 2018;10:43.
471. Lau H, Shahar S, Mohamad M, Rajab NF, Yahya HM, Din NC, et al. Relationships between dietary nutrients intake and lipid levels with functional MRI dorsolateral prefrontal cortex activation. *Clin Interv Aging*. 2018;14:43-51.

472. Gallucci M, Zanardo A, Bendini M, Di Paola F, Boldrini P, Grossi E. Serum folate, homocysteine, brain atrophy, and auto-CM system: The Treviso Dementia (TREDEM) study. *J Alzheimers Dis.* 2014;38:581-7.
473. Annweiler C, Bartha R, Karras SN, Gautier J, Roche F, Beauchet O. Vitamin D and white matter abnormalities in older adults: A quantitative volumetric analysis of brain MRI. *Experimental Gerontology.* 2015;63:41-7.
474. Soininen H, Solomon A, Visser PJ, Hendrix SB, Blennow K, Kivipelto M, et al. 24-month intervention with a specific multinutrient in people with prodromal Alzheimer's disease (LipiDiDiet): a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet Neurol.* 2017;16:965-75.
475. Soininen H, Solomon A, Visser PJ, Hendrix SB, Blennow K, Kivipelto M, et al. 36-month LipiDiDiet multinutrient clinical trial in prodromal Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2021;17:29-40.
476. Trichopoulou A, Martínez-González MA, Tong TY, Forouhi NG, Khandelwal S, Prabhakaran D, et al. Definitions and potential health benefits of the Mediterranean diet: views from experts around the world. *BMC Med.* 2014;12:112.
477. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM, et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med.* 1997;336:1117-24.
478. Morris MC, Tangney CC, Wang Y, Sacks FM, Bennett DA, Aggarwal NT. MIND Diet Associated with Reduced Incidence of Alzheimer's Disease. *Alzheimers Dement.* 2015;11:1007-14.
479. van den Brink AC, Brouwer-Brolsma EM, Berendsen AAM, van de Rest O. The Mediterranean, Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH), and Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay (MIND) Diets Are Associated with Less Cognitive Decline and a Lower Risk of Alzheimer's Disease-A Review. *Adv Nutr.* 2019;10:1040-65.
480. Morris MC, Tangney CC, Wang Y, Sacks FM, Barnes LL, Bennett DA, et al. MIND diet slows cognitive decline with aging. *Alzheimers Dement.* 2015;11:1015-22.
481. McEvoy CT, Guyer H, Langa KM, Yaffe K. Neuroprotective Diets Are Associated with Better Cognitive Function: The Health and Retirement Study. *J Am Geriatr Soc.* 2017;65:1857-62.
482. Calil SRB, Brucki SMD, Nitrini R, Yassuda MS. Adherence to the Mediterranean and MIND diets is associated with better cognition in healthy seniors but not in MCI or AD. *Clin Nutr ESPEN.* 2018;28:201-7.
483. Berendsen AM, Kang JH, Feskens EJM, de Groot CPGM, Grodstein F, van de Rest O. Association of Long-Term Adherence to the MIND Diet with Cognitive Function and Cognitive Decline in American Women. *J Nutr Health Aging.* 2018;22:222-9.
484. Wesselman LMP, van Lent DM, Schröder A, van de Rest O, Peters O, Menne F, et al. Dietary patterns are related to cognitive functioning in elderly enriched with individuals at increased risk for Alzheimer's disease. *Eur J Nutr.* 2020;
485. Melo van Lent D, O'Donnell A, Beiser AS, Vasani RS, DeCarli CS, Scarmeas N, et al. Mind Diet Adherence and Cognitive Performance in the Framingham Heart Study. *J Alzheimers Dis.* 2021;
486. Shakersain B, Rizzuto D, Larsson SC, Faxén-Irving G, Fratiglioni L, Xu W-L. The Nordic Prudent Diet Reduces Risk of Cognitive Decline in the Swedish Older Adults: A Population-Based Cohort Study. *Nutrients.* 2018;10.

487. Cherian L, Wang Y, Fakuda K, Leurgans S, Aggarwal N, Morris M. Mediterranean-Dash Intervention for Neurodegenerative Delay (MIND) Diet Slows Cognitive Decline After Stroke. *J Prev Alzheimers Dis.* 2019;6:267-73.
488. Mueller KD, Norton D, Kosciak RL, Morris MC, Jonaitis EM, Clark LR, et al. Self-reported health behaviors and longitudinal cognitive performance in late middle age: Results from the Wisconsin Registry for Alzheimer's Prevention. *PLoS One.* 2020;15:e0221985.
489. Munoz-Garcia MI, Toledo E, Razquin C, Dominguez LJ, Maragarone D, Martinez-Gonzalez J, et al. « A priori » Dietary Patterns and Cognitive Function in the SUN Project. *Neuroepidemiology.* 2020;54:45-57.
490. Hosking DE, Eramudugolla R, Cherbuin N, Anstey KJ. MIND not Mediterranean diet related to 12-year incidence of cognitive impairment in an Australian longitudinal cohort study. *Alzheimers Dement.* 2019;15:581-9.
491. Adjibade M, Assmann KE, Julia C, Galan P, Hercberg S, Kesse-Guyot E. Prospective association between adherence to the MIND diet and subjective memory complaints in the French NutriNet-Santé cohort. *J Neurol.* 2019;266:942-52.
492. Matthews DC, Davies M, Murray J, Williams S, Tsui WH, Li Y, et al. Physical Activity, Mediterranean Diet and Biomarkers-Assessed Risk of Alzheimer's: A Multi-Modality Brain Imaging Study. *Adv J Mol Imaging.* 2014;4:43-57.
493. Mosconi L, Murray J, Tsui WH, Li Y, Davies M, Williams S, et al. Mediterranean Diet and Magnetic Resonance Imaging-Assessed Brain Atrophy in Cognitively Normal Individuals at Risk for Alzheimer's Disease. *J Prev Alzheimers Dis.* 2014;1:23-32.
494. Mosconi L, Walters M, Sterling J, Quinn C, McHugh P, Andrews RE, et al. Lifestyle and vascular risk effects on MRI-based biomarkers of Alzheimer's disease: a cross-sectional study of middle-aged adults from the broader New York City area. *BMJ Open.* 2018;8:e019362.
495. Karstens AJ, Tussing-Humphreys L, Zhan L, Rajendran N, Cohen J, Dion C, et al. Associations of the Mediterranean diet with cognitive and neuroimaging phenotypes of dementia in healthy older adults. *Am J Clin Nutr.* 2019;109:361-8.
496. Schwarz C, Horn N, Benson G, Wrachtrup Calzado I, Wurdack K, Pechlaner R, et al. Spermidine intake is associated with cortical thickness and hippocampal volume in older adults. *Neuroimage.* 2020;221:117132.
497. Rodrigues B, Coelho A, Portugal-Nunes C, Magalhães R, Moreira PS, Castanho TC, et al. Higher Adherence to the Mediterranean Diet Is Associated With Preserved White Matter Integrity and Altered Structural Connectivity. *Front Neurosci.* 2020;14:786.
498. Walters MJ, Sterling J, Quinn C, Ganzer C, Osorio RS, Andrews RD, et al. Associations of lifestyle and vascular risk factors with Alzheimer's brain biomarker changes during middle age: a 3-year longitudinal study in the broader New York City area. *BMJ Open.* 2018;8.
499. Berti V, Walters M, Sterling J, Quinn CG, Logue M, Andrews R, et al. Mediterranean diet and 3-year Alzheimer brain biomarker changes in middle-aged adults. *Neurology.* 2018;90:e1789-98.
500. Neth BJ, Mintz A, Whitlow C, Jung Y, Solingapuram Sai K, Register TC, et al. Modified ketogenic diet is associated with improved cerebrospinal fluid biomarker profile, cerebral perfusion, and cerebral ketone body uptake in older adults at risk for Alzheimer's disease: a pilot study. *Neurobiol Aging.* 2020;86:54-63.
501. Liu X, Morris MC, Dhana K, Ventrelle J, Johnson K, Bishop L, et al. Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay (MIND) study: Rationale, design and baseline characteristics of a randomized control trial of the MIND diet on cognitive decline. *Contemp Clin Trials.* 2021;102:106270.

502. Booth T, Möttus R, Corley J, Gow AJ, Henderson RD, Maniega SM, et al. Personality, health, and brain integrity: the Lothian birth cohort study 1936. *Health Psychol.* 2014;33:1477-86.
503. Corley J, Cox SR, Taylor AM, Hernandez MV, Maniega SM, Ballerini L, et al. Dietary patterns, cognitive function, and structural neuroimaging measures of brain aging. *Exp Gerontol.* 2020;142:111117.
504. Zabetian-Targhi F, Srikanth VK, Smith KJ, Oddy WH, Beare R, Moran C, et al. Dietary Patterns Are Not Associated with Brain Atrophy or Cerebral Small Vessel Disease in Older Adults with and without Type 2 Diabetes. *J Nutr.* 2019;149:1805-11.
505. Merrill DA, Siddarth P, Raji CA, Emerson ND, Rueda F, Ercoli LM, et al. Modifiable Risk Factors and Brain Positron Emission Tomography Measures of Amyloid and Tau in Nondemented Adults with Memory Complaints. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2016;24:729-37.
506. Hill E, Clifton P, Goodwill AM, Dennerstein L, Campbell S, Szoeka C. Dietary patterns and β -amyloid deposition in aging Australian women. *Alzheimers Dement (N Y).* 2018;4:535-41.
507. Hill E, Szoeka C, Dennerstein L, Campbell S, Clifton P. Adherence to the Mediterranean Diet Is not Related to Beta-Amyloid Deposition: Data from the Women's Healthy Ageing Project. *J Prev Alzheimers Dis.* 2018;5:137-41.
508. Hoscheidt S, Sanderlin AH, Baker LD, Jung Y, Lockhart S, Kellar D, et al. Mediterranean and Western diet effects on Alzheimer's disease biomarkers, cerebral perfusion, and cognition in mid-life: A randomized trial. *Alzheimers Dement.* 2021;
509. Jacka FN, Cherbuin N, Anstey KJ, Sachdev P, Butterworth P. Western diet is associated with a smaller hippocampus: a longitudinal investigation. *BMC Med.* 2015;13:215.
510. 3C Study Group. Vascular factors and risk of dementia: design of the Three-City Study and baseline characteristics of the study population. *Neuroepidemiology.* 2003;22:316-25.
511. Benton A. Manuel pour l'application du Test de Rétention Visuelle: Applications cliniques et expérimentales. Paris, France: Centre de Psychologie appliquée; 1965.
512. Isaacs B, Kennie AT. The Set test as an aid to the detection of dementia in old people. *Br J Psychiatry.* 1973;123:467-70.
513. Reitan RM. The relation of the trail making test to organic brain damage. *J Consult Psychol.* 1955;19:393-4.
514. Amieva H, Le Goff M, Millet X, Orgogozo JM, Pérès K, Barberger-Gateau P, et al. Prodromal Alzheimer's disease: successive emergence of the clinical symptoms. *Ann Neurol.* 2008;64:492-8.
515. Amieva H, Gaestel Y, Dartigues J-F. The multiple-choice formats (forms F and G) of the Benton Visual Retention Test as a tool to detect age-related memory changes in population-based studies and clinical settings. *Nat Protoc.* 2006;1:1936-8.
516. Ashburner J, Friston KJ. Voxel-based morphometry--the methods. *Neuroimage.* 2000;11:805-21.
517. The FIL Methods Group. SPM12 Manual [Internet]. London, UK; [cité 2 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/doc/manual.pdf>
518. Hobbs Nicola & Novak Marianne. VBM Voxel-based morphometry [Internet]. 2008. Disponible sur: <https://vdocuments.mx/vbm-voxel-based-morphometry-nicola-hobbs-marianne-novak-thanks-to-susie-henley.html>

519. Destrieux C, Fischl B, Dale A, Halgren E. Automatic parcellation of human cortical gyri and sulci using standard anatomical nomenclature. *Neuroimage*. 2010;53:1-15.
520. Patenaude B, Smith SM, Kennedy DN, Jenkinson M. A Bayesian model of shape and appearance for subcortical brain segmentation. *Neuroimage*. 2011;56:907-22.
521. Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, Beckmann CF, Behrens TEJ, Johansen-Berg H, et al. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *Neuroimage*. 2004;23 Suppl 1:S208-219.
522. Smith SM, Jenkinson M, Johansen-Berg H, Rueckert D, Nichols TE, Mackay CE, et al. Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *Neuroimage*. 2006;31:1487-505.
523. Wen H, Liu Y, Wang J, Rekić I, Zhang J, Zhang Y, et al. Combining tract- and atlas-based analysis reveals microstructural abnormalities in early Tourette syndrome children. *Human Brain Mapping*. 2016;37:1903-19.
524. The FIL Methods Group. SPM99 Manual [Internet]. London, UK; [cité 2 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/doc/manual/manual.pdf>
525. Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, Crivello F, Etard O, Delcroix N, et al. Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *Neuroimage*. 2002;15:273-89.
526. Maillard P, Delcroix N, Crivello F, Dufouil C, Gicquel S, Joliot M, et al. An automated procedure for the assessment of white matter hyperintensities by multispectral (T1, T2, PD) MRI and an evaluation of its between-centre reproducibility based on two large community databases. *Neuroradiology*. 2008;50:31-42.
527. Zhu Y-C, Dufouil C, Soumaré A, Mazoyer B, Chabriat H, Tzourio C. High Degree of Dilated Virchow-Robin Spaces on MRI is Associated with Increased Risk of Dementia. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2010;22:663-72.
528. Samieri C, Féart C, Letenneur L, Dartigues J-F, Pérès K, Auriacombe S, et al. Low plasma eicosapentaenoic acid and depressive symptomatology are independent predictors of dementia risk. *Am J Clin Nutr*. 2008;88:714-21.
529. Hercberg S, Deheeger M, Preziosi P, Suvimax. SU.VI.MAX. Portions alimentaires. Manuel photos pour l'estimation des quantités. Paris: Economica Polytechnica; 2002.
530. Samieri C, Jutand M-A, Féart C, Capuron L, Letenneur L, Barberger-Gateau P. Dietary Patterns Derived by Hybrid Clustering Method in Older People: Association with Cognition, Mood, and Self-Rated Health. *Journal of the American Dietetic Association*. 2008;108:1461-71.
531. Favier J-C, Ireland-Ripert J, Toque C, Feinberg M. Répertoire général des aliments : table de composition, 2ème édition, revue et augmentée. 2nd éd. INRA. Paris: Techniques & Documentation; 1995.
532. Souci SW, Fachmann W, Kraut H. Food composition and nutrition tables. 6th éd. Stuttgart, Germany: Medpharm Scientific Publishers; 2000.
533. Renaud S, Godsey F, Ortchanian E, Baudier F. Table de composition des aliments. Courbevoie, France: Astra-Calve; 1979.
534. Rothwell JA, Perez-Jimenez J, Neveu V, Medina-Remón A, M'hiri N, García-Lobato P, et al. Phenol-Explorer 3.0: a major update of the Phenol-Explorer database to incorporate data on the effects of food processing on polyphenol content. *Database (Oxford)*. 2013;2013:bat070.
535. Willett W, Stampfer M, Chu NF, Spiegelman D, Holmes M, Rimm E. Assessment of questionnaire validity for measuring total fat intake using plasma lipid levels as criteria. *Am J Epidemiol*. 2001;154:1107-12.

536. Vandal M, Alata W, Tremblay C, Rioux-Perreault C, Salem N, Calon F, et al. Reduction in DHA transport to the brain of mice expressing human APOE4 compared to APOE2. *J Neurochem*. 2014;129:516-26.
537. Yassine HN, Finch CE. APOE Alleles and Diet in Brain Aging and Alzheimer's Disease. *Front Aging Neurosci*. 2020;12:150.
538. Samieri C, Féart C, Proust-Lima C, Peuchant E, Dartigues J-F, Amieva H, et al. ω -3 fatty acids and cognitive decline: modulation by ApoE ϵ 4 allele and depression. *Neurobiol Aging*. 2011;32:2317.e13-22.
539. Laitinen MH, Ngandu T, Rovio S, Helkala E-L, Uusitalo U, Viitanen M, et al. Fat intake at midlife and risk of dementia and Alzheimer's disease: a population-based study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2006;22:99-107.
540. Morris MC, Brockman J, Schneider JA, Wang Y, Bennett DA, Tangney CC, et al. Association of Seafood Consumption, Brain Mercury Level, and APOE ϵ 4 Status With Brain Neuropathology in Older Adults. *JAMA*. 2016;315:489-97.
541. van de Rest O, Wang Y, Barnes LL, Tangney C, Bennett DA, Morris MC. APOE ϵ 4 and the associations of seafood and long-chain omega-3 fatty acids with cognitive decline. *Neurology*. 2016;86:2063-70.
542. Barberger-Gateau P, Raffaitin C, Letenneur L, Berr C, Tzourio C, Dartigues JF, et al. Dietary patterns and risk of dementia: the Three-City cohort study. *Neurology*. 2007;69:1921-30.
543. Whalley LJ, Deary IJ, Starr JM, Wahle KW, Rance KA, Bourne VJ, et al. n-3 Fatty acid erythrocyte membrane content, APOE varepsilon4, and cognitive variation: an observational follow-up study in late adulthood. *Am J Clin Nutr*. 2008;87:449-54.
544. Dufouil C, Richard F, Fiévet N, Dartigues JF, Ritchie K, Tzourio C, et al. APOE genotype, cholesterol level, lipid-lowering treatment, and dementia: The Three-City Study. *Neurology*. Wolters Kluwer Health, Inc. on behalf of the American Academy of Neurology; 2005;64:1531-8.
545. Radloff LS. The CES-D Scale: A Self-Report Depression Scale for Research in the General Population. *Appl Psychol Meas*. 1977;1:385-401.
546. Chambers J, Hastie T. Linear models. Chapter 4 of *Statistical Models in S*. California: Wadsworth & Brooks/Cole; 1992.
547. Proust-Lima C, Philipps V, Liqueur AD and B. lcms: Extended Mixed Models Using Latent Classes and Latent Processes [Internet]. 2021 [cité 19 sept 2021]. Disponible sur: <https://CRAN.R-project.org/package=lcms>
548. Cox DR. Regression Models and Life-Tables. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological)*. 1972;34:187-202.
549. Therneau TM, Lumley T, Atkinson E, Crowson C. survival: Survival Analysis [Internet]. 2021 [cité 19 sept 2021]. Disponible sur: <https://CRAN.R-project.org/package=survival>
550. Schoenfeld D. Partial residuals for the proportional hazards regression model. *Biometrika*. 1982;69:239-41.
551. Eilers PHC, Marx BD. Flexible smoothing with B-splines and penalties. *Statist Sci*. 1996;11:89-121.
552. Leffondré K, Jager KJ, Boucquemont J, Stel VS, Heinze G. Representation of exposures in regression analysis and interpretation of regression coefficients: basic concepts and pitfalls. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2014;29:1806-14.

553. Lamarca R, Alonso J, Gómez G, Muñoz A. Left-truncated data with age as time scale: an alternative for survival analysis in the elderly population. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 1998;53:M337-343.
554. Desikan RS, Ségonne F, Fischl B, Quinn BT, Dickerson BC, Blacker D, et al. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *Neuroimage*. 2006;31:968-80.
555. Mori S, van Zijl P. Human white matter atlas. *Am J Psychiatry*. 2007;164:1005.
556. Wakana S, Caprihan A, Panzenboeck MM, Fallon JH, Perry M, Gollub RL, et al. Reproducibility of quantitative tractography methods applied to cerebral white matter. *Neuroimage*. 2007;36:630-44.
557. Hua K, Zhang J, Wakana S, Jiang H, Li X, Reich DS, et al. Tract probability maps in stereotaxic spaces: analyses of white matter anatomy and tract-specific quantification. *Neuroimage*. 2008;39:336-47.
558. Mowinckel AM, Vidal-Piñeiro D. ggseg: Plotting Tool for Brain Atlases [Internet]. 2021 [cité 25 sept 2021]. Disponible sur: <https://CRAN.R-project.org/package=ggseg>
559. Winkler AM, Ridgway GR, Webster MA, Smith SM, Nichols TE. Permutation inference for the general linear model. *NeuroImage*. 2014;92:381-97.
560. FMRIB Software Library. TBSS/UserGuide - FslWiki [Internet]. [cité 26 sept 2021]. Disponible sur: <https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/TBSS/UserGuide>
561. FMRIB Software Library. Randomise/UserGuide - FslWiki [Internet]. [cité 26 sept 2021]. Disponible sur: <https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/Randomise/UserGuide?highlight=%28%5CbCategoryRandomise%5Cb%29>
562. Whitwell JL. Voxel-Based Morphometry: An Automated Technique for Assessing Structural Changes in the Brain. *J Neurosci*. Society for Neuroscience; 2009;29:9661-4.
563. Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological)*. 1995;57:289-300.
564. Staals J, Booth T, Morris Z, Bastin ME, Gow AJ, Corley J, et al. Total MRI load of cerebral small vessel disease and cognitive ability in older people. *Neurobiol Aging*. 2015;36:2806-11.
565. Jokinen H, Koikkalainen J, Laakso HM, Melkas S, Nieminen T, Brander A, et al. Global Burden of Small Vessel Disease-Related Brain Changes on MRI Predicts Cognitive and Functional Decline. *Stroke*. 2020;51:170-8.
566. Hamilton O, Cox SR, Ballerini L, Bastin ME, Corley J, Gow AJ, et al. Associations between total MRI-visible small vessel disease burden and domain-specific cognitive abilities in a community-dwelling older-age cohort. *Neurobiol Aging*. 2021;105:25-34.
567. Staals J, Makin SDJ, Doubal FN, Dennis MS, Wardlaw JM. Stroke subtype, vascular risk factors, and total MRI brain small-vessel disease burden. *Neurology*. 2014;83:1228-34.
568. Chavent M, Kuentz V, Labenne A, Liquet B, Saracco J. PCAmixdata: Multivariate Analysis of Mixed Data [Internet]. 2017 [cité 27 sept 2021]. Disponible sur: <https://CRAN.R-project.org/package=PCAmixdata>
569. Wagner M, Dartigues J-F, Samieri C, Proust-Lima C. Modeling Risk-Factor Trajectories When Measurement Tools Change Sequentially During Follow-up in Cohort Studies: Application to Dietary Habits in Prodromal Dementia. *Am J Epidemiol*. 2018;187:845-54.

570. Proust-Lima C, Amieva H, Jacqmin-Gadda H. Analysis of multivariate mixed longitudinal data: a flexible latent process approach. *Br J Math Stat Psychol*. 2013;66:470-87.
571. Akaike H. A new look at the statistical model identification. *IEEE Transactions on Automatic Control*. 1974;19:716-23.
572. Handelman GJ, Packer L, Cross CE. Destruction of tocopherols, carotenoids, and retinol in human plasma by cigarette smoke. *Am J Clin Nutr*. 1996;63:559-65.
573. Polidori MC, Mecocci P, Stahl W, Sies H. Cigarette smoking cessation increases plasma levels of several antioxidant micronutrients and improves resistance towards oxidative challenge. *Br J Nutr*. 2003;90:147-50.
574. Street DA, Comstock GW, Salkeld RM, Schüep W, Klag MJ. Serum antioxidants and myocardial infarction. Are low levels of carotenoids and alpha-tocopherol risk factors for myocardial infarction? *Circulation*. 1994;90:1154-61.
575. Zhang S, Li L, Chen W, Xu S, Feng X, Zhang L. Natural products: The role and mechanism in low-density lipoprotein oxidation and atherosclerosis. *Phyther Res*. 2021;35:2945-67.
576. Edstrom KM, Devine CM. Consistency in women's orientations to food and nutrition in midlife and older age: a 10-year qualitative follow-up. *J Nutr Educ*. 2001;33:215-23.
577. Newby PK, Weismayer C, Åkesson A, Tucker KL, Wolk A. Long-Term Stability of Food Patterns Identified by Use of Factor Analysis among Swedish Women. *J Nutr*. 2006;136:626-33.
578. Amadiou C, Lefèvre-Arbogast S, Delcourt C, Dartigues J-F, Helmer C, Féart C, et al. Nutrient biomarker patterns and long-term risk of dementia in older adults. *Alzheimers Dement*. 2017;13:1125-32.
579. Féart C, Samieri C, Rondeau V, Amieva H, Portet F, Dartigues J-F, et al. Adherence to a Mediterranean diet, cognitive decline, and risk of dementia. *JAMA*. 2009;302:638-48.
580. Willett WC. *Nutritional Epidemiology*. 2^e éd. New York: Oxford University Press; 1998.
581. Simermann J, Barberger-Gateau P, Berr C. Validation d'un questionnaire de fréquence de consommation alimentaire dans une population âgée. 25^{ème} congrès annuel de la SFNEP, Nutrition Clinique et Métabolisme. Elsevier Masson; 2007;21:69-70.
582. Scarmeas N, Stern Y, Tang M-X, Mayeux R, Luchsinger JA. Mediterranean diet and risk for Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 2006;59:912-21.
583. Scarmeas N, Luchsinger JA, Schupf N, Brickman AM, Cosentino S, Tang MX, et al. Physical activity, diet, and risk of Alzheimer disease. *JAMA*. 2009;302:627-37.
584. Vlachos GS, Scarmeas N. Dietary interventions in mild cognitive impairment and dementia. *Dialogues Clin Neurosci*. 2019;21:69-82.
585. Morris MC, Tangney CC. A potential design flaw of randomized trials of vitamin supplements. *JAMA*. 2011;305:1348-9.
586. Valls-Pedret C, Sala-Vila A, Serra-Mir M, Corella D, de la Torre R, Martínez-González MÁ, et al. Mediterranean Diet and Age-Related Cognitive Decline: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2015;175:1094-103.
587. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas M-I, Corella D, Arós F, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *N Engl J Med*. 2018;378:e34.

588. McEvoy CT, Hoang T, Sidney S, Steffen LM, Dr DR, Shikany JM, et al. Dietary patterns during adulthood and cognitive performance in midlife: The CARDIA study. *Neurology*. 2019;92.
589. OMS F. Régime alimentaire, nutrition et prévention des maladies chroniques [Internet]. Genève: Organisation Mondiale de la Santé; 2002 p. 142. Disponible sur: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/924120916X>
590. Barker DJ, Winter PD, Osmond C, Margetts B, Simmonds SJ. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet*. 1989;2:577-80.
591. Delpierre C, Lepeule J, Cordier S, Slama R, Heude B, Charles M-A. DOHaD - Les apports récents de l'épidémiologie. *Med Sci (Paris)*. Éditions EDK, Groupe EDP Sciences; 2016;32:21-6.
592. Akbaraly TN, Singh-Manoux A, Dugravot A, Brunner EJ, Kivimäki M, Sabia S. Association of Midlife Diet With Subsequent Risk for Dementia. *JAMA*. 2019;321:957-68.
593. Wagner M, Grodstein F, Leffondre K, Samieri C, Proust-Lima C. Time-varying exposure history and subsequent health outcomes: a two-stage approach to identify critical windows. 2021;arXiv:2008.11866 [stat].
594. Sizonenko SV, Babiloni C, Sijben JW, Walhovd KB. Brain imaging and human nutrition: which measures to use in intervention studies? *Adv Nutr*. 2013;4:554-6.
595. Yassine HN, Braskie MN, Mack WJ, Castor KJ, Fonteh AN, Schneider LS, et al. Association of Docosahexaenoic Acid Supplementation With Alzheimer Disease Stage in Apolipoprotein E ϵ 4 Carriers: A Review. *JAMA Neurol*. 2017;74:339-47.
596. Hooper C, De Souto Barreto P, Coley N, Cantet C, Cesari M, Andrieu S, et al. Cognitive Changes with Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Non-Demented Older Adults with Low Omega-3 Index. *J Nutr Health Aging*. 2017;21:988-93.
597. Coley N, Raman R, Donohue MC, Aisen PS, Vellas B, Andrieu S. 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? *J Nutr Health Aging*. 2018;22:982-98.
598. Wild CP. Complementing the genome with an « exposome »: the outstanding challenge of environmental exposure measurement in molecular epidemiology. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14:1847-50.
599. Mozaffarian D, Angell SY, Lang T, Rivera JA. Role of government policy in nutrition-barriers to and opportunities for healthier eating. *BMJ*. 2018;361:k2426.
600. Heger I, Deckers K, van Boxtel M, de Vugt M, Hajema K, Verhey F, et al. Dementia awareness and risk perception in middle-aged and older individuals: baseline results of the MijBreincoach survey on the association between lifestyle and brain health. *BMC Public Health*. 2019;19:678.

Annexes

Annexe I. Critères diagnostiques de la démence du DSM-IV-TR (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, IV edition, Text Revision, 2000) et des troubles cognitifs majeur ou léger du DSM-V (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, V edition, 2013), American Psychiatric Association.....	344
Annexe II. Critères diagnostiques de la maladie d'Alzheimer du NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke – Alzheimer's Disease and Related Disorders Association), <i>McKhann et al.</i> , 1984.	345
Annexe III. Critères diagnostiques de la maladie d'Alzheimer du NIA-AA (National Institute of Aging – Alzheimer's Association), <i>McKhann et al.</i> , <i>Albert et al.</i> , et <i>Sperling et al.</i> , 2011.....	346
Annexe IV. Critères diagnostiques de la maladie d'Alzheimer du IWG (International Working Group for New Research Criteria for the Diagnosis of Alzheimer's Disease), <i>Dubois et al.</i> , 2007 (IWG) et 2014 (IWG-2).....	348
Annexe V. Paramètres d'acquisition des images d'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM), cohorte des 3-Cités, 1999-2011.	350
Annexe VI. Fréquentiel alimentaire du questionnaire général à l'inclusion, cohorte des 3-Cités, 1999-2000.	352
Annexe VII. Rappel des 24-heures et fréquentiel alimentaire détaillé à la première visite de suivi (2 ans), cohorte des 3-Cités, Bordeaux, 2001-2002.....	355
Annexe VIII. Éléments supplémentaires de l' article 1 : Blood polyunsaturated omega-3 fatty acids, brain atrophy, cognitive decline, and dementia risk. <i>Alzheimer's and Dementia</i> , 2021.	362
Annexe IX. Éléments supplémentaires de l' article 2 : Plasma carotenoids and medial temporal lobe atrophy in older adults. <i>Clinical Nutrition</i> , 2021.	372
Annexe X. Éléments supplémentaires de l' article 3 : Association of a MIND diet with the risk of dementia and brain structure in a French older population. (en préparation). ...	375
Annexe XI. Éléments supplémentaires de l' article 4 : Fish intake and MRI burden of cerebrovascular disease in older adults. <i>Neurology</i> , 2021.....	380
Annexe XII. Activités et formations pendant la thèse	387

Annexe I. Critères diagnostiques de la démence du DSM-IV-TR (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, IV edition, Text Revision, 2000) et des troubles cognitifs majeur ou léger du DSM-V (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, V edition, 2013), American Psychiatric Association.

DSM-IV-RT	DSM-V	
Démence	Trouble neurocognitif majeur	Trouble neurocognitif léger
<p>A. Apparition de déficits cognitifs multiples, comme en témoignent à la fois :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. une altération de la mémoire (capacité à apprendre des informations nouvelles ou à se rappeler les informations apprises antérieurement) 2. une (ou plusieurs) des perturbations cognitives suivantes : <ol style="list-style-type: none"> a. aphasie (détérioration du langage) b. apraxie (altération de la capacité à réaliser une activité motrice malgré des capacités motrices, des fonctions sensorielles et une compréhension des consignes intactes) c. agnosie (impossibilité de reconnaître ou d'identifier des objets malgré des fonctions sensorielles intactes) d. fonctions exécutives (faire des projets, organiser, ordonner dans le temps, avoir une pensée abstraite) <p>B. Les déficits cognitifs des critères A1 et A2 sont tous les deux à l'origine d'une altération significative du fonctionnement social ou professionnel et représentent un déclin significatif par rapport au niveau de fonctionnement antérieur</p> <p>C. Les déficits cognitifs des critères A1 et A2 ne sont pas dus :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. à d'autres affections du système nerveux central qui peuvent entraîner des déficits progressifs de la mémoire et du fonctionnement cognitif (par exemple : maladie cérébrovasculaire, maladie de Parkinson, maladie de Huntington, hématome sous-dural, hydrocéphalie à pression normale, tumeur cérébrale) 2. des affections générales pouvant entraîner une démence (par exemple : hypothyroïdie, carence en vitamine B12 ou en folates, pellagre, hypercalcémie, neurosyphilis, infection par le VIH) 3. à des affections induites par une prise de substance <p>D. Les déficits ne surviennent pas de façon exclusive au cours de l'évolution d'un delirium</p> <p>E. La perturbation n'est pas mieux expliquée par un trouble dépressif majeur ou une schizophrénie</p>	<p>A. Preuves d'un déclin cognitif significatif par rapport à un niveau antérieur de fonctionnement dans un ou plusieurs domaines cognitifs (attention complexe, fonctions exécutives, apprentissage et mémorisation, langage, activités perceptivo-motrices ou cognition sociale) reposant sur :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. une préoccupation du patient, d'un informant fiable, ou du clinicien concernant un déclin significatif du fonctionnement cognitif ; et 2. une altération importante des performances cognitives, idéalement documentée par un bilan neuropsychologique standardisé ou, à défaut, par une évaluation clinique quantifiée <p>B. Les déficits cognitifs interfèrent avec l'autonomie dans les actes du quotidien (c'est-à-dire tout au moins une aide nécessaire dans les activités instrumentales complexes de la vie quotidienne comme payer ses factures ou gérer la prise de ses médicaments)</p> <p>C. Les déficits cognitifs ne surviennent pas exclusivement dans le contexte d'un état confusionnel (delirium).</p> <p>D. Les altérations cognitives ne sont pas mieux expliquées par un autre trouble mental (par exemple, un trouble dépressif caractérisé, une schizophrénie)</p>	<p>A. Preuves d'un déclin cognitif modeste par rapport à un niveau antérieur de fonctionnement dans un ou plusieurs domaines cognitifs (attention complexe, fonctions exécutives, apprentissage et mémorisation, langage, activités perceptivo-motrices ou cognition sociale) reposant sur :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. une préoccupation du patient, d'un informant fiable ou du clinicien concernant un léger déclin du fonctionnement cognitif ; et 2. une altération modeste des performances cognitives, idéalement documentée par un bilan neuropsychologique standardisé ou, à défaut, par une évaluation clinique quantifiée <p>B. Les déficits cognitifs n'interfèrent pas avec les capacités d'autonomie dans les actes du quotidien (c'est-à-dire que les activités instrumentales complexes de la vie quotidienne comme payer ses factures ou gérer la prise de ses médicaments sont préservées mais un plus grand effort, des stratégies compensatoires ou un aménagement peuvent être nécessaires)</p> <p>C. Les déficits cognitifs ne doivent pas survenir exclusivement dans le contexte d'un état confusionnel (delirium).</p> <p>D. Les déficits cognitifs ne sont pas mieux expliqués par un autre trouble mental (par exemple, un trouble dépressif caractérisé, une schizophrénie)</p>

Annexe II. Critères diagnostiques de la maladie d'Alzheimer du NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke – Alzheimer's Disease and Related Disorders Association), *McKhann et al.*, 1984.

NINCDS-ADRDA

- I. Critères pour un **diagnostic clinique de maladie d'Alzheimer (MA) PROBABLE** incluent :
- Syndrome démentiel établi sur des bases cliniques et documenté par le *Mini-Mental State Examination*, le *Blessed Dementia Scale* ou tout autre test équivalent et confirmé par des preuves neuropsychologiques
 - Déficit d'au moins deux fonctions cognitives
 - Altérations progressives de la mémoire et des autres fonctions cognitives
 - Absence de trouble de conscience
 - Survenue entre 40 et 90 ans, le plus souvent après 65 ans ; et
 - Absence de troubles systémiques ou d'une autre maladie cérébrale pouvant rendre compte par eux-mêmes des déficits mnésiques et cognitifs progressifs
- II. Le **diagnostic de MA PROBABLE est renforcé par** :
- La détérioration progressive des fonctions telles que le langage (aphasie), les capacités motrices (apraxie) et la perception (agnosie)
 - La perturbation des activités de la vie quotidienne et la présence de troubles du comportement
 - Une histoire familiale de troubles similaires, surtout si confirmés histologiquement
 - Le résultat aux examens standards suivants:
 - normalité du liquide cébrospinal
 - électroencéphalogramme normal ou avec perturbations non spécifiques comme la présence d'ondes lentes
 - présence d'atrophie cérébrale d'aggravation progressive documentée par tomographies à rayon X répétées
- III. Autres **caractéristiques cliniques compatibles avec le diagnostic de MA PROBABLE** après exclusion d'autres causes :
- Période de plateaux dans l'évolution de la maladie
 - Présence de symptômes tels que dépression, insomnie, incontinence, idées délirantes, illusions, hallucinations, réactions de catastrophe, désordres sexuels et perte de poids ; anomalies neurologiques possibles surtout aux stades évolués de la maladie, notamment des signes moteurs tels qu'une hypertonie, des myoclonies ou des troubles de l'équilibre
 - Crises convulsives aux stades tardifs
 - Scanner cérébral (tomographies à rayon X) normal pour l'âge
- IV. **Signes rendant le diagnostic de MA PROBABLE incertain ou improbable** :
- Début brutal
 - Déficit neurologique focal tel qu'hémiplégie, hypoesthésie, déficit du champ visuel, incoordination motrice à un stade précoce ; et
 - Crises convulsives ou troubles de l'équilibre en tout début de maladie
- V. Le **diagnostic clinique de MA POSSIBLE** :
- Peut être porté sur la base du syndrome démentiel, en l'absence d'autre désordre neurologique, psychiatrique ou systémique susceptible de causer une démence, en présence de variante dans la survenue, la présentation ou le cours de la maladie
 - Peut être porté en présence d'une seconde maladie systémique ou cérébrale susceptible de produire un syndrome démentiel mais qui n'est pas considérée comme la cause de cette démence ; et
 - Pourrait être utilisé en recherche clinique quand un déficit cognitif sévère progressif est identifié en l'absence d'autre cause identifiable.
- VI. Les **critères pour le diagnostic de MA CERTAINE** sont :
- Les critères cliniques de la MA probable
 - Et la preuve histologique apportée par la biopsie ou l'autopsie.

Annexe III. Critères diagnostiques de la maladie d'Alzheimer du NIA-AA (National Institute of Aging – Alzheimer's Association), *McKhann et al., Albert et al., et Sperling et al., 2011.*

Phase préclinique (recherche)	Phase intermédiaire (MCI)	Phase clinique
<p>I. Critères pour le stade 1 de la maladie d'Alzheimer (MA) préclinique : amyloïdopathie asymptomatique</p> <p>A. Preuve d'une accumulation de protéines amyloïde-β (Aβ) révélée par</p> <p>A. une rétention importante à la Tomographie par Émission de Positons (TEP)-amyloïde ; et/ou</p> <p>B. une faible concentration de l'Aβ_{42} dans le liquide cébrospinal</p> <p>B. Pas de d'altération cérébrale suggérant d'une neurodégénérescence</p> <p>C. Pas d'altération cognitive ou comportementale</p> <p>II. Critères pour le stade 2 de la MA préclinique : amyloïdopathie et neurodégénérescence</p> <p>A. Preuve d'une accumulation de protéines Aβ telle que définie pour le stade 1</p> <p>B. Présence d'au moins un biomarqueur des altérations neuronales secondaires à l'amyloïdopathie, parmi :</p> <p>A. une concentration élevée de protéine Tau (total ou phosphorylée) dans le liquide cébrospinal</p> <p>B. un hypométabolisme du glucose selon le profil caractéristique de la MA (cingulaire postérieur, précunéus, et/ou cortex temporo-pariétal) révélé par TEP-FDG</p> <p>C. amincissement cortical/atrophie de la matière grise localisée (cortex pariétal latéral et médian, cingulaire postérieur, temporo-latéral), et/ou atrophie hippocampique à l'IRM volumétrique</p>	<p>I. Critères pour le diagnostic clinique de Mild Cognitive Impairment</p> <p>1. Inquiétude concernant un changement cognitif par rapport au niveau précédent, apportée par le patient, un informant proche ou un clinicien qualifié</p> <p>2. Preuve objective d'un déficit dans un ou plusieurs domaines cognitifs (mémoire, fonctions exécutives, attention, langage, capacité visuospatiales) marqués par une baisse des performances plus importante qu'attendue compte tenu de l'âge et du niveau d'éducation. Dans la mesure du possible basé sur des évaluations répétées, avec un déclin des performances au cours du temps qui doit être évident. Une altération de la mémoire épisodique est généralement observée chez les sujets MCI qui progresseront vers un diagnostic de MA</p> <p>3. Préservation de l'indépendance fonctionnelle dans les activités de la vie quotidienne avec un minimum d'aide ou d'assistance, malgré la possibilité de capacités légèrement altérées (temps, efficacité, plus d'erreurs que par le passé) pour l'accomplissement des tâches fonctionnelles complexes habituelles (payer des factures, préparer un repas ou faire les courses)</p> <p>4. Absence de diagnostic de démence. Changements cognitifs suffisamment légers pour ne pas altérer de manière significative les interactions sociales ou professionnelles</p> <p>II. Critères pour le diagnostic de MCI dû à la maladie d'Alzheimer</p> <p>1. Le déclin cognitif ne doit être dû à une</p>	<p>I. Critères pour un diagnostic clinique de MA PROBABLE :</p> <p>1. Présence des critères de la démence complétée par les caractéristiques suivantes :</p> <p>A. Apparition insidieuse. Les symptômes apparaissent progressivement sur des mois ou années, non pas soudainement en quelques heures ou jours</p> <p>B. Déclin de la cognition significatif et documenté</p> <p>C. Altérations cognitives, initiales ou les plus importantes, observées ou documentées dans une des catégories suivantes :</p> <p>a. Présentation amnésique : présentation symptomatique la plus commune de la MA. Les déficits doivent inclure une altération de l'apprentissage et du rappel des informations récemment acquises ; et des preuves de dysfonctionnement cognitif dans au moins un autre domaine cognitif</p> <p>b. Présentations non amnésiques concernant au choix :</p> <ul style="list-style-type: none"> - le langage : les déficits les plus importants concernent la recherche de mots, mais des déficits dans d'autres domaines cognitifs doivent être présents - les capacités visuospatiales : les déficits les plus importants concernent la cognition spatiale (y compris agnosie des objets, reconnaissance des visages, alexie), et présence de déficits dans d'autres domaines - les fonctions exécutives : les déficits les plus importants concernent les troubles du raisonnement, du jugement et de la résolution des problèmes, et présence de déficits dans d'autres domaines cognitifs <p>D. Le diagnostic de MA probable ne doit pas être posé s'il existe des preuves</p> <p>(a) d'une maladie cérébrovasculaire concomitante, définie par des antécédents d'accident vasculaire cérébral temporellement liés à l'apparition ou l'aggravation des troubles cognitifs ; ou la présence d'infarctus multiples /étendus ou d'hypersiganux de la substance blanche sévères ; ou</p> <p>(b) de caractéristiques essentielles de la démence à corps de Lewy autres que la démence elle-même ; ou</p> <p>(c) d'altérations comportementales proéminentes caractéristiques de la démence fronto-temporale ; ou</p> <p>(d) de caractéristiques importantes de variantes sémantique ou non</p>

<p>C. Pas d'altération cognitive ou comportementale</p> <p>III. Critères pour le stade 3 de la MA préclinique : amyloïdopathie, neurodégénérescence et déclin cognitif subtil</p> <p>A. Preuve d'une accumulation de protéines Aβ telle que définie pour le stade 1</p> <p>B. Présence d'une neurodégénérescence telle que définie pour le stade 2</p> <p>C. Déclin cognitif subtil sur la base d'examens cognitifs passés sans les critères du MCI</p>	<p>autre maladie systémique ou cérébrale (vasculaire, traumatique) dont la maladie de Parkinson, les facteurs de risque vasculaires et/ou une maladie cérébrovasculaire révélée par neuro-imagerie, des altérations comportementales ou du langage caractéristiques d'une démence fronto-temporale, ou autre maladie pouvant causer un changement cognitif soudain.</p> <p>2. Présence de facteurs génétiques de la MA, causaux (<i>APP</i>, <i>PSEN1</i> ou <i>PSEN2</i>) ou non (l'allèle $\epsilon 4$ du gène d'apolipoprotéine E [<i>APOE</i>$\epsilon 4$])</p> <p>3. Présence de biomarqueurs des processus pathophysiologiques de la MA (Aβ et neurodégénérescence) augmente la certitude dans le diagnostic dans un cadre de recherche</p>	<p>fluente de l'aphasie progressive primaire ; ou (e) des signes d'une maladie neurologique concomitante active, d'une comorbidité médicale non-neurologique ou de traitements médicamenteux qui pourraient avoir un effet substantiel sur la cognition.</p> <p>2. Le degré de certitude du diagnostic de la MA probable est augmenté par</p> <p>A. un déclin cognitif progressif documenté par des évaluations répétées basées sur des informations provenant des aidants et des tests cognitifs dans le cadre d'une évaluation neuropsychologique formelle ou d'un examen standardisé de l'état mental. Un déclin documenté augmente la certitude que l'affection représente un processus pathologique actif et évolutif, mais n'augmente pas spécifiquement la certitude que le processus est celui de la pathophysiologie de la MA.</p> <p>B. la présence d'une mutation génétique causale de la MA (<i>APP</i>, <i>PSEN1</i> ou <i>PSEN2</i>), augmente la certitude que l'affection est causée par une pathologie de la MA. Le port de l'allèle <i>APOE</i>$\epsilon 4$ n'est pas suffisamment spécifique pour être considéré dans cette catégorie.</p> <p>C. La présence de biomarqueurs des processus pathophysiologiques de la MA peut augmenter la certitude du diagnostic mais l'utilisation de ces évaluations n'est pas recommandée en clinique.</p> <p>II. Critères pour un diagnostic clinique de MA POSSIBLE incluent soit</p> <p>1. Une évolution atypique répondant aux critères cliniques de la MA en termes de nature des déficits cognitifs, mais présente soit une apparition soudaine, soit des détails historiques ou une documentation cognitive objective insuffisants pour juger du déclin progressif ; soit</p> <p>2. Une présentation mixte sur le plan étiologique répondant à tous les critères cliniques de la MA, mais avec des preuves</p> <p>(a) d'une maladie cérébrovasculaire concomitante, définie par des antécédents d'accident vasculaire cérébral temporellement liés à l'apparition ou à l'aggravation des troubles cognitifs ; ou la présence d'infarctus multiples ou étendus, ou d'hypersignaux de la substance blanche de sévérité importante ; ou</p> <p>(b) de caractéristiques essentielles de la démence à corps de Lewy autres que la démence elle-même ; ou</p> <p>(c) des signes d'une maladie neurologique concomitante, d'une comorbidité médicale non-neurologique ou de traitements médicamenteux qui pourraient avoir un effet substantiel sur la cognition.</p> <p>III. Critères pour le diagnostic de MA CERTAINE incluent :</p> <p>1. Les critères cliniques et cognitifs de la MA probable</p> <p>2. La preuve de pathologies de la MA (examen neuropathologique)</p>
---	--	--

Annexe IV. Critères diagnostiques de la maladie d'Alzheimer du IWG (International Working Group for New Research Criteria for the Diagnosis of Alzheimer's Disease), *Dubois et al.*, 2007 (IWG) et 2014 (IWG-2).

Phase préclinique	Maladie d'Alzheimer typique (IWG et IWG-2)	Maladie d'Alzheimer atypique ou mixte	
<p>Critères pour la maladie d'Alzheimer (MA) préclinique incluent à la fois :</p> <p>A. Absence de phénotypes cliniques spécifiques (les deux)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Absence de syndrome amnésique d'origine hippocampique ; et • Absence de phénotype clinique de MA atypique <p>B. Preuve <i>in vivo</i> de la présence de pathologies typiques de l'Alzheimer, une des suivantes :</p> <p><i>Asymptomatique à risque de MA</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Diminution de l'Aβ₄₂ conjointement à l'augmentation de Tau (total ou phosphorylée) dans le liquide cébrospinal • Augmentation de la rétention à la Tomographie par Émission de Positons (TEP)-amyloïde <p><i>MA pré-symptomatique</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Présence d'une mutation autosomique dominante de la MA (<i>APP</i>, <i>PSEN1</i> ou <i>PSEN2</i>), ou autre gènes (dont la trisomie 21) 	<p>I. Critères pour un diagnostic de la MA typique (MA PROBABLE)</p> <p>A. Présence de troubles de la mémoire épisodique précoces et significatifs (isolés ou associés à d'autres changements cognitifs ou comportementaux suggérant des troubles cognitifs légers [Mild Cognitive Impairment] ou un syndrome démentiel) incluant les caractéristiques suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Changement graduel et progressif des fonctions de la mémoire rapporté par le patient ou un aidant depuis plus de 6 mois • Preuve objective d'un syndrome amnésique d'origine hippocampique, basée sur une altération significative des performances à un test de la mémoire épisodique spécifique à la MA, tel que le rappel assisté avec contrôle du test d'encodage <p>B. Preuve <i>in vivo</i> de la présence de pathologies typiques de l'Alzheimer, une des suivantes :</p> <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="vertical-align: top; width: 50%;"> <p><i>Critères IWG de 2007 :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Présence d'une atrophie du lobe temporal médian : preuve d'une diminution du volume de l'hippocampe, du cortex entorhinal, de l'amygdale à l'IRM avec évaluation qualitative par notation visuelle ou quantitative /volumétrique dans les régions d'intérêt (par rapport à une population bien caractérisée par des normes d'âge) • Biomarqueurs anormaux dans le liquide cébrospinal : concentrations faibles d'Aβ₄₂, augmentées en Tau total ou phosphorylé, ou combinaison des 3 • Profils spécifique en neuro-imagerie fonctionnelle TEP : hypométabolisme du glucose dans les régions temporo-pariétales (bilatéral) ; autres ligands validés dont le PiB ou FDDNP • Présence d'une mutation autosomique dominante de la MA prouvée dans la famille immédiate </td> <td style="vertical-align: top; width: 50%;"> <p><i>Critères IWG-2 de 2014 :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Diminution de l'Aβ₄₂ conjointement à l'augmentation de Tau (total ou phosphorylée) dans le liquide cébrospinal • Augmentation de la rétention à la TEP-amyloïde • Présence d'une mutation autosomique dominante de la MA (<i>APP</i>, <i>PSEN1</i> ou <i>PSEN2</i>) </td> </tr> </table> <p>C. Les critères d'exclusion pour la MA typique comprennent :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Historique : début soudain ; présence précoce de troubles de l'équilibre, crises 	<p><i>Critères IWG de 2007 :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Présence d'une atrophie du lobe temporal médian : preuve d'une diminution du volume de l'hippocampe, du cortex entorhinal, de l'amygdale à l'IRM avec évaluation qualitative par notation visuelle ou quantitative /volumétrique dans les régions d'intérêt (par rapport à une population bien caractérisée par des normes d'âge) • Biomarqueurs anormaux dans le liquide cébrospinal : concentrations faibles d'Aβ₄₂, augmentées en Tau total ou phosphorylé, ou combinaison des 3 • Profils spécifique en neuro-imagerie fonctionnelle TEP : hypométabolisme du glucose dans les régions temporo-pariétales (bilatéral) ; autres ligands validés dont le PiB ou FDDNP • Présence d'une mutation autosomique dominante de la MA prouvée dans la famille immédiate 	<p><i>Critères IWG-2 de 2014 :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Diminution de l'Aβ₄₂ conjointement à l'augmentation de Tau (total ou phosphorylée) dans le liquide cébrospinal • Augmentation de la rétention à la TEP-amyloïde • Présence d'une mutation autosomique dominante de la MA (<i>APP</i>, <i>PSEN1</i> ou <i>PSEN2</i>)
<p><i>Critères IWG de 2007 :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Présence d'une atrophie du lobe temporal médian : preuve d'une diminution du volume de l'hippocampe, du cortex entorhinal, de l'amygdale à l'IRM avec évaluation qualitative par notation visuelle ou quantitative /volumétrique dans les régions d'intérêt (par rapport à une population bien caractérisée par des normes d'âge) • Biomarqueurs anormaux dans le liquide cébrospinal : concentrations faibles d'Aβ₄₂, augmentées en Tau total ou phosphorylé, ou combinaison des 3 • Profils spécifique en neuro-imagerie fonctionnelle TEP : hypométabolisme du glucose dans les régions temporo-pariétales (bilatéral) ; autres ligands validés dont le PiB ou FDDNP • Présence d'une mutation autosomique dominante de la MA prouvée dans la famille immédiate 	<p><i>Critères IWG-2 de 2014 :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Diminution de l'Aβ₄₂ conjointement à l'augmentation de Tau (total ou phosphorylée) dans le liquide cébrospinal • Augmentation de la rétention à la TEP-amyloïde • Présence d'une mutation autosomique dominante de la MA (<i>APP</i>, <i>PSEN1</i> ou <i>PSEN2</i>) 		

convulsionnelle, changements comportementaux importants

- Caractéristiques cliniques : caractéristiques neurologiques focales ; signes extrapyramidaux précoces ; hallucinations précoces ; fluctuations cognitives
- Autres affections médicales suffisamment grave pour expliquer les altérations de la mémoire : démences non-Alzheimer ; dépression importante ; maladies cérébrovasculaires ; troubles toxiques, inflammatoires ou métaboliques pouvant nécessiter des investigations spécifiques ; modifications du signal FLAIR ou T2 à l'IRM consistantes avec des lésions infectieuses ou vasculaires dans le lobe temporal médian

II. Critères pour un **diagnostic définitif de la MA** (IWG, 2007)

- Preuves à la fois clinique et histopathologique (biopsie cérébrale ou autopsie) de la maladie
- Preuves à la fois clinique et génétique (mutations sur les chromosomes 1 [*PSEN2*], 14 [*PSEN1*] ou 21 [*APP*]) de la MA

de la MA typique)

- ### C. Les critères d'exclusion pour la MA atypique comprennent :
- Historique : début soudain ; présence précoce de troubles de la mémoire épisodique
 - Autres affections médicales suffisamment grave pour expliquer les altérations de la mémoire : dépression importante ; maladies cérébrovasculaires ; troubles toxiques, inflammatoires ou métaboliques

II. Critères pour un **diagnostic de la MA mixte**

A. Preuve clinique et biomarqueurs de la MA

- Syndrome amnésique d'origine hippocampique ou un des phénotypes cliniques d'une MA atypique
- Diminution de l'Aβ₄₂ conjointement à l'augmentation de Tau (total ou phosphorylée) dans le liquide cébrospinal ou augmentation de la rétention à la TEP-amyloïde

B. Preuve clinique et biomarqueurs d'une pathologie mixte

Pour les maladies cérébrovasculaires, à la fois :

- Historique documenté d'accident vasculaire cérébral, ou caractéristique neurologique focalisée, ou les deux
- Preuve IRM d'au moins un des marqueurs suivant : lésions vasculaires, maladies des petites artères cérébrales, infarctus lacunaire, hémorragie cérébrale

Pour la démence à corps de Lewy, à la fois :

- Une des caractéristiques suivante : signes extrapyramidaux, hallucinations précoces, ou fluctuations des capacités cognitives
- TEP anormale du transporteur de la dopamine

Annexe V. Paramètres d'acquisition des images d'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM), cohorte des 3-Cités, 1999-2011.

Tableau V.1. Paramètres d'acquisition des images IRM selon différentes pondérations (T1, FLAIR, DTI, IRMf), recueillies par scanners 1.5 Tesla (Gyrosan Interra system, Philips Medical System) pour les deux premiers examens (2000-2001 et 2004-2006) et 3 Tesla (Achieva, Philips Medical System) pour le troisième examen (2010-2011) dans 3C – Bordeaux.

Paramètres d'acquisition	1 ^{er} , 2 ^{ème} IRM : 1.5T (Gyrosan Interra system, Philips Medical System)		3 ^{ème} IRM : 3 T (Achieva, Philips Medical System)		
	3D T1	3D T1	2D FLAIR ¹	IRMf au repos ¹	Diffusion (DTI) ^{1,2}
Type de séquence	MP-RAGE Magnetization-prepared rapid gradient-echo		Gradient écho	T2* écho de gradient	Spin single-shot echo-planar
Repetition time (TR, ms)	8,5	8,2	11.000	2.400	9.188
Echo time (TE, ms)	3,9	3,5	140	30	60
Inversion time (TI, ms)	-	-	2.800	-	-
Orientation	Transverse (parallèle à l'axe commissure antérieure – commissure postérieure)				
Angle de bascule (degré)	10	7	90	83	90
Field Of View (FOV, mm ²)	256 x 256	256 x 256	230 x 172	240 x 240	224 x 224
b-value (s/mm ²)	-	-	-	-	1.000
Nombre de coupes	124	180	24	30	60
Épaisseur de coupe (mm)	1	1	5	3	2
Nombre de dynamiques	-	-	-	250	-
Nombre de directions	-	-	-	-	21
Taille du voxel (mm ³)	0.94 x 0.94 x 1	1 x 1 x 1	0,72 x 1,2 x 5	3 x 3 x 3	1,5 x 1,5 x 2

¹Pondérations FLAIR (*Fluid-attenuated inversion recovery*), de diffusion DTI (*Diffusion Tensor Imaging*) et IRMf (fonctionnelle) recueillies uniquement au troisième examen IRM dans 3C Bordeaux.

²Pour la séquence de diffusion, deux séquences de polarité opposées ont été réalisées, chacune répétée deux fois ; soit quatre séquences répétées qui permettent d'augmenter le ratio signal/bruit.

Tableau V.2. Paramètres d'acquisition des images IRM selon trois pondérations (T1, T2, DP), recueillies par scanner 1.5 Tesla (Siemens, Erlangen) aux deux examens (1999-2001 et 2003-2004) dans 3C – Dijon.

Paramètres d'acquisition	3D T1	2D T2 ¹	2D DP ¹
Type de séquence	IR-SPGR Inversion-recovery fast-spoiled gradient-echo		Spin-echo
Repetition time (TR, ms)	9,7		4.400
Echo time (TE, ms)	4	TE1, 16	TE2, 98
Inversion time (TI, ms)	600		2.800
Orientation	Coronale		Axiale
Nombre de coupes	124		35
Épaisseur de coupe (mm)	1		3,5
Matrice d'acquisition	256 x 192 x 256 mm ³		256 x 256 mm ²
Taille du voxel/pixel	1 x 0,98 x 0,98 mm ³		0,98 x 0,98 mm ²

¹Pondérations 2D T2 et en densité de protons (DP) acquise au cours de la même séquence « spin écho » avec deux temps d'écho (TE1 et TE2).

Annexe VI. Fréquentiel alimentaire du questionnaire général à l'inclusion, cohorte des 3-Cités, 1999-2000.



COLLER ETIQUETTE

Numéro d'identification /_/_/ /_/_/ /_/_/ /_/_/

Code quartier : /_/_/ /_/_/

Numéro enquêteur : /_/_/ /_/_/

Inclusion

- 1 Bordeaux
- 2 Dijon
- 3 Montpellier

HABITUDES ALIMENTAIRES, CONSOMMATIONS

Pensez vous que votre alimentation est correcte ?

1 Oui 0 Non 9 *Ne sait pas* /_/_/

Combien de repas prenez-vous par jour ?

0 1 repas 1 2 repas 2 3 repas (ou plus) 9 *Ne sait pas* /_/_/

Habituellement, avec quelle fréquence consommez-vous les aliments suivants ?

- 1 Moins d'une fois / semaine
- 2 Environ 1 fois / semaine
- 3 Deux à 3 fois / semaine
- 4 Quatre à 6 fois / semaine
- 5 Au moins une fois / jour
- 6 Jamais
- 9 *Ne sait pas*

- Lait et produits laitiers /_/_/
- Viande (bœuf, veau, agneau, porc...), volaille (poulet, pintade, canard, oie), gibier (pigeon, lapin) /_/_/
- Poisson ou crustacés /_/_/
- Œufs /_/_/
- Céréales (pâtes, riz, semoule, pain) /_/_/
- Fruits crus /_/_/
- Légumes crus (crudités) /_/_/
- Fruits ou légumes cuits /_/_/
- Légumes secs (lentilles, haricots blancs, fèves, pois chiches) /_/_/
- Abats (foie, rognons, cervelle, langue, cœur, tripes..) /_/_/
- Charcuterie (et jambon) /_/_/
- Chocolat à croquer /_/_/

Quel nombre de tasses des boissons suivantes prenez vous quotidiennement (1 bol=2 tasses) ?

Thé..... / _ / _ /

Café..... / _ / _ /

Quels corps gras utilisez vous de façon préférentielle, parmi les suivants (corps gras utilisés au moins 1 fois/sem) :

Beurre	1
Margarine	2
Huile de maïs	3
Huile d'arachide	4
Huile de tournesol ou pépin de raisin	5
Huile d'olive	6
Huile Mélangée (type ISIO 4)	7
Graisse de canard ou d'oie	8
Saindoux	9
Végétaline	10
Colza	11
Huile de noix	12
Huile de soja	13
Autre	14

- en accompagnement ou sur vos tartines ?

_____ / _ / _ /

_____ / _ / _ /

_____ / _ / _ /

- pour la cuisson des aliments ?

_____ / _ / _ /

_____ / _ / _ /

_____ / _ / _ /

- pour l'assaisonnement des salades, crudités ?

_____ / _ / _ /

_____ / _ / _ /

_____ / _ / _ /

Avez vous eu une perte d'appétit au cours des 3 derniers mois ?

0 Non 1 Oui, modérée 2 Oui, importante 9 Ne sait pas / _ /

Quelle quantité d'eau du robinet buvez-vous chaque jour ? (litre / jour)

(y compris café, thé, infusion, potages) / _ / , / _ / _ /

Quelle quantité d'eau minérale buvez-vous chaque jour ? (litre / jour)

..... / _ / , / _ / _ /

Marque(s) d'eau minérale (de la plus consommée à la moins consommée)

Marque

Proportion

..... / _ / _ / / _ / _ / _ /

..... / _ / _ / / _ / _ / _ /

..... / _ / _ / / _ / _ / _ /

Buvez-vous du vin ?

1 Oui 0 Non 9 Ne sait pas / _ /



En buvez vous tous les jours ?

1 Oui 0 Non 9 Ne sait pas / _ /

↳ Consommation totale sur la **semaine**
(nombre de verres) : / _ / _ / _ /

↳ Consommation totale **quotidienne**
(nombre de verres) : / _ / _ / _ /

Si vous buvez du vin, buvez-vous principalement : /__/
 1 du vin rouge 3 du vin rosé
 2 du vin blanc 9 *Ne sait pas*

Buvez-vous de la bière ?

1 Oui 0 Non 9 *Ne sait pas* /__/
 ↓

En buvez vous tous les jours ?

1 Oui 0 Non 9 *Ne sait pas* /__/
 ↙ ↘

↳ Consommation totale sur la **semaine**
 (nombre de verres) :/__/_/

↳ Consommation totale **quotidienne**
 (nombre de verres) : /__/_/

Autres alcools : quelle quantité buvez vous par semaine (en verres) ?

Apéritif de type vin cuit, kir : /__/_/

Apéritif de type anis, whisky : /__/_/

Digestif de type liqueur : /__/_/

Digestif de type cognac, eau de vie : /__/_/

Avez-vous toujours bu la même quantité de boissons alcoolisées ?

1 Oui /__/
 2 Non, j'ai diminué ma consommation
 3 Non, j'ai augmenté
 4 Non, j'ai arrêté de consommer

↳ Si arrêté, à quel âge : /__/_/

↳ Etait-ce pour une raison médicale

1 Oui 0 Non 9 *Ne sait pas* /__/

Consignes pour la quantité d'eau consommée : on considère que :

1 tasse = 10 cl

1 bol = 20 cl

1 petit verre = 10 cl

1 grand verre = 20 cl

1 assiette de potage = 20 cl

Annexe VII. Rappel des 24-heures et fréquentiel alimentaire détaillé à la première visite de suivi (2 ans), cohorte des 3-Cités, Bordeaux, 2001-2002.

Rappel des 24-heures

Petit déjeuner	Boisson : Aliments :
Collation matin	Boisson : Aliments :
Déjeuner	Entrée : Plat : Fromage : Dessert : Pain : Boissons :
Collation après-midi	Boisson : Aliments :
Dîner	Entrée : Plat : Fromage : Dessert : Pain : Boissons :
Collation soir	Boisson : Aliments :

Fréquentiel alimentaire



FRÉQUENCE DE CONSOMMATION ALIMENTAIRE

Numéro de volontaire : Code à quatre lettres : Date : .. / .. / ..
(inscriez sur votre carte)

Questionnaire à retourner, une fois rempli, à :
SU.VI.MAX, BP 262, 75122 Paris 03

Vous reconnaitrez, sous une présentation un peu différente, ce questionnaire destiné à recueillir des informations sur votre consommation alimentaire habituelle et sur certains points spécifiques de cette alimentation.

Vous avez, en effet, déjà répondu à ces questions au cours de l'année 1997 et l'objet de ce second envoi est d'apprécier les modifications éventuelles de vos habitudes au cours des années écoulées depuis cette époque.

Répondez avec une grande attention en vous référant à votre alimentation habituelle (si vous avez récemment modifié votre alimentation, répondez sur vos habitudes antérieures aux dernières modifications).

Vous rencontrerez principalement deux types de questions.

1. Des questions sur la fréquence moyenne de consommation de tel ou tel aliment :

	Jamais ou < 1 fois/mois	Nombre de fois par mois	Nombre de fois par semaine
salade	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>

- ✓ Si vous ne consommez jamais, ou très rarement l'aliment considéré, cochez la case située dans la colonne « Jamais ».
- ✓ Si vous consommez régulièrement l'aliment, mais moins d'une fois par semaine, cochez la case appropriée dans la colonne « Nombre de fois par mois ».
- ✓ Enfin si vous le consommez une fois par semaine ou plus, cochez la case appropriée dans la colonne « Nombre de fois par semaine ».

2. Des questions sur la fréquence relative de consommation de telle ou telle variété d'une classe d'aliments :

	toujours	le plus souvent	rarement	jamais
huile de tournesol	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
huile d'olive	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

- ✓ Cochez, sur chaque ligne, la case qui correspond le mieux à vos habitudes.

Dans tous les cas, ne cochez qu'une seule case par ligne.

Merci de votre patience !

RÉPARTITION DES PRISES

Combien de fois prenez-vous ?	Jamais ou < 1 fois/mois	Nombre de fois par mois	Nombre de fois par semaine
Un petit déjeuner (au moins une boisson sucrée et/ou un aliment solide)	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
Un déjeuner (au moins une boisson sucrée ou alcoolisée et/ou un aliment solide)	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
Un dîner (au moins une boisson sucrée ou alcoolisée et/ou un aliment solide)	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
une prise alimentaire entre le petit déjeuner et le repas de midi	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
une prise alimentaire entre le repas de midi et le repas du soir	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
une prise alimentaire la nuit, après le repas du soir	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>

AU RÉVEIL / PETIT DÉJEUNER

A l'occasion du petit déjeuner, que buvez-vous ?	Jamais ou < 1 fois/mois	Nombre de fois par mois	Nombre de fois par semaine
café nature	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
café au lait	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
thé (nature ou citron)	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
thé au lait	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
chicorée (Ricorée, Nescorée,...)	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
chocolat (ou une boisson chocolatée)	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
lait nature ou avec céréales (hors café, chicorée ou thé au lait)	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
jus de fruit frais ou pur jus du commerce	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
soda (cola, limonade, orangina, fanta,...)	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
soda allégé (light, diet,...)	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
eau du robinet	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
eau minérale*	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
vin	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
bière (standard ou de luxe)	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
bière sans alcool	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
cidre	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>

* Veuillez préciser, ci-dessous la ou les marques d'eau minérale le plus fréquemment consommées.

AU RÉVEIL / PETIT DÉJEUNER

A l'occasion du petit déjeuner, que mangez-vous ?	Jamais ou < 1 fois/mois	Nombre de fois par mois	Nombre de fois par semaine
pain	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
biscottes, triscottes, cracottes,...	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
beurre	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
confiture	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
croissanterie ou viennoiserie (croissants, brioches, pain aux raisins,...)	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
céréales prêtes à consommer	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
biscuits secs	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
gateaux	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
yaourts ou fromage blanc	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
fromage	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
fruits	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
oeufs	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
jambon (ou autres charcuteries)	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
sucre (dans une boisson)	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
édulcorants (sucrettes,...)	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>

REPAS DE MIDI

A l'occasion du déjeuner, que mangez-vous ?	Jamais ou < 1 fois/mois	Nombre de fois par mois	Nombre de fois par semaine
crudités (légumes crus en vinaigrette ou non)	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
charcuterie	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
salade	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
soupe	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
sandwichs	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
oeufs	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
viande (boeuf, veau, agneau, porc)	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
volaille	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
poisson	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
crustacés ou fruits de mer	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
pâtes	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
riz	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
légumes cuits (hors pommes de terre, pâtes, riz, légumes secs)	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
potatoes	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
légumes secs	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
yaourts	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
fromage	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
fruits	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
pain (ou biscottes)	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
beurre (en dehors de l'utilisation pour la cuisson)	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
margarine (en dehors de l'utilisation pour la cuisson)	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>

REPAS DE MIDI

A l'occasion du déjeuner que buvez-vous ?	Jamais ou < 1 fois/mois	Nombre de fois par mois	Nombre de fois par semaine
eau du robinet	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
eau minérale*	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
vin	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
bière (standard ou de luxe)	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
bière sans alcool	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
cidre	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
soda (cola, limonade, orangina, fanta,...)	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
soda allégé (light, diet,...)	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
apéritif (whisky, gin, vodka, pastis, cocktail, champagne, vermouth, ...)	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
digestif (cognac, calvados, rhum,...)	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
café	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
thé	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
lait	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>

* Veuillez préciser, ci-dessous la ou les marques d'eau minérale le plus fréquemment consommées.

REPAS DU SOIR

A l'occasion du dîner, que mangez-vous ?	Jamais ou < 1 fois/mois	Nombre de fois par mois	Nombre de fois par semaine
crudités (légumes crus en vinaigrette ou non)	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
charcuterie	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
salade	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
soupe	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
sandwichs	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
oeufs	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
viande (boeuf, veau, agneau, porc)	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
volaille	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
poisson	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
crustacés ou fruits de mer	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
pâtes	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
riz	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
légumes cuits (hors pommes de terre, pâtes, riz, légumes secs)	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
potatoes	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
légumes secs	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
yaourts	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
fromage	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
fruits	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
pain (ou biscottes)	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
beurre (en dehors de l'utilisation pour la cuisson)	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
margarine (en dehors de l'utilisation pour la cuisson)	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>

REPAS DU SOIR

A l'occasion du dîner que buvez-vous ?	Jamais ou < 1 fois/mois	Nombre de fois par mois	Nombre de fois par semaine
eau du robinet	<input type="radio"/>	1 0 2 0 3 0	1 0 2 0 3 0 4 0 5 0 6 0 7 0
eau minérale*	<input type="radio"/>	1 0 2 0 3 0	1 0 2 0 3 0 4 0 5 0 6 0 7 0
vin	<input type="radio"/>	1 0 2 0 3 0	1 0 2 0 3 0 4 0 5 0 6 0 7 0
bière (standard ou de luxe)	<input type="radio"/>	1 0 2 0 3 0	1 0 2 0 3 0 4 0 5 0 6 0 7 0
bière sans alcool	<input type="radio"/>	1 0 2 0 3 0	1 0 2 0 3 0 4 0 5 0 6 0 7 0
cidre	<input type="radio"/>	1 0 2 0 3 0	1 0 2 0 3 0 4 0 5 0 6 0 7 0
soda (cola, limonade, orangina, fanta,...)	<input type="radio"/>	1 0 2 0 3 0	1 0 2 0 3 0 4 0 5 0 6 0 7 0
soda allégé (light, diet,...)	<input type="radio"/>	1 0 2 0 3 0	1 0 2 0 3 0 4 0 5 0 6 0 7 0
apéritif (whisky, gin, vodka, pastis, cocktail, champagne, vermouth, ...)	<input type="radio"/>	1 0 2 0 3 0	1 0 2 0 3 0 4 0 5 0 6 0 7 0
digestif (cognac, calvados, rhum,...)	<input type="radio"/>	1 0 2 0 3 0	1 0 2 0 3 0 4 0 5 0 6 0 7 0
café	<input type="radio"/>	1 0 2 0 3 0	1 0 2 0 3 0 4 0 5 0 6 0 7 0
thé	<input type="radio"/>	1 0 2 0 3 0	1 0 2 0 3 0 4 0 5 0 6 0 7 0
lait	<input type="radio"/>	1 0 2 0 3 0	1 0 2 0 3 0 4 0 5 0 6 0 7 0

* Veuillez préciser, ci-dessous la ou les marques d'eau minérale le plus fréquemment consommées.

EN DEHORS DES REPAS PRINCIPAUX

Que mangez-vous ?	Entre le petit déjeuner et le repas de midi			Entre le petit déjeuner et le repas du soir (goûter)			Après le repas du soir ou la nuit		
	Jamais ou < 1 fois/mois	Nombre de fois par mois	Nombre de fois par semaine	Jamais ou < 1 fois/mois	Nombre de fois par mois	Nombre de fois par semaine	Jamais ou < 1 fois/mois	Nombre de fois par mois	Nombre de fois par semaine
pain	<input type="radio"/>	1 0 2 0 3 0	1 0 2 0 3 0 4 0 5 0 6 0 7 0	<input type="radio"/>	1 0 2 0 3 0	1 0 2 0 3 0 4 0 5 0 6 0 7 0	<input type="radio"/>	1 0 2 0 3 0	1 0 2 0 3 0 4 0 5 0 6 0 7 0
biscottes, triscottes, cracottes	<input type="radio"/>	1 0 2 0 3 0	1 0 2 0 3 0 4 0 5 0 6 0 7 0	<input type="radio"/>	1 0 2 0 3 0	1 0 2 0 3 0 4 0 5 0 6 0 7 0	<input type="radio"/>	1 0 2 0 3 0	1 0 2 0 3 0 4 0 5 0 6 0 7 0
beurre	<input type="radio"/>	1 0 2 0 3 0	1 0 2 0 3 0 4 0 5 0 6 0 7 0	<input type="radio"/>	1 0 2 0 3 0	1 0 2 0 3 0 4 0 5 0 6 0 7 0	<input type="radio"/>	1 0 2 0 3 0	1 0 2 0 3 0 4 0 5 0 6 0 7 0
confiture	<input type="radio"/>	1 0 2 0 3 0	1 0 2 0 3 0 4 0 5 0 6 0 7 0	<input type="radio"/>	1 0 2 0 3 0	1 0 2 0 3 0 4 0 5 0 6 0 7 0	<input type="radio"/>	1 0 2 0 3 0	1 0 2 0 3 0 4 0 5 0 6 0 7 0
croissanterie ou viennoiserie	<input type="radio"/>	1 0 2 0 3 0	1 0 2 0 3 0 4 0 5 0 6 0 7 0	<input type="radio"/>	1 0 2 0 3 0	1 0 2 0 3 0 4 0 5 0 6 0 7 0	<input type="radio"/>	1 0 2 0 3 0	1 0 2 0 3 0 4 0 5 0 6 0 7 0
céréales prêtes à consommer	<input type="radio"/>	1 0 2 0 3 0	1 0 2 0 3 0 4 0 5 0 6 0 7 0	<input type="radio"/>	1 0 2 0 3 0	1 0 2 0 3 0 4 0 5 0 6 0 7 0	<input type="radio"/>	1 0 2 0 3 0	1 0 2 0 3 0 4 0 5 0 6 0 7 0

EN DEHORS DES REPAS PRINCIPAUX

Que mangez-vous ?	Entre le petit déjeuner et le repas de midi			Entre le petit déjeuner et le repas du soir (goûter)			Après le repas du soir ou la nuit		
	Jamais ou < 1 fois/mois	Nombre de fois par mois	Nombre de fois par semaine	Jamais ou < 1 fois/mois	Nombre de fois par mois	Nombre de fois par semaine	Jamais ou < 1 fois/mois	Nombre de fois par mois	Nombre de fois par semaine
biscuits secs	<input type="radio"/>	1 0 2 0 3 0	1 0 2 0 3 0 4 0 5 0 6 0 7 0	<input type="radio"/>	1 0 2 0 3 0	1 0 2 0 3 0 4 0 5 0 6 0 7 0	<input type="radio"/>	1 0 2 0 3 0	1 0 2 0 3 0 4 0 5 0 6 0 7 0
biscuits confiturés	<input type="radio"/>	1 0 2 0 3 0	1 0 2 0 3 0 4 0 5 0 6 0 7 0	<input type="radio"/>	1 0 2 0 3 0	1 0 2 0 3 0 4 0 5 0 6 0 7 0	<input type="radio"/>	1 0 2 0 3 0	1 0 2 0 3 0 4 0 5 0 6 0 7 0
biscuits chocolatés	<input type="radio"/>	1 0 2 0 3 0	1 0 2 0 3 0 4 0 5 0 6 0 7 0	<input type="radio"/>	1 0 2 0 3 0	1 0 2 0 3 0 4 0 5 0 6 0 7 0	<input type="radio"/>	1 0 2 0 3 0	1 0 2 0 3 0 4 0 5 0 6 0 7 0
gâteaux	<input type="radio"/>	1 0 2 0 3 0	1 0 2 0 3 0 4 0 5 0 6 0 7 0	<input type="radio"/>	1 0 2 0 3 0	1 0 2 0 3 0 4 0 5 0 6 0 7 0	<input type="radio"/>	1 0 2 0 3 0	1 0 2 0 3 0 4 0 5 0 6 0 7 0
yaourts ou fromage blanc	<input type="radio"/>	1 0 2 0 3 0	1 0 2 0 3 0 4 0 5 0 6 0 7 0	<input type="radio"/>	1 0 2 0 3 0	1 0 2 0 3 0 4 0 5 0 6 0 7 0	<input type="radio"/>	1 0 2 0 3 0	1 0 2 0 3 0 4 0 5 0 6 0 7 0
fromage	<input type="radio"/>	1 0 2 0 3 0	1 0 2 0 3 0 4 0 5 0 6 0 7 0	<input type="radio"/>	1 0 2 0 3 0	1 0 2 0 3 0 4 0 5 0 6 0 7 0	<input type="radio"/>	1 0 2 0 3 0	1 0 2 0 3 0 4 0 5 0 6 0 7 0
fruits	<input type="radio"/>	1 0 2 0 3 0	1 0 2 0 3 0 4 0 5 0 6 0 7 0	<input type="radio"/>	1 0 2 0 3 0	1 0 2 0 3 0 4 0 5 0 6 0 7 0	<input type="radio"/>	1 0 2 0 3 0	1 0 2 0 3 0 4 0 5 0 6 0 7 0
oeufs	<input type="radio"/>	1 0 2 0 3 0	1 0 2 0 3 0 4 0 5 0 6 0 7 0	<input type="radio"/>	1 0 2 0 3 0	1 0 2 0 3 0 4 0 5 0 6 0 7 0	<input type="radio"/>	1 0 2 0 3 0	1 0 2 0 3 0 4 0 5 0 6 0 7 0
jambon (ou autres charcuteries)	<input type="radio"/>	1 0 2 0 3 0	1 0 2 0 3 0 4 0 5 0 6 0 7 0	<input type="radio"/>	1 0 2 0 3 0	1 0 2 0 3 0 4 0 5 0 6 0 7 0	<input type="radio"/>	1 0 2 0 3 0	1 0 2 0 3 0 4 0 5 0 6 0 7 0
sucré (dans une boisson)	<input type="radio"/>	1 0 2 0 3 0	1 0 2 0 3 0 4 0 5 0 6 0 7 0	<input type="radio"/>	1 0 2 0 3 0	1 0 2 0 3 0 4 0 5 0 6 0 7 0	<input type="radio"/>	1 0 2 0 3 0	1 0 2 0 3 0 4 0 5 0 6 0 7 0
édulcorants (sucettes,...)	<input type="radio"/>	1 0 2 0 3 0	1 0 2 0 3 0 4 0 5 0 6 0 7 0	<input type="radio"/>	1 0 2 0 3 0	1 0 2 0 3 0 4 0 5 0 6 0 7 0	<input type="radio"/>	1 0 2 0 3 0	1 0 2 0 3 0 4 0 5 0 6 0 7 0
bonbons, chocolat ou barres chocolatées	<input type="radio"/>	1 0 2 0 3 0	1 0 2 0 3 0 4 0 5 0 6 0 7 0	<input type="radio"/>	1 0 2 0 3 0	1 0 2 0 3 0 4 0 5 0 6 0 7 0	<input type="radio"/>	1 0 2 0 3 0	1 0 2 0 3 0 4 0 5 0 6 0 7 0

Que buvez-vous ?	Entre le petit déjeuner et le repas de midi			Entre le petit déjeuner et le repas du soir (goûter)			Après le repas du soir ou la nuit		
	Jamais ou < 1 fois/ mois	Nombre de fois par mois	Nombre de fois par semaine	Jamais ou < 1 fois/ mois	Nombre de fois par mois	Nombre de fois par semaine	Jamais ou < 1 fois/ mois	Nombre de fois par mois	Nombre de fois par semaine
café nature	<input type="radio"/>	1 2 3 4 <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	5 6 7 <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 2 3 4 <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	5 6 7 <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 2 3 4 <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	5 6 7 <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>
café au lait	<input type="radio"/>	1 2 3 4 <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	5 6 7 <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 2 3 4 <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	5 6 7 <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 2 3 4 <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	5 6 7 <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>
thé (nature ou citron)	<input type="radio"/>	1 2 3 4 <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	5 6 7 <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 2 3 4 <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	5 6 7 <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 2 3 4 <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	5 6 7 <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>
thé au lait	<input type="radio"/>	1 2 3 4 <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	5 6 7 <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 2 3 4 <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	5 6 7 <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 2 3 4 <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	5 6 7 <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>
autre boisson chaude (tisane, chicorée, ...)	<input type="radio"/>	1 2 3 4 <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	5 6 7 <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 2 3 4 <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	5 6 7 <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 2 3 4 <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	5 6 7 <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>
soupe	<input type="radio"/>	1 2 3 4 <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	5 6 7 <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 2 3 4 <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	5 6 7 <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 2 3 4 <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	5 6 7 <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>
lait nature ou avec céréales (hors café, ou thé au lait)	<input type="radio"/>	1 2 3 4 <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	5 6 7 <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 2 3 4 <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	5 6 7 <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 2 3 4 <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	5 6 7 <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>
jus de fruit frais ou pur jus du commerce	<input type="radio"/>	1 2 3 4 <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	5 6 7 <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 2 3 4 <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	5 6 7 <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 2 3 4 <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	5 6 7 <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>
soda (cola, limonade, orangina, fanta,...)	<input type="radio"/>	1 2 3 4 <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	5 6 7 <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 2 3 4 <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	5 6 7 <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 2 3 4 <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	5 6 7 <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>
soda allégé (light, diet,...)	<input type="radio"/>	1 2 3 4 <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	5 6 7 <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 2 3 4 <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	5 6 7 <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 2 3 4 <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	5 6 7 <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>
eau du robinet	<input type="radio"/>	1 2 3 4 <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	5 6 7 <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 2 3 4 <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	5 6 7 <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 2 3 4 <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	5 6 7 <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>
eau minérale	<input type="radio"/>	1 2 3 4 <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	5 6 7 <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 2 3 4 <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	5 6 7 <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 2 3 4 <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	5 6 7 <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>
vin	<input type="radio"/>	1 2 3 4 <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	5 6 7 <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 2 3 4 <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	5 6 7 <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 2 3 4 <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	5 6 7 <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>
bière (standard ou de luxe)	<input type="radio"/>	1 2 3 4 <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	5 6 7 <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 2 3 4 <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	5 6 7 <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 2 3 4 <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	5 6 7 <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>
bière sans alcool	<input type="radio"/>	1 2 3 4 <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	5 6 7 <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 2 3 4 <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	5 6 7 <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 2 3 4 <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	5 6 7 <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>
cidre	<input type="radio"/>	1 2 3 4 <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	5 6 7 <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 2 3 4 <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	5 6 7 <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 2 3 4 <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	5 6 7 <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>
alcool fort	<input type="radio"/>	1 2 3 4 <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	5 6 7 <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 2 3 4 <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	5 6 7 <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 2 3 4 <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	5 6 7 <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>

QUESTIONS GÉNÉRALES

Pour chacun des aliments suivants, indiquez quel ou quels types vous consommez habituellement.

		toujours	le plus souvent	rarement	jamais
Lait	entier	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	demi-écrémé	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	écrémé	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Yaourts	normaux	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	allégés en MG	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Fromages blancs	normaux	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	allégés en MG	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Autres fromages	normaux	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	allégés	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Petits suisses	normaux	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	allégés en MG	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Crème fraîche	normale	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	allégée	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Mayonnaise	normale	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	allégée	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Vinaigrette (prête à l'emploi)	normale	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	allégée	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Confiture	normale	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	allégée	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Chocolat	normal	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	allégé	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Chewing-gum	normal	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	sans sucre	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Soda	normal	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	allégé en sucre (light)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Bière	normale	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	sans alcool	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Apéritif	normal	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	sans alcool	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Consommez-vous d'autres types de produits allégés que ceux déjà cités ci-dessus ? Si oui, lesquels:

Pour la cuisson des aliments, quelles matières grasses utilisez-vous habituellement ?

	toujours	le plus souvent	rarement	jamais
beurre	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
beurre allégé	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
margarine (emballage papier ou barquette)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
margarine au tournesol	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
margarine (autres compositions)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
huile d'arachide	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
huile de tournesol	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
huile d'olive	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
huile de maïs	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
huile de soja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
huile de colza	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
huile mélangée (type Isio 4)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
graisse de canard ou d'oie	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
autre, précisez:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

En accompagnement ou sur les tartines, quelles matières grasses utilisez-vous habituellement ?

	toujours	le plus souvent	rarement	jamais
beurre	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
beurre allégé	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
margarine (emballage papier ou barquette)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
margarine au tournesol	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
margarine allégée	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
margarine (autres compositions)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
pâte à tartiner	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
pâte à tartiner allégée	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Pour l'assaisonnement des crudités et des légumes, quelles matières grasses utilisez-vous habituellement ?

	toujours	le plus souvent	rarement	jamais
huile d'arachide	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
huile de tournesol	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
huile d'olive	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
huile de maïs	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
huile de soja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
huile de colza	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
huile mélangée (type Isio 4)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
graisse de canard ou d'oie	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
autre, précisez:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Dans les boissons chaudes, qu'utilisez-vous habituellement ?

	toujours	le plus souvent	rarement	jamais
sucre	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
édulcorants (sucrettes)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

A table, ajoutez-vous du sel aux aliments ?

	toujours	le plus souvent	rarement	jamais
ajout de sel à table	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Quel type de sel consommez-vous le plus souvent ?

iodé seul iodé et fluoré artisanal (Guérande, ...) Je ne sais pas

Consommez-vous des aliments en conserve ou surgelés ?

	Jamais ou < 1 fois/mois	Nombre de fois par mois	Nombre de fois par semaine
conserves	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>
surgelés	<input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/>

Annexe VIII. Éléments supplémentaires de l'article 1 : Blood polyunsaturated omega-3 fatty acids, brain atrophy, cognitive decline, and dementia risk. *Alzheimer's and Dementia*, 2021.

1. Supplementary Methods

1.1. Assessment of cognitive function

For analyses of cognitive decline, composite scores (with higher scores indicating better cognition) were calculated at each follow-up visit. Specifically, at each follow-up visit and for each of the four cognitive tests, we calculated an individual z-score (i.e. score at the visit standardized by the population mean and standard error for the cognitive test at baseline). The global cognitive score was then defined as the individual mean of the four z-scores, as previously done in the 3C study [1].

For the global cognitive score, four cognitive domains were assessed: (i) global cognition, (ii) verbal semantic fluency, (iii) working memory and attention, and (iv) executive functioning. Global cognition was assessed using the Mini-Mental State Examination (MMSE) [2] with a total score ranging from 0 to 30 (with higher scores indicating better performances). For verbal semantic fluency we used the Isaacs' Set Test [3], in which participants have 15 seconds to cite as many words as possible belonging to a specific semantic category (four successive categories were used: cities, fruits, animals, and colors; range, 0-40). Working memory and attention were assessed by the Benton Visual Retention Test (BVRT) [4], in which a stimulus card displaying a geometric figure is presented for 10 seconds, after which participants are asked to identify the initial figure among four possibilities (15 figures are successively presented; range, 0-15). For executive functioning, we used the Trail Making Test A [5], which consists in connecting numbers from 1 to 25 in an ascending manner; here, we used the number of correct displacements divided by the time (in minutes) required to perform the test (range, 0-76; higher scores indicating better performances).

For the memory score, two memory tests were combined, as done in a previous study [1]: the BVRT and a subset of the MMSE (defined as the sum of items related to orientation to time and the 3-word recall task; range, 0-8). The subset of the MMSE is used as a proxy of episodic memory, as validated in a study showing a correlation ($p > 0.40$) between this sub-score and scores obtained on the Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT, a validated test of episodic memory [6]) [7].

1.2. Assessment of brain atrophy

MRI acquisition

The first two MRI acquisitions (in 2000-2001 and 2004-2006) were performed on a 1.5-T Gyroscan Interra system (Philips Medical System, Netherlands) equipped with a quadrature head coil. Anatomical high resolution MRI volumes were acquired in transverse plane using a T1 (3D magnetization prepared rapid gradient echo [MPRAGE]) weighted sequence, with the following parameters: repetition time [TR]/echo time [TE] 8.5/3.9 ms, flip angle 10°, matrix size 256 x256, field of view [FOV] 240 mm, yielding 124 slices and slice thickness of 1 mm, voxel size 0.94x0.94x1 mm³. T2 Head motions were minimized by the use of tightly padded clamps attached to the head coil. All acquisitions were aligned on the anterior commissure-posterior commissure plane.

In 2010-2011, the third MRI exam was performed using an ACHIEVA 3T scanner (Philips Medical System, Netherlands) equipped with a SENSE 8-channel head coil. Anatomical high resolution MRI volumes were acquired in transverse plane using a three-dimensional MPRAGE weighted-T1 sequence with the following parameters: TR/TE=8.2/3.5 ms, 7-degree flip angle, FOV 256x256 mm² to cover the whole brain, yielding 180 contiguous slices, voxel size 1x1x1 mm³. All acquisitions were aligned on the anterior commissure/posterior commissure plane.

MRI processing

Each subject's anatomical images were processed using cortical segmentation of Freesurfer (v5.1, <http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>) with the Destrieux parcellation atlas [8]. Hippocampal and amygdalar parcellations were done using fMRIB's Integrated Registration and Segmentation Tool [9], part of FSL [10]. Results of the segmentation were checked for global accuracy of the anatomical delineation: images with potential segmentation errors were identified based on the description of grey matter and hippocampal volumes and discarded if necessary after visual inspection by three trained-operators.

1.3. Statistical analyses

For analyses of cognitive decline, associations between EPA+DHA and the trajectories of each cognitive score were estimated using a linear mixed model. The linear mixed model included an intercept representing the cognitive score at baseline and a slope representing the annual change in scores over time, with corresponding random intercept and slope to account for inter individual variability. We used natural cubic splines with two internal knots (at tertiles of measurement times) to approximate the nonlinear shape of cognitive trajectory with time since baseline (Akaike information criterion confirmed the better fit of the spline-based versus linear trajectory: 6390 and 6435, respectively, for global score, 14,494 and 14,554 for memory score).

1.4. Hypothetical sample size calculation

A sample size was calculated for the number of subjects needed in a hypothetical clinical trial of the effect of supplementation in EPA+DHA on dementia incidence, versus placebo. For calculation we considered an expected absolute difference in dementia risk between intervention and placebo groups equivalent to the difference observed between quintile 5 (Q5) and quintile 1 (Q1) of plasma omega-3 index in our study.

The number of subjects needed in each group was calculated using the formula for two incidence rates in follow-up studies described in *Lwanga and Lemeshow* [11] and using the R package epiR (function epi.sscohortt).

$$n = \frac{\left(z_{1-\frac{\alpha}{2}} \sqrt{2 \times \frac{\bar{IR}^3 \times t}{IR \times t - 1 + e^{-IR \times t}}} + z_{1-\beta} \sqrt{\frac{IR_1^3 \times t}{IR_1 \times t - 1 + e^{-IR_1 \times t}} + \frac{IR_0^3 \times t}{IR_0 \times t - 1 + e^{-IR_0 \times t}}} \right)^2}{\Delta^2}$$

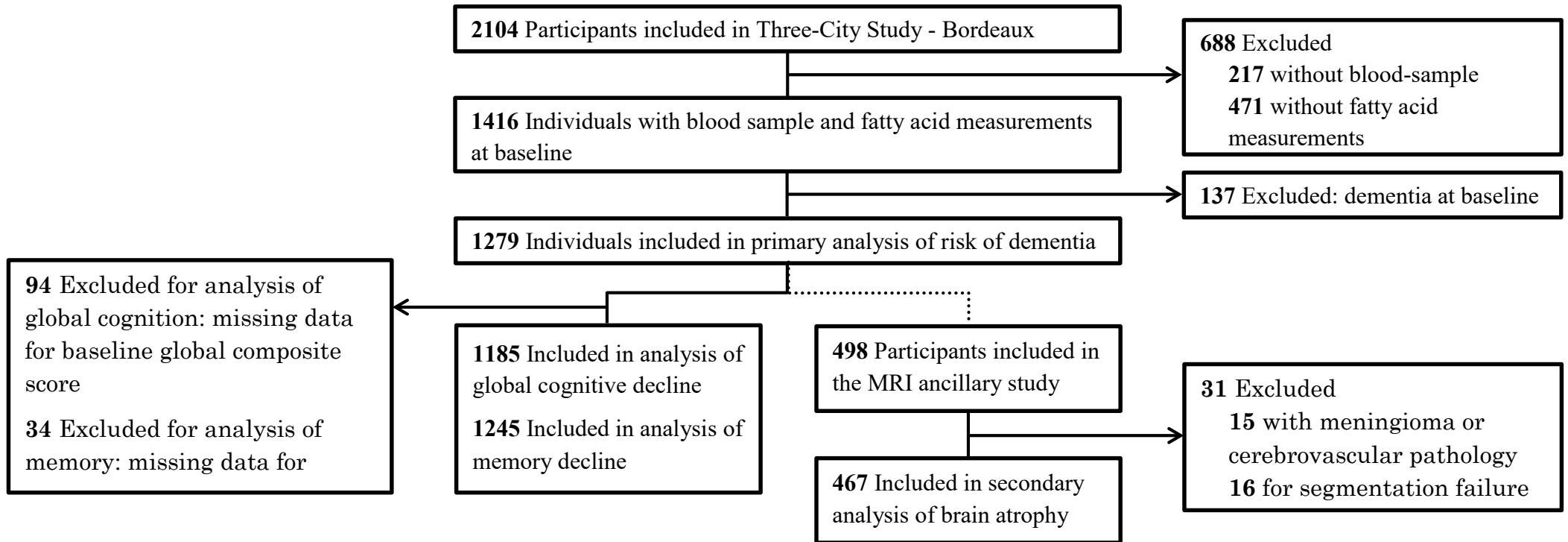
With:

n, number of subjects needed in each group; t, duration of the study (in years); IR₁, incidence rate of dementia expected in intervention group (i.e., observed in Q5 IR₁ = 1.83 per 100 person-year [**Supplementary Table 2**]); IR₀, incidence rate of dementia expected in placebo group (i.e., observed in Q1 IR₀ = 2.79 per 100 person-year); \bar{IR} , mean incidence rate of dementia between the intervention and placebo group, $\bar{IR} = (IR_1 + IR_0)/2 = 2.31$ per 100 person-year; Δ , expected absolute rate difference of dementia (i.e., observed absolute different rate between Q1 and Q5 $\Delta = 0.96$ per 100 person-year); type I error $\alpha = 5\%$; and power $(1-\beta) = 80\%$.

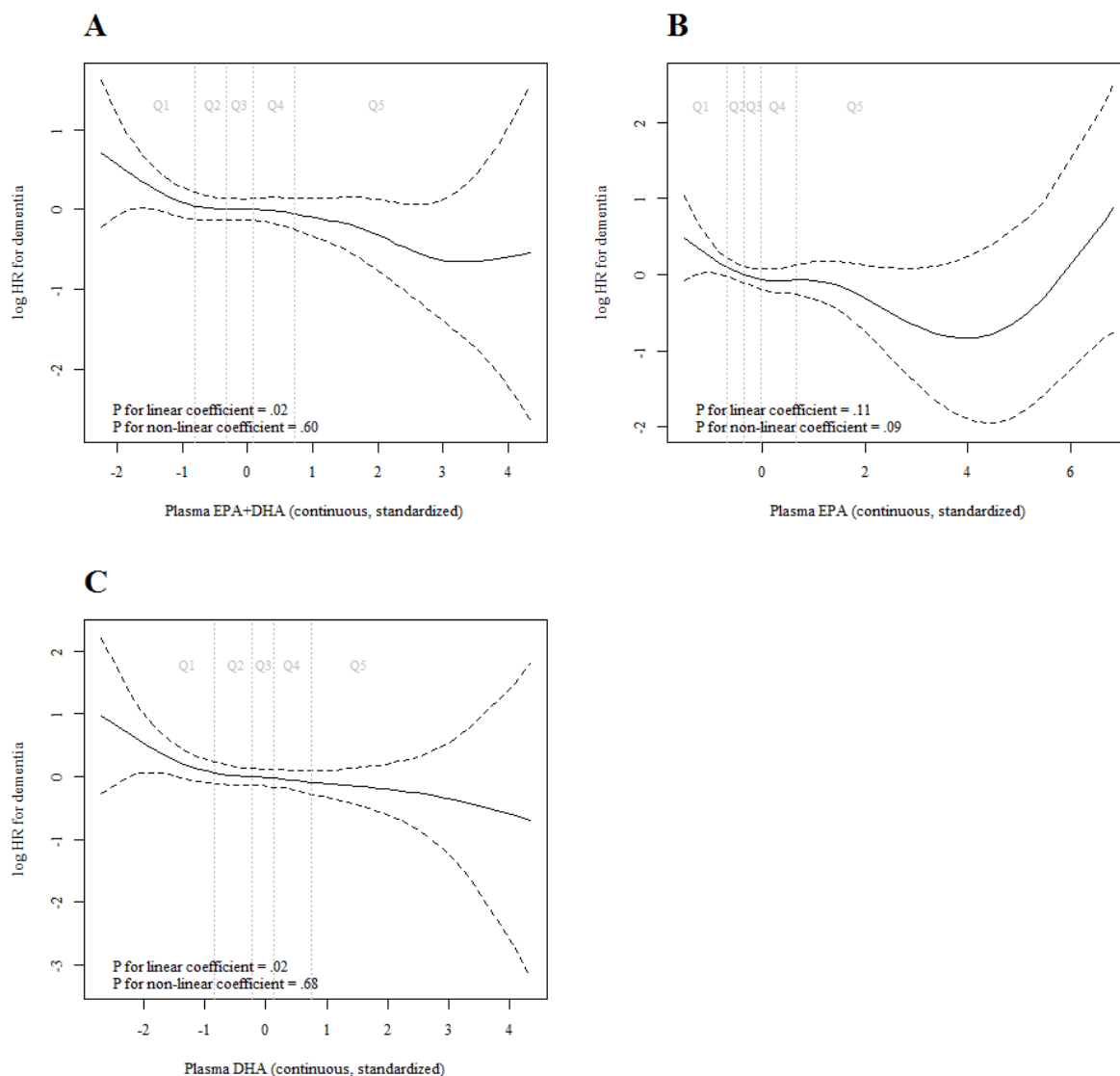
References

- [1] Samieri C, Perier M-C, Gaye B, Proust-Lima C, Helmer C, Dartigues J-F, et al. Association of Cardiovascular Health Level in Older Age With Cognitive Decline and Incident Dementia. *JAMA* 2018;320:657–64.
- [2] Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. “Mini-mental state”: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189–98.
- [3] Isaacs B, Kennie AT. The Set test as an aid to the detection of dementia in old people. *Br J Psychiatry J Ment Sci* 1973;123:467–70.
- [4] Benton A. Manuel pour l’application du Test de Rétention Visuelle : Applications cliniques et expérimentales. Paris, France: Centre de Psychologie appliquée; 1965.
- [5] Reitan RM. The relation of the trail making test to organic brain damage. *J Consult Psychol* 1955;19:393–4.
- [6] Grober E, Buschke H. Genuine memory deficits in dementia. *Dev Neuropsychol* 1987;3:13–36.
- [7] Carcaillon L, Amieva H, Auriacombe S, Helmer C, Dartigues J-F. A substest of the MMSE as a valid test of episodic memory? Comparison with the Free and Cued Reminding Test. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2009;27:429–38.
- [8] Destrieux C, Fischl B, Dale A, Halgren E. Automatic parcellation of human cortical gyri and sulci using standard anatomical nomenclature. *NeuroImage* 2010;53:1–15.
- [9] Patenaude B, Smith SM, Kennedy DN, Jenkinson M. A Bayesian model of shape and appearance for subcortical brain segmentation. *NeuroImage* 2011;56:907–22.
- [10] Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, Beckmann CF, Behrens TEJ, Johansen-Berg H, et al. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *NeuroImage* 2004;23 Suppl 1:S208-219.
- [11] Lwanga SK, Lemeshow S, World Health Organization. Sample size determination in health studies : a practical manual. World Health Organization; 1991.

Supplementary Figure 1. Flow chart of participants included in the study, the Three-City Bordeaux study, 1999-2018



Supplementary Figure 2. Dose-response relationships between plasma EPA+DHA (panel A), EPA alone (panel B) and DHA alone (panel C) and hazard ratios for dementia estimated by restricted cubic splines in Cox proportional hazard models, the 3C Bordeaux study, 1999-2014 (n = 1279)



NOTE. P for linear coefficient is the *P*-value for the test of a linear association against a null association. P for non-linear coefficient is the *P*-value for the test of a non-linear association against a linear association. Vertical dashed lines indicate quintiles of distribution for EPA+DHA, EPA or DHA.

Abbreviations: 3C, Three-City; DHA, docosahexaenoic acid; EPA, eicosapentaenoic acid.

Supplementary Table 1. Baseline cognitive scores and brain volumes by quintiles of baseline plasma EPA+DHA, the 3C Bordeaux study

Characteristics	Quintiles of plasma EPA+DHA (% of total fatty acids)					P*
	<2.4	[2.4-3.0[[3.0-3.5[[3.5-4.0[≥4.0	
MMSE score [†] (range, 0-30)						
Mean (SD)	27.4 (2.0)	27.4 (2.1)	27.6 (2.0)	27.5 (1.9)	27.7 (1.8)	0.25
Cohen's <i>d</i> (95% CI) [§]	Ref	-0.01 (-0.20; 0.17)	0.09 (-0.09; 0.28)	0.07 (-0.11; 0.25)	0.18 (0.00; 0.36)	
BVRT score [†] (range, 0-12)						
Mean (SD)	11.2 (2.0)	11.4 (2.2)	11.3 (2.2)	11.5 (2.0)	11.7 (2.0)	0.08
Cohen's <i>d</i> (95% CI) [§]	Ref	0.12 (-0.06; 0.31)	0.05 (-0.14; 0.23)	0.16 (-0.02; 0.34)	0.25 (0.07; 0.44)	
IST score [†]						
Mean (SD)	28.8 (6.1)	29.6 (5.7)	29.8 (6.6)	29.8 (6.3)	30.7 (6.1)	0.02
Cohen's <i>d</i> (95% CI) [§]	Ref	0.13 (-0.06; 0.32)	0.16 (-0.02; 0.34)	0.16 (-0.02; 0.34)	0.31 (0.13; 0.50)	
TMT-A score [†]						
Mean (SD)	26.3 (9.1)	26.3 (9.0)	26.1 (9.2)	28.1 (9.9)	28.3 (10.1)	0.01
Cohen's <i>d</i> (95% CI) [§]	Ref	0.00 (-0.19; 0.18)	-0.02 (-0.21; 0.16)	0.19 (0.01; 0.37)	0.21 (0.02; 0.39)	
Total GM volume [‡] (cm ³)						
Mean (SD)	469.0 (39.0)	468.5 (43.2)	468.7 (34.3)	478.0 (46.4)	471.9 (37.7)	0.47
Cohen's <i>d</i> (95% CI) [§]	Ref	-0.01 (-0.33; 0.31)	-0.01 (-0.32; 0.31)	0.21 (-0.09; 0.50)	0.08 (-0.22; 0.38)	
MTL volume [‡] (cm ³), mean (SD)						
Mean (SD)	15.6 (1.9)	15.3 (1.9)	15.5 (1.7)	15.6 (1.8)	15.8 (1.6)	0.41
Cohen's <i>d</i> (95% CI) [§]	Ref	-0.17 (-0.49; 0.15)	-0.07 (-0.38; 0.25)	0.02 (-0.27; 0.32)	0.13 (-0.17; 0.43)	
Amygdalar volume [‡] (cm ³)						
Mean (SD)	2.6 (0.3)	2.5 (0.4)	2.5 (0.3)	2.6 (0.3)	2.6 (0.4)	0.44
Cohen's <i>d</i> (95% CI) [§]	Ref	-0.05 (-0.37; 0.27)	-0.05 (-0.37; 0.26)	0.18 (-0.11; 0.47)	0.14 (-0.16; 0.44)	
Parahippocampal volume [‡] (cm ³)						
Mean (SD)	6.6 (1.1)	6.3 (1.0)	6.3 (1.0)	6.4 (1.1)	6.5 (1.0)	0.39
Cohen's <i>d</i> (95% CI) [§]	Ref	-0.29 (-0.61 ; 0.03)	-0.22 (-0.54 ; 0.10)	-0.14 (-0.43; 0.16)	-0.11 (-0.41; 0.19)	
Hippocampal volume [‡] (cm ³)						
Mean (SD)	6.5 (0.7)	6.5 (0.8)	6.6 (0.8)	6.6 (0.7)	6.8 (0.7)	0.09
Cohen's <i>d</i> (95% CI) [§]	Ref	0.02 (-0.30; 0.34)	0.17 (-0.14; 0.49)	0.17 (-0.12; 0.46)	0.39 (0.09; 0.69)	

Abbreviations: 3C, Three-City; BVRT, Benton Visual Retention Test; DHA, docosahexaenoic acid; EPA, eicosapentaenoic acid; GM, Grey matter; IST, Isaacs Set Test; MMSE, Mini-Mental State Examination; MTL, medial temporal lobe; SD, standard deviation; TMT-A, Trail Making Test part A.

* *P*-values estimated by analysis of variance.

[†] Among secondary study sample for cognitive decline (n = 1185).

[‡] Among secondary study sample for brain atrophy (n = 467). Baseline values were missing for 10.3% of participants. Amygdalar, parahippocampal and hippocampal volumes were defined as the sum of both hemispheres.

[§] Effect size estimated by Cohen's *d* ([Mean₁-Mean₂] /SD_{pooled})

Supplementary Table 2. Incidence rates of dementia by quintiles of baseline plasma EPA+DHA, the 3C Bordeaux study, 1999-2014 (n = 1279)

Dementia	Quintiles of plasma EPA+DHA (% of total fatty acids)				
	<2.4	[2.4-3.0[[3.0-3.5[[3.5-4.0[≥4.0
N of incident cases/ total N (%)	61/242 (25.2)	42/235 (17.9)	59/260 (22.7)	61/274 (22.3)	48/268 (17.9)
Incidence rate per 100 person-years (95% CI)	2.79 (2.09; 3.49)	1.89 (1.32; 2.46)	2.63 (1.96; 3.31)	2.39 (1.79; 2.99)	1.83 (1.31; 2.35)
Rate difference per 100 person-years (95% CI)	Ref	-0.90 (-1.36; -0.44)	-0.16 (-0.65; 0.34)	-0.40 (-0.87; 0.07)	-0.96 (-1.41; -0.52)

Abbreviations: 3C, Three-City; 95% CI, 95% confidence interval; DHA, docosahexaenoic acid; EPA, eicosapentaenoic acid.

Supplementary Table 3. Multivariable-adjusted associations between baseline plasma n-3 PUFA categorized into quintiles and the risk of dementia, the 3C Bordeaux study, 1999-2014 (n = 1279)

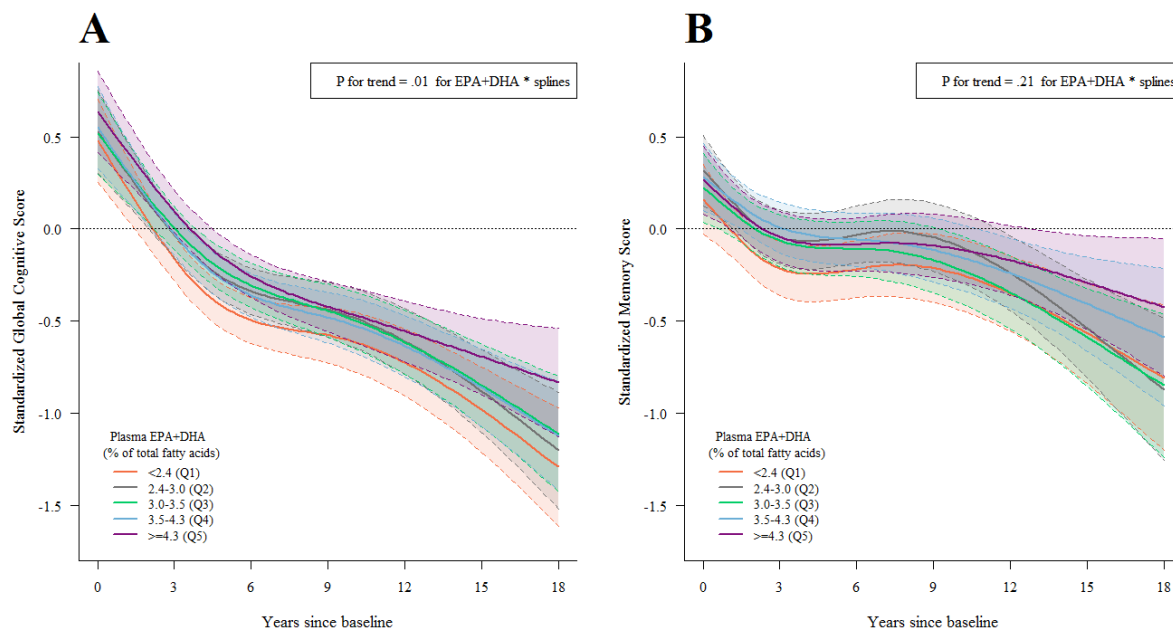
	HR*	95% CI	P for trend †
Quintiles of n-3 PUFA (% of total fatty acids)			
EPA+DHA			0.06
< 2.4	Ref	-	
2.4 – 3.0	0.63	(0.43; 0.94)	
3.0 – 3.5	0.89	(0.62; 1.28)	
3.5 – 4.3	0.86	(0.60; 1.24)	
≥ 4.3	0.62	(0.42; 0.90)	
EPA			0.07
< 0.6	Ref	-	
0.6 – 0.8	0.84	(0.59; 1.22)	
0.8 – 1.0	0.74	(0.50; 1.09)	
1.0 – 1.4	0.87	(0.61; 1.26)	
≥ 1.4	0.66	(0.45; 0.97)	
DHA			0.03
< 1.7	Ref	-	
1.7 – 2.2	0.76	(0.53; 1.10)	
2.2 – 2.5	0.79	(0.53; 1.16)	
2.5 – 3.0	0.71	(0.49; 1.02)	
≥ 3.0	0.64	(0.44; 0.94)	
DHA (continuous, for a 1-SD increase)	0.86	(0.76; 0.98)	0.02

*Cox proportional hazard models with delayed entry and age as time scale. Models included: the n-3 PUFA exposure variable (categorical, by quintiles), sex, APOEε4 status, educational level, body mass index, smoking status, alcohol consumption, practice of regular physical activity, diabetes, history of cerebral and cardiovascular diseases, hypertension, hypercholesterolemia and high depressive symptoms. † P-values for trend across quintiles for the categorized exposure.

NOTE. For EPA, the evident deviance from the log-linearity assumption as estimated by restricted cubic splines (Supplementary Figure 2, panel B) precluded its use as a continuous variable in a Cox proportional hazard model. In contrast, the relationship of DHA to dementia risk appeared log-linear (Supplementary Figure 2, panel C), thus DHA could be modeled as a continuous variable in the Cox model, as presented in the table.

Abbreviations: 3C, Three-City; CI, confidence interval; DHA, docosahexaenoic acid; EPA, eicosapentaenoic acid; HR, hazard ratio; SD, standard deviation.

Supplementary Figure 3. Mean trajectories of global cognition (panel A, n = 1185) and memory (panel B, n = 1245) estimated by multivariable linear mixed models*, by quintiles of baseline plasma EPA+DHA, the 3C Bordeaux study, 1999-2018



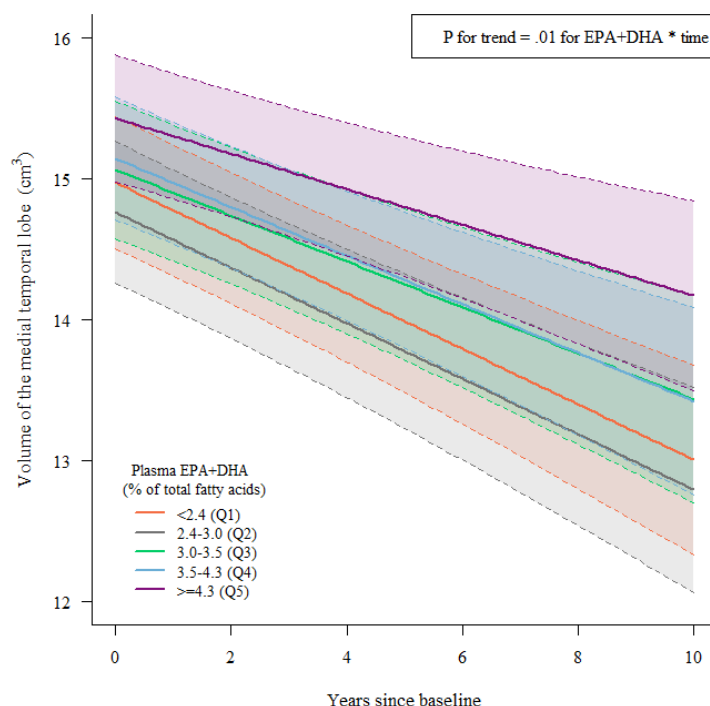
* Trajectories of change in global cognition (panel A) and memory (panel B) were estimated using linear mixed models across repeated cognitive visits for computation of the composite score of global cognition and of memory. Models considered a nonlinear trajectory with time approximated by natural cubic splines (two internal knots placed at tertiles of measurement times), with corresponding random effects; they also included: an intercept representing the cognitive score at baseline (and corresponding random effects); an indicator for the first cognitive visit; EPA+DHA (categorical, by quintiles), covariates (age, sex, status for $\epsilon 4$ allele of the apolipoprotein E (*APOE* $\epsilon 4$) gene, educational level, body mass index, smoking status, alcohol consumption, practice of regular physical activity, diabetes, history of cerebral and cardiovascular diseases, hypertension, hypercholesterolemia, and high depressive symptoms) and their interactions with time. Composite scores for memory were normalized using latent process mixed modeling and standardized before being entered as dependent variables in the mixed model.

NOTES: The mean predicted trajectories (solid lines) with 95% Confidence Intervals (indicated with shading) in each quintile of EPA+DHA were plotted for an average study participant profile (a woman aged 72 years at study baseline, with no higher than primary education level, *APOE* $\epsilon 4$ non-carrier, who drinks ≥ 1 alcoholic beverages per week, does not smoke or practice regular physical activity, with a body mass index of 26 kg/m², without history of cerebral or cardiovascular diseases, diabetes or high depressive symptoms, with hypertension and hypercholesterolemia).

P-values for the parameter “EPA+DHA * splines” refer to the test for interaction between EPA+DHA and spline functions of time in the linear mixed model, trend across quintiles.

Abbreviations: 3C, Three-City; DHA, docosahexaenoic acid; EPA, eicosapentaenoic acid; SD, standard deviation.

Supplementary Figure 4. Mean trajectories of medial temporal lobe volume estimated by a multivariable linear mixed model*, by quintiles of baseline plasma EPA+DHA, the 3C Bordeaux study, 1999-2011 (n = 467)



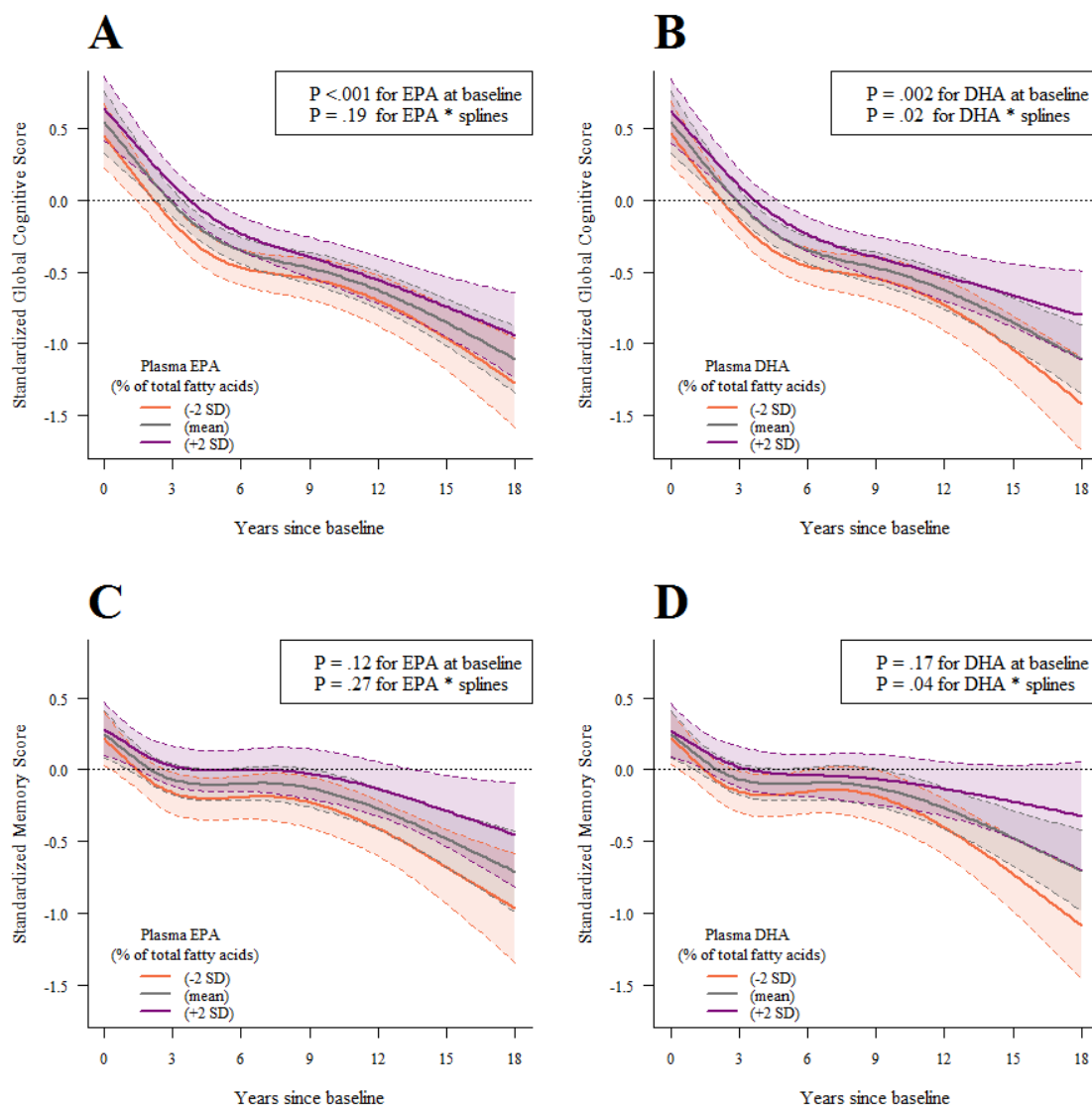
* Trajectories of change in medial temporal lobe (MTL) volume were estimated using a linear mixed model across three repeated MRI examinations. The model considered a linear function of time, with corresponding random effects; it also included: an intercept representing the MTL volume at baseline, and corresponding random effect; EPA+DHA (categorical, by quintiles), covariates (age, sex, status for $\epsilon 4$ allele of the apolipoprotein E (*APOE* $\epsilon 4$) gene, educational level, body mass index, smoking status, alcohol consumption, practice of regular physical activity, diabetes, history of cerebral and cardiovascular diseases, hypertension, hypercholesterolemia, and high depressive symptoms), and their interactions with time. To account for the change of protocol from a 1.5T to a 3T scanner at the third MRI examination, a third visit indicator and a scanner-specific variance for the measurement error were added to the model.

NOTES. The mean predicted trajectories (solid lines) with 95% Confidence Intervals (indicated with shading) in each quintile of EPA+DHA were plotted for an average study participant profile (a woman aged 72 years at study baseline, with no higher than primary education level, *APOE* $\epsilon 4$ non-carrier, who drinks ≥ 1 alcoholic beverages per week, does not smoke or practice regular physical activity, with a body mass index of 26 kg/m², without history of cerebral or cardiovascular diseases, diabetes or high depressive symptoms, with hypertension and hypercholesterolemia).

P-value for the parameter “EPA+DHA * time” refers to the test for interaction between EPA+DHA and the linear function of time in the linear mixed model, trend across quintiles.

Abbreviations: 3C, Three-City; DHA, docosahexaenoic acid; EPA, eicosapentaenoic acid; SD, standard deviation.

Supplementary Figure 5. Mean trajectories of global cognition (panels A and B, n = 1185) and memory (panels C and D, n = 1245) estimated by multivariable linear mixed models*, according to increasing levels of baseline plasma EPA and DHA, the 3C Bordeaux study, 1999-2018



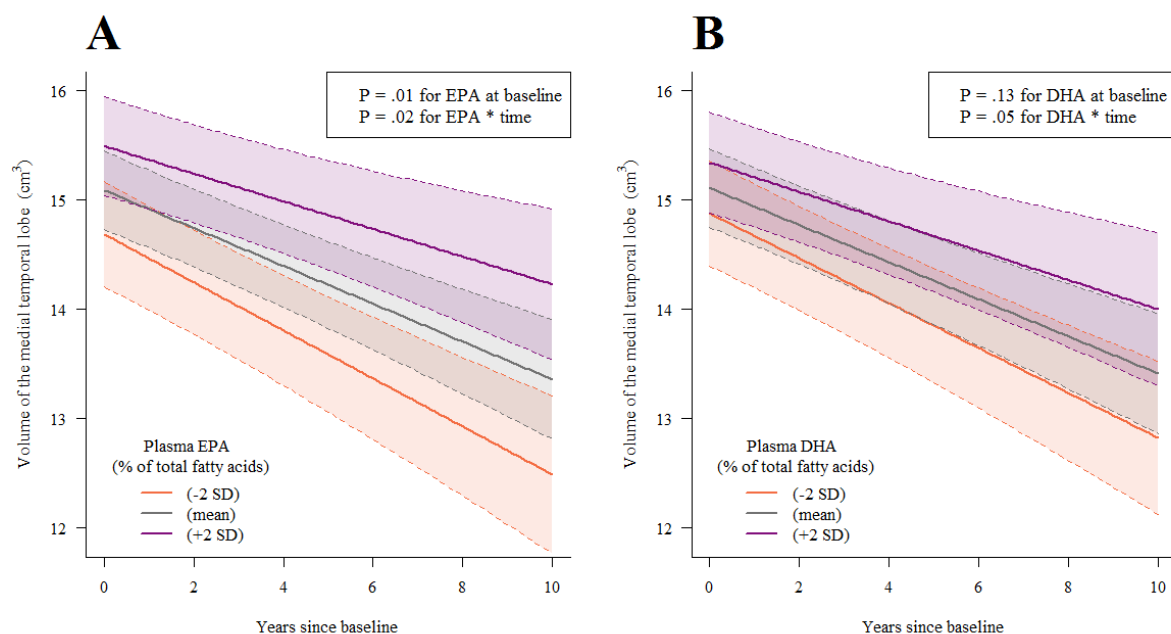
* Trajectories of change in global cognition and memory were estimated using linear mixed models across repeated cognitive visits for computation of the composite score of global cognition and of memory. Models considered a nonlinear trajectory with time approximated by natural cubic splines (two internal knots placed at tertiles of measurement times), with corresponding random effects; they also included: an intercept representing the cognitive score at baseline (and corresponding random effect); an indicator for the first cognitive visit; EPA (panels A and C) or DHA (panels B and D) (continuous, standardized), covariates (age, sex, APOE ϵ 4 status, educational level, body mass index, smoking status, alcohol consumption, practice of regular physical activity, diabetes, history of cerebral and cardiovascular diseases, hypertension, hypercholesterolemia, and high depressive symptoms) and their interactions with time. Composite scores for memory were normalized using latent process mixed modeling and standardized before being entered as dependent variables in the mixed model.

NOTE. The mean predicted trajectories (solid lines) with 95% Confident Intervals (indicated with shading) were plotted for a chosen profile of covariates; we chose three representative levels of continuous plasma EPA or DHA values (mean \pm 2 SD) of an average study participant profile (a woman aged 72 years at study baseline, with no higher than primary education level, APOE ϵ 4 non-carrier, who drinks \geq 1 alcoholic beverages per week, does not smoke or practice regular physical activity, with a body mass index of 26 kg/m 2 , without history of cerebral or cardiovascular diseases, diabetes or high depressive symptoms, with hypertension and hypercholesterolemia).

P-values for “EPA or DHA at baseline” refer to the mean difference of composite cognitive scores estimated at baseline for an increase of 1SD of EPA or DHA. “EPA or DHA * splines” refers to the interactions of EPA or DHA levels with splines functions of time in the linear mixed models; the associated p-values give an indication on the differences in trajectories of composite cognitive scores for each increase of 1SD of EPA or DHA.

Abbreviations: 3C, Three-City; DHA, docosahexaenoic acid; EPA, eicosapentaenoic acid; SD, standard deviation.

Supplementary Figure 6. Mean trajectories of medial temporal lobe volumes estimated by multivariable linear mixed models*, according to increasing levels of baseline plasma EPA (panel A) and DHA (panel B), the 3C Bordeaux study, 1999-2011 (n = 467)



* Trajectories of change in medial temporal lobe (MTL) volume were estimated using linear mixed models across three repeated MRI examinations. Models considered a linear function of time, with corresponding random effects; it also included: an intercept representing the MTL volume at baseline, and corresponding random effect; EPA (panel A) or DHA (panel B) (continuous, standardized), covariates (age, sex, APOE ϵ 4 status, educational level, body mass index, smoking status, alcohol consumption, practice of regular physical activity, diabetes, history of cerebral and cardiovascular diseases, hypertension, hypercholesterolemia, and high depressive symptoms), and their interactions with time. To account for the change of protocol from a 1.5T to a 3T scanner at the third MRI examination, a third visit indicator and a scanner-specific variance for the measurement error were added to the model.

NOTE. The mean predicted trajectories (solid lines) with 95% Confidence Intervals (indicated with shading) were plotted for a chosen profile of covariates; we chose three representative levels of continuous plasma EPA or DHA values (mean +/-2 SD) of an average study participant profile (a woman aged 72 years at study baseline, with no higher than primary education level, APOE ϵ 4 non-carrier, who drinks \geq 1 alcoholic beverages per week, does not smoke or practice regular physical activity, with a body mass index of 26 kg/m², without history of cerebral or cardiovascular diseases, diabetes or high depressive symptoms, with hypertension and hypercholesterolemia).

P-values for “EPA or DHA at baseline” refer to the mean difference of MTL volumes estimated at baseline for an increase of 1SD of EPA or DHA. “EPA or DHA * time” refers to the interactions of EPA or DHA levels with linear functions of time in the linear mixed models; the associated p-values give an indication on the differences in trajectories of MTL volumes for each increase of 1SD of EPA or DHA.

Abbreviations: 3C, Three-City; DHA, docosahexaenoic acid; EPA, eicosapentaenoic acid; SD, standard deviation.

Annexe IX. Éléments supplémentaires de l'article 2 : Plasma carotenoids and medial temporal lobe atrophy in older adults. *Clinical Nutrition*, 2021.

Supplementary Methods

Assessment of brain atrophy

MRI acquisition

The first two MRI acquisitions (in 2000-2001 and 2004-2006) were performed on a 1.5-T Gyroscan Interra system (Philips Medical System, Netherlands) equipped with a quadrature head coil. Anatomical high resolution MRI volumes were acquired in transverse plane using a T1 (3D magnetization prepared rapid gradient echo [MPRAGE]) weighted sequence, with the following parameters: repetition time [TR]/echo time [TE] 8.5/3.9 ms, flip angle 10°, matrix size 256 x256, field of view [FOV] 240 mm, yielding 124 slices and slice thickness of 1 mm, voxel size 0.94x0.94x1 mm³. T2 Head motions were minimized by the use of tightly padded clamps attached to the head coil. All acquisitions were aligned on the anterior commissure-posterior commissure plane.

In 2010-2011, the third MRI exam was performed using an ACHIEVA 3T scanner (Philips Medical System, Netherlands) equipped with a SENSE 8-channel head coil. Anatomical high resolution MRI volumes were acquired in transverse plane using a three-dimensional MPRAGE weighted-T1 sequence with the following parameters: TR/TE=8.2/3.5 ms, 7-degree flip angle, FOV 256x256 mm² to cover the whole brain, yielding 180 contiguous slices, voxel size 1x1x1 mm³. All acquisitions were aligned on the anterior commissure/posterior commissure plane.

MRI processing

Each subject's anatomical images were processed using cortical segmentation of Freesurfer (v5.1, <http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>) with the Destrieux parcellation atlas [1]. Hippocampal and amygdalar parcellations were done using fMRIB's Integrated Registration and Segmentation Tool [2], part of FSL [3]. Results of the segmentation were checked for global accuracy of the anatomical delineation: images with potential segmentation errors were identified based on the description of grey matter and hippocampal volumes and discarded if necessary after visual inspection by three trained-operators.

Statistical analyses

Associations between blood carotenoids and the trajectories of medial temporal lobe (MTL) volume change over the three repeated MRI exams were estimated using a linear mixed model. The linear mixed models included an intercept representing the MTL volume at baseline and a linear function of time representing the annual change in volume over time, with corresponding random intercept and slope to account for inter individual variability. To account for the change of protocol from a 1.5T to a 3T scanner at the last MRI examination, we added a last visit indicator (identifying a mean difference in volumes measured by the 3T scanner) and a scanner-specific variance for the measurement error (which captures a difference in the uncertainty of the volumes measured by the 3T and 1.5T scanners; the robustness of this strategy had been evaluated in preliminary analyses by comparing the approach to a latent process modeling strategy, specifically developed to handle change in measurement tools in cohort studies [4]). Thus, the regression included: an intercept representing the MTL volume at baseline and the linear function of time (with corresponding random effects); an indicator for the last MRI visit (fixed and independent random effects); EPA+DHA, covariates, and their interactions with time.

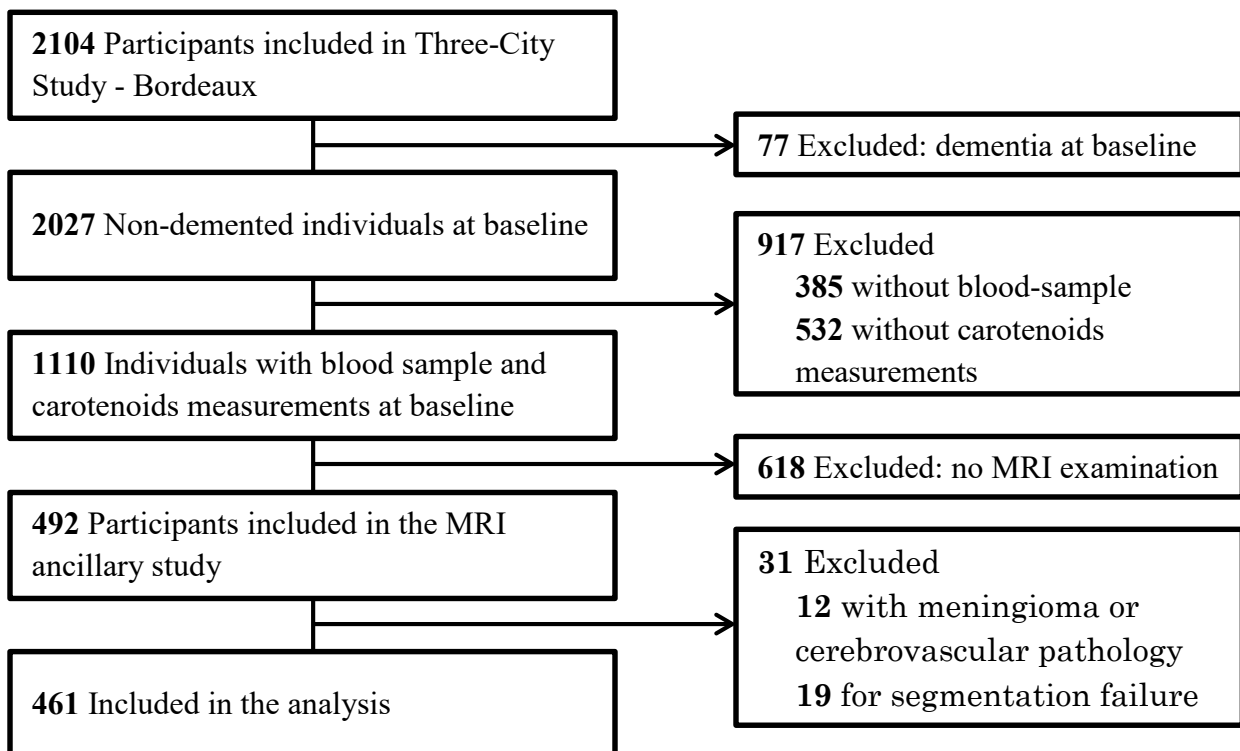
Covariates were derived from baseline evaluation and included: age, sex, educational level, smoking status (never, former, current), alcohol consumption (never, former, current), regular physical activity (defined as practicing a sport or an intensive leisure activity [e.g., hiking] ≥1 hour per week and/or engaging in a more moderate activity [e.g., walking or household] ≥1 hour per day), *APOE*ε4 allele carrier status (carrying at least one ε4 allele versus no ε4 allele), hypertension (blood pressure ≥140/90 mmHg, or treated), hypercholesterolemia (plasma total cholesterol ≥6.2 mmol/L, or treated), diabetes (fasting blood glucose ≥7.0 mmol/L, or treated), body mass index (BMI, body weight/height² in kg/m²), and depressive symptoms (recorded using the Center for Epidemiologic Studies-Depression (CES-D) scale [5]; high depressive symptoms were defined as a CES-D score ≥17 for men and ≥23 for women, or being too depressed to answer [6]).

Missing data for covariates were imputed by multiple imputations (using chained equations with fully conditional specification method; M=5 imputations). Statistical analyses were performed using R version 3.6.0 (R Foundation). Two-sided p-values were used with an $\alpha=.05$ threshold for statistical significance.

References

- [1] Destrieux C, Fischl B, Dale A, Halgren E. Automatic parcellation of human cortical gyri and sulci using standard anatomical nomenclature. *NeuroImage* 2010;53:1–15.
- [2] Patenaude B, Smith SM, Kennedy DN, Jenkinson M. A Bayesian model of shape and appearance for subcortical brain segmentation. *NeuroImage* 2011;56:907–22.
- [3] Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, Beckmann CF, Behrens TEJ, Johansen-Berg H, et al. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *NeuroImage* 2004;23 Suppl 1:S208-219.
- [4] Wagner M, Dartigues J-F, Samieri C, Proust-Lima C. Modeling Risk-Factor Trajectories When Measurement Tools Change Sequentially During Follow-up in Cohort Studies: Application to Dietary Habits in Prodromal Dementia. *Am J Epidemiol* 2018;187:845–54.
- [5] Radloff LS. The CES-D Scale: A Self-Report Depression Scale for Research in the General Population. *Appl Psychol Meas* 1977;1:385–401.
- [6] Fuhrer R, Rouillon F. La version française de l'échelle CES-D (Center for Epidemiologic Studies-Depression Scale) : description et traduction de l'échelle d'autoévaluation. *Psychiatr Psychobiol* 1989;3:163–6.

Supplementary Figure. Flow chart of participants included in the study, the Three-City Bordeaux study, 1999-2011



Supplementary Table. Multivariable association of baseline plasma total carotenoids with medial temporal lobe volume change, estimated by a linear mixed model, the 3C Bordeaux study, 1999-2011 (n = 461)

	β^*	95% CI	p-value
Total carotenoids (for + 1 SD)	0.02	[0.001; 0.04]	0.04
Age (for + 1 year)	-0.007	[-0.01; -0.003]	0.002
Female (vs male)	-0.003	[-0.04; 0.04]	0.89
Educational level (> secondary vs \leq secondary)	0.03	[-0.002; 0.06]	0.06
<i>APOE</i> ϵ 4 (vs no)	-0.04	[-0.08 ; -0.001]	0.04
Regular exercise (vs no)	0.01	[-0.02 ; 0.04]	0.53
Smoking			
Never	Ref		
Ex-smoker	0.03	[-0.01 ; 0.07]	0.14
Current smoker	-0.005	[-0.08 ; 0.07]	0.89
Alcohol consumption			
Current	Ref		
Never	-0.008	[-0.05 ; 0.04]	0.73
Former	0.13	[0.01 ; 0.24]	0.03
Body Mass Index (for an increase of 1 kg/m ²)	0.005	[0.001; 0.01]	0.03
Diabetes (vs no)	-0.03	[-0.10 ; 0.04]	0.36
History of cardiovascular diseases (vs no)	0.03	[-0.01; 0.06]	0.18
High depressive symptoms (vs no)	-0.04	[-0.12; 0.03]	0.28
Hypertension (vs no)	-0.007	[-0.04 ; 0.03]	0.68
Hypercholesterolemia (vs no)	-0.02	[-0.05 ; 0.02]	0.30
Plasma lipids (for + 1 mmol/L)			
Total cholesterol	-0.004	[-0.02 ; 0.02]	0.68
Triglycerides	0.009	[-0.02 ; 0.04]	0.59
Total intracranial volume (for + 1 cm ³)	-0.0002	[-0.0004; 0.00001]	0.07

3C, Three-City; *APOE* ϵ 4, ϵ 4 allele of the apolipoprotein E gene; CI, confidence interval; SD, Standard Deviation

Trajectories of change in MTL volume were estimated using a linear mixed model across three repeated MRI examinations. The model considered a linear function of time, with corresponding random effect; it also included: an intercept representing MTL volume at baseline (and corresponding individual random effect); total carotenoids (continuous); each covariate listed in the Table; and their interactions with time. To account for the change of protocol from a 1.5T to a 3T scanner at the last MRI examination, we added a last visit indicator and a scanner-specific variance for the measurement error.

* β coefficient is for the variable-by-time interaction term in the linear mixed model, that reflects the annual change in medial temporal lobe volume (in cm³/year) per each increase of 1 unit of variable (for continuous variables), or compared to the reference category (for categorical variable).

Annexe X. Éléments supplémentaires de l'article 3 : Association of a MIND diet with the risk of dementia and brain structure in a French older population. (en préparation).

eMethods: Assessment of brain structure

1.1. MRI acquisition

MRI examination was performed on a 3-T Achieva scanner (Philips Medical System, the Netherlands) equipped with a SENSE 8-channel head coil. Anatomical high resolution MRI volumes were acquired in transverse plane using a three-dimensional magnetization prepared rapid gradient echo (MPRAGE) weighted-T1 sequence with the following parameters: TR/TE=8.2/3.5 ms, 7-degree flip angle, FOV 256×256 mm² to cover the whole brain, yielding 180 contiguous slices, voxel size 1×1×1 mm³. Diffusion-weighted images were performed using a single-shot echo-planar sequence with the following parameters: TR/TE=9188/60 ms, 90-degree flip angle, FOV 224×224 mm², yielding 60 contiguous slices, voxel size 1.5 ×1.5 ×2 mm³. One image with b=0 was acquired and diffusion gradients were applied in 21 non-collinear directions (b-value=1000 s/mm²). To increase signal-to-noise ratio, the sequence was repeated in four successive runs. All acquisitions were aligned on the anterior commissure/posterior commissure plane.

1.2. MRI processing

1.2.1. Assessment of grey matter and white matter volumes

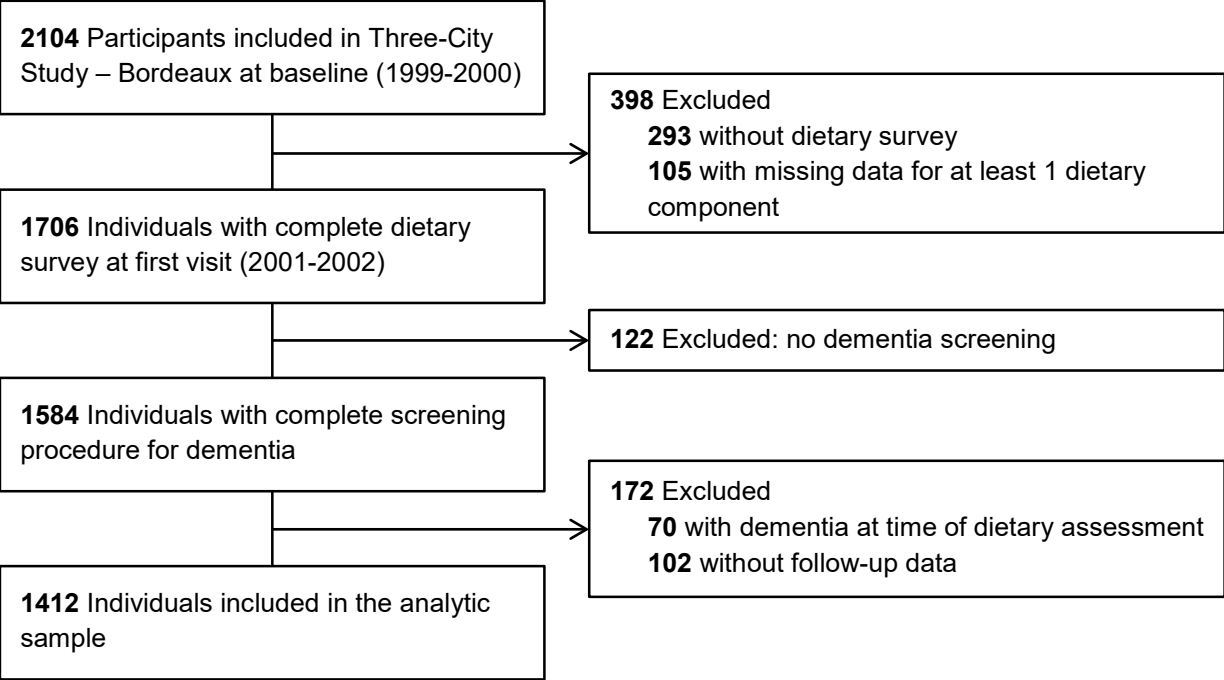
Brain volumes were assessed using Voxel-Based Morphometry (VBM) procedure implemented in SPM12 software (Statistical Parametric Mapping release 12). Anatomical T1 and T2 images were first spatially normalized and segmented into grey matter (GM), white matter (WM) and cerebrospinal fluid (CSF) according to their intensity distribution and spatial information derived from the ICBM default tissue probability maps. Then, a so-called modulation was applied to the resulting individual GM, WM and CSF probability maps using the Jacobian determinants derived from the spatial normalization parameters, so the voxel intensity of segmented normalized images was adjusted for the strength of deformation in order to preserve the subject's original tissue quantity after its transfer to the reference space. Finally, GM and WM probability maps were smoothed using an 8-mm full width at half-maximum Gaussian Kernel. For each subject, GM, WM and CSF volumes were computed by multiplying the voxel value by the voxel volume and summing the results for all of the voxels in the corresponding modulated tissue image; and total intracranial volume (TIV) was defined as their sum.

1.2.2. Assessment of white matter microstructure

WM microstructure integrity was assessed through Diffusion Tensor Imaging (DTI) parameters, evaluating both the directionality and the magnitude of the diffusion of water molecules in brain tissue. DTI parameters include: Fractional Anisotropy (FA), that represents the degree of directionality of water diffusivity along WM fibers; Axonal Diffusivity (AD) and Radial Diffusivity (RD), which quantify the diffusion of water molecules along the principal (i.e., parallel) and perpendicular direction of WM fibers, respectively; and Mean Diffusivity (MD), a global measure of water diffusion. Within WM tissue, the diffusion of water molecules is restricted along axonal bundles; thus higher directionality (i.e., higher FA value) and lower magnitude of diffusion (i.e., lower AD, RD and MD) generally indicate preserved architecture of WM fiber tracts.

Diffusion-weighted images were processed using FMRIB Software Library (FSL). For each subject, images were corrected for motion and eddy distortions by co-registration to the reference volume b0 with an affine transformation. FMRIB's Diffusion Toolbox was used to average data from the four successive runs performed during the DTI sequence, and to compute FA, MD, AD and RD maps by fitting a tensor model to the raw diffusion data. Tract-Based Spatial Statistics (TBSS) pipeline within FSL was used to optimize DTI maps. Each individual FA images were registered on the FMRIB58-FA template (i.e., the default template in FSL) using nonlinear transformations. A mean FA WM mask was generated using all registered individual FA maps, and then thinned to create a mean FA skeleton corresponding to the center of all tracts common to all subjects. A threshold FA value of 0.2 was applied to limit the effects of miswarping across subjects and to reduce inclusion of voxels that are likely to be composed of multiple tissue types. Finally, each subject's FA map was projected onto the FA skeleton by searching for maximum FA values perpendicular to the skeleton. The resulting individual skeletonized FA images for each participant were used in statistical analysis. The same transformations were applied to the AD, RD and MD maps.

eFigure 1. Flow chart of participants included in the study, the Three-City Bordeaux study, 2001-2018



eTable 1. MIND diet components^a and distribution of scoring categories, the Three-City Bordeaux study, 2001 (N = 1,412)

Component	Intake category		
Whole grains ^b (g/day)	0	-	>0
No. (%)	1295 (91.7)		117 (8.3)
Average intake (SD)	0.0 (0.0)		82.3 (69.2)
Nuts ^b (g/day)	0	-	>0
No. (%)	1332 (94.3)		80 (5.7)
Average intake (SD)	0.0 (0.0)		47.3 (38.1)
Total polyphenols ^b (g/day)	≤768]768-1210]	>1210
No. (%)	471 (33.4)	470 (33.3)	471 (33.4)
Average intake (SD)	522.1 (175.6)	990.9 (127.5)	1682.0 (477.9)
Green leafy vegetables ^b (g/day)	0]0 – 60]	>60
No. (%)	627 (44.4)	377 (26.7)	408 (28.9)
Average intake (SD)	0.0 (0.0)	38.2 (15.5)	189.4 (123.8)
Other vegetables (eating occasions/week)	<7]7 – 14]	>14
No. (%)	86 (6.1)	638 (45.2)	688 (48.7)
Average intake (SD)	4.1 (1.6)	11.4 (2.0)	19.3 (3.8)
Beans (eating occasions/week)	<1 /month]1 /month – 1]	≥2
No. (%)	306 (21.7)	1003 (71.0)	103 (7.3)
Average intake (SD)	0.0 (0.0)	0.64 (0.35)	2.33 (0.96)
Fish (eating occasions/week)	<1	1	≥2
No. (%)	89 (6.3)	292 (20.7)	1031 (73.0)
Average intake (SD)	0.3 (0.3)	1.2 (0.2)	3.6 (1.5)
Poultry (eating occasions/week)	< 1	1	≥2
No. (%)	230 (16.3)	481 (34.1)	701 (49.6)
Average intake (SD)	0.4 (0.2)	1.1 (0.2)	2.8 (1.1)
Red meats/products (eating occasions/week)	≥ 7]4 – 6]	≤4
No. (%)	591 (41.9)	393 (27.8)	428 (30.3)
Average intake (SD)	9.7 (2.8)	5.5 (0.6)	2.8 (1.2)
Cheese (eating occasions/week)	>7]1 – 7]	<1
No. (%)	546 (38.7)	759 (53.8)	107 (7.6)
Average intake (SD)	12.4 (2.8)	5.4 (2.0)	0.1 (0.2)
Pastries and sweets (eating occasions/week)	≥7]5 – 6]	<5
No. (%)	448 (31.7)	55 (3.9)	909 (64.4)
Average intake (SD)	10.3 (5.0)	5.5 (0.5)	0.8 (1.2)
Fried/fast food (eating occasions/week)	>2]1 – 2]	<1
No. (%)	39 (2.8)	225 (15.9)	1148 (81.3)
Average intake (SD)	3.8 (1.4)	1.3 (0.4)	0.2 (0.2)
Butter, margarine (eating occasions/week)	>14 times/week]7 – 14] /week	<7 time/week
No. (%)	43 (3.0)	771 (54.6)	598 (42.4)
Average intake (SD)	18.8 (2.5)	8.1 (1.9)	1.2 (1.8)
Olive oil (primary added fat)	No	-	Yes
No. (%)	1121 (79.4)		291 (20.6)
Wine (number of glasses/week)	Never or >10]1 /month – 7[]7 –10]
No. (%)	969 (68.6)	241 (17.1)	202 (14.3)
Average intake (SD)	8.9 (6.8)	1.9 (1.6)	7.3 (0.8)

^a MIND diet components were selected according to Morris et al. [480], and thresholds were adapted to French dietary habits and guidelines.

^b Data derived from the 24-hour recall, with a binary threshold for components not frequently consumed among study participants (whole grains, nuts) or thresholds set according to tertiles of daily intake (green leafy vegetables, polyphenols).

eTable 2. Sensitivity analyses of associations between the MIND diet score and risks of dementia and Alzheimer disease estimated by multivariable Cox models,^a the 3C Bordeaux study, 2001-2018

	No. of cases/total No.	HR	95% CI	P Value
Complete case analysis				
Incident dementia	238/1033	0.88	(0.80; 0.96)	.003
Incident Alzheimer disease	165/1033	0.88	(0.79; 0.98)	.02
MMSE<26 excluded				
Incident dementia	273/1169	0.86	(0.79; 0.93)	<.001
Incident Alzheimer disease	184/1169	0.86	(0.78; 0.95)	.004

^a Cox proportional hazard models with delayed entry and age as time scale, adjusted for sex, status for ε4 allele of the apolipoprotein E gene, educational level, total energy intake, body mass index, tobacco consumption, practice of regular physical activity, diabetes, history of cerebral and cardiovascular diseases, hypertension, hypercholesterolemia and high depressive symptoms.

eTable 3. Comparison of baseline characteristics between included participants with and without missing data and the MRI sub-study sample, the 3C Bordeaux study, 2001-2018.

	Sample without missing data for in primary analysis (n = 1,033)	Sample with missing data imputed for primary analysis (n = 379)	MRI sub-study sample (n = 175)
Age (y), mean (SD)	75.5 (4.6)	76.6 (5.2)*	73.2 (3.7)†
Female, No. (%)	639 (61.9)	251 (66.2)	106 (60.6)
Educational level, No. (%)			
None or primary	317 (30.7)	138 (37.1)	41 (23.4)†
Secondary	294 (28.5)	93 (25.0)	47 (26.9)†
High school	239 (23.1)	70 (18.8)	48 (27.4)†
University	183 (17.7)	71 (19.1)	39 (22.3)†
APOEε4 status, No. (%)	187 (18.1)	44 (18.1)	29 (17.5)
Regular physical activity, No. (%)	357 (34.6)	54 (37.2)	62 (38.8)
Tobacco consumption (packs/y), mean (SD)	9.1 (18.1)	6.7 (15.7)*	9.5 (19.4)
BMI (kg/m ²), mean (SD)	26.6 (4.1)	26.1 (4.4)	26.5 (3.9)
Diabetes, No. (%)	101 (9.8)	54 (21.3)*	9 (5.4)†
Hypertension, No. (%)	773 (74.8)	298 (78.8)	109 (62.6)†
Hypercholesterolemia, No. (%)	629 (60.9)	214 (69.7)*	99 (57.9)
History of cardiovascular diseases, No. (%)	285 (27.6)	133 (35.1)*	38 (21.7)†
High depressive symptoms, No. (%)	73 (7.1)	30 (7.9)	7 (4.0)
MMSE score (range, 0-30), mean (SD)	27.8 (1.8)	27.5 (2.1)*	27.9 (1.7)
Total energy intake (kcal/d), mean (SD)	1618.4 (512.1)	1633.7 (477.4)	1662.0 (541.1)
MIND diet score (range, 0-15), mean (SD)	7.2 (1.5)	7.0 (1.5)*	7.2 (1.5)
MIND diet components intake from FFQ (times/week), mean (SD)			
Other vegetables	14.8 (5.5)	14.9 (5.7)	14.6 (5.5)
Beans	0.6 (0.6)	0.7 (0.8)	0.6 (0.6)
Fish	2.9 (1.7)	2.8 (1.8)	2.8 (1.7)
Poultry	1.8 (1.2)	1.9 (1.4)	1.8 (1.2)
Red meats and products	6.4 (3.5)	6.4 (3.7)	6.3 (3.6)
Cheese	7.5 (4.5)	8.1 (4.7)*	7.4 (4.3)
Pastries and sweets	3.9 (5.4)	4.1 (5.2)	3.5 (4.4)
Fried and fast food	0.4 (0.7)	0.5 (1.0)	0.5 (0.8)
Butter and margarine	5.6 (4.5)	5.2 (4.6)	5.4 (4.5)
MIND diet components intake from 24h recall (g/day), mean (SD)			
Green leafy vegetables	65.1 (103.0)	64.3 (110.4)	52.9 (76.3)
Whole grains	7.3 (31.7)	5.5 (25.3)	6.5 (35.4)
Nuts	2.9 (14.9)	2.0 (12.1)	2.7 (12.7)
Total polyphenols	1084.2 (569.5)	1013.0 (549.5)*	1102.5 (556.4)
Wine intake (glasses/day), mean (SD)	7.6 (6.2)	6.9 (6.2)	7.0 (6.4)
Olive oil (preferred source of added fat), No. (%)	221 (21.4)	70 (18.5)	28 (16.0)
Incident cases of dementia, No. (%)	238 (23.0)	118 (31.1)*	46 (26.3)
Incident cases of Alzheimer disease, No. (%)	165 (16.0)	75 (19.8)	36 (20.6)

Abbreviations: 3C, Three-City; APOEε4, ε4 allele of the apolipoprotein E gene; BMI, Body Mass Index; FFQ, Food Frequency Questionnaire; MIND, Mediterranean-DASH Diet Intervention for Neurodegenerative Delay; MMSE, Mini-Mental State Examination; SD, standard deviation.

Differences between samples with (n = 379) or without (n = 1033) missing data (*) and samples included (n = 175) or not (n = 1237) in the MRI sub-study (†) were tested by Chi-square test for categorical variables and Student test for continuous variables, with a significance threshold of $P < 0.05$.

Annexe XI. Éléments supplémentaires de l'article 4 : Fish intake and MRI burden of cerebrovascular disease in older adults. *Neurology*, 2021.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

eMethods

Neuroimaging protocol

MRI acquisition was performed on 1.5-T Magnetom (Siemens, Erlangen, Germany), on average 0.3 years after baseline (range, 0 to 1.3 years). A 3D high-resolution T1-weighted brain image was acquired using a 3D inversion-recovery fast-spoiled gradient-echo sequence (3D IRSPGR; repetition time [TR] = 97 ms; echo-time [TE] = 4 ms; inversion time [TI] = 600 ms; coronal acquisition). The axially reoriented 3D volume matrix size was 256×192×256 with a 1.0×0.98×0.98 mm³ voxel size. There were 124 slices covering the whole brain. T2 and proton density (PD) weighted brain volumes were acquired using a 2D dual spin-echo sequence with two echo times (TR = 4400 ms; TE1 = 16 ms; TE2 = 98 ms). T2 and PD acquisitions consisted of 35 axial slices 3.5 mm thick (0.5 mm between slices spacing), having a 256×256 matrix size, and a 0.98×0.98 mm² in-plane resolution. Datasets (T1, T2 and PD) were readily reconstructed and visually checked for major artifacts.

Statistical analyses

Factorial analysis of mixed data

Factorial Analysis of Mixed Data (FAMD) is a dimension-reduction approach close to principal component analysis (PCA). The general goal of these approaches is to reduce the dimension of a dataset into a few summary variables, defined as linear combinations of initial predictors, which explain as much as possible of the variance of data. While PCA is adapted to continuous variables, FAMD allows a mixture of continuous and categorical variables. FAMD combines PCA (for continuous variables) with multiple component analysis used for categorical variables, and balances the influence of both types of variables in the dimension reduction procedure. In FAMD, continuous variables are scaled to a unit variance (as in PCA), while categorical variables are transformed into a disjunctive table (i.e. one column per modality) and each resulting modality is scaled to take into account the number of individuals presenting that modality (as in multiple component analysis). Principal components were identified by orthogonal rotation, which allows direct interpretation of the components loadings in terms of correlation between variables and dimensions.¹

As with other reduction-dimension approaches, in FAMD, the linear combination of initial predictors that define each *principal component* is the sum of each predictor weighted by a specific *coefficient*. The coefficients associated with each predictor (continuous variables or modalities for categorical variables) to define each component are key for the interpretation of that component. Indeed, predictors that have high (absolute) loads have an important contribution to the component.

In reduction-dimension approaches, a *variable space* is defined by p variables and characterized by geometrically defined *eigenvectors* using singular value decomposition. A change of basis is then applied to the variable space, by sequentially identifying the eigenvectors (orthogonal to each other), to construct a *factorial space* (with a maximum of p dimensions) that best summarize the data while keeping most of its information. *Factorial planes* can be defined by two dimensions of the factorial space; and variables/modalities or observations can be projected onto it.

Specifically for FAMD, the resulting *factorial coordinates* are computed from different methodologies for continuous and categorical variables, so that they are not directly comparable. For continuous variables, the coordinate is the linear correlation between the variable and the component, as in PCA; and projections of variables onto factorial planes can be visualized with correlation circles. For categorical variables, the modality's coordinate is the barycenter of projected observations which possess the modality normalized by the inverse of the modality frequency, as in multiple component analysis; and projections of modalities onto factorial planes can be visualized by factorial maps.

There is a direct link between factorial coordinates of each variable in the factorial space, eigenvectors from the variable space, and the coefficients of the linear combinations of variables for definition of principal components.

Eigenvector for each principal component is defined by the factorial coordinates of each variables/modalities divided by the squared root of the variance explained by the component (i.e., the component's eigenvalue)

In FAMD, the *coefficients* (or loadings) are computed to take into account the difference in methodologies used for coordinate calculation. For continuous variables, coefficients are calculated as the variable eigenvector element divided by the empirical standard deviation of the variable. For categorical variables, coefficients are calculated for each modality (coded as 0/1 for presence/absence) as the corresponding eigenvector element.

FAMD principal components are then defined as the linear combination of each variable/modality weighted by its corresponding coefficient.

The FAMD was conducted using “PCAmix” function from the R package “PCAmixdata”.²

Supplementary analyses

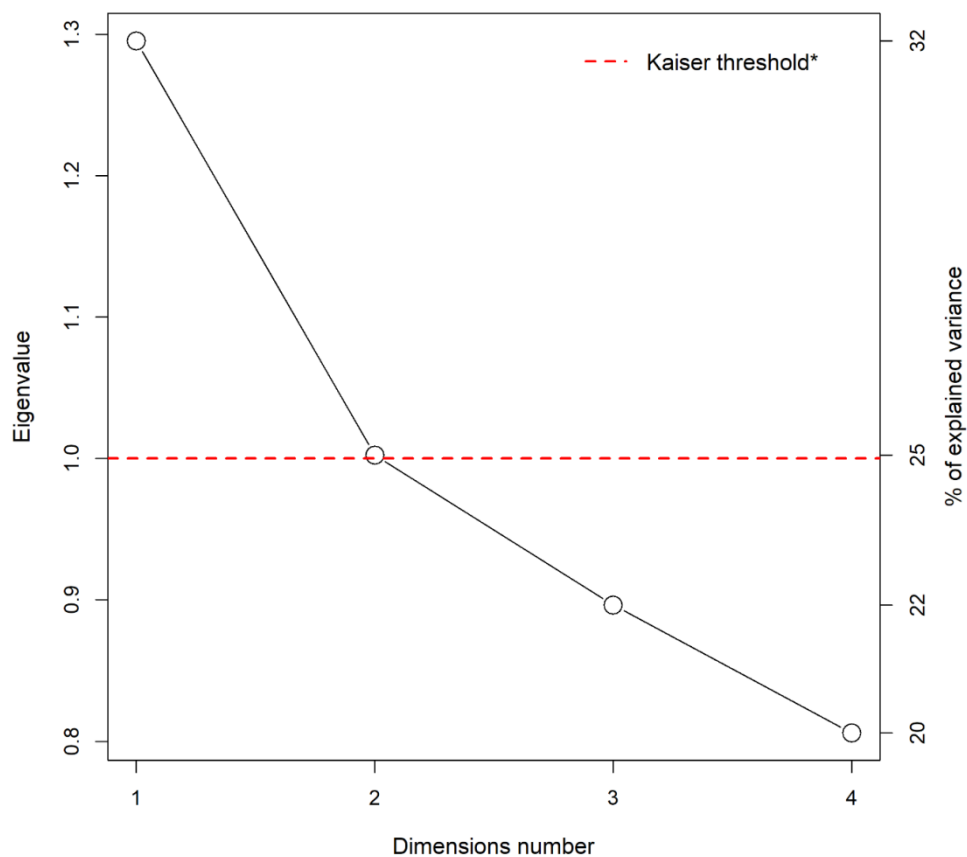
We examined the robustness of our results to any selection bias (that may arise because participants included in the analysis are different from those not included) using a propensity score weighted analysis,^{3,4} where individuals are weighted by a propensity score assessing the probability of being included in the analysis.

The propensity score of each participant was obtained by fitted values of a multivariable logistic regression modeling inclusion status (yes/no) as a dependent variable and including as independent variables: study exposure (fish intake); covariates used in the primary analysis; as well as a z-score for global cognition (combining the five cognitive tests: Mini-Mental State Evaluation, Benton Visual Retention Test, Isaacs Set Test, Trail Making Test A and B) which was associated with the inclusion status (**Table e-1**).⁴ The adjusted linear regression between fish intake and the indicator of cerebrovascular burden was then weighted by the individuals' inverse of the propensity score. As in the main analysis, missing data for covariates were imputed by multiple imputation.⁵

References

1. Chavent M, Kuentz-Simonet V, Saracco J. Orthogonal rotation in PCAMIX. *Adv Data Anal Classif.* 2012;6(2):131-46.
2. Chavent M, Kuentz-Simonet V, Labenne A, Saracco J. Multivariate analysis of mixed data: The PCAmixdata R package, arXiv:1411.4911
3. Rosenbaum PR and Rubin DB. Assessing Sensitivity to an Unobserved Binary Covariate in an Observational Study with Binary Outcome. *J R Stat Soc Ser B Methodol.* 1983;45(2):212-21
4. Chang C-CH. Applications of the propensity score weighting method in psychogeriatric research: correcting selection bias and adjusting for confounders. *Int Psychogeriatr.* 2017;29(5):703-706. doi:10.1017/S1041610216002490
5. Choi J, Dekkers OM, le Cessie S. A comparison of different methods to handle missing data in the context of propensity score analysis. *Eur J Epidemiol.* 2019;34(1):23-36. doi:10.1007/s10654-018-0447-z

Figure e-1. Scree plot of eigenvalues and percentages of explained variance associated to the four dimensions of the factorial analysis of mixed data on the three MRI biomarkers of cerebrovascular health, the Three-City Dijon study, 1999-2000 (n = 1,623)



* Kaiser criterion (Kaiser. *Educational and Psychological Measurement*. 1960) proposes to retain only the dimensions with an eigenvalue greater than one; that is, the dimensions with an explained variance greater than the average (i.e. greater than 25% in our case where there is a maximum of 4 dimensions).

Table e-1. Comparison of characteristics of participants included in the analysis to those excluded, the 3C Dijon study, 1999-2000

	Total 3C Dijon population (n = 4,931)	Participants with MRI examination and fish intake data		P-value ^b
		Included (n = 1,623)	Excluded ^a (n = 301)	
Age (y), mean (SD)	74.6 (5.7)	72.3 (4.1)	73.5 (4.4)	<0.001
Female, n (%)	3,043 (61.7)	1,020 (62.8)	137 (45.5)	<0.001
Educational level, n (%)				0.58
None or primary	1,082 (22.0)	263 (16.2)	58 (19.3)	
Secondary	2,084 (42.3)	723 (44.6)	125 (41.7)	
High school	919 (18.7)	305 (18.8)	56 (18.7)	
University	839 (17.0)	330 (20.4)	61 (20.3)	
Monthly income (euros), n (%)				0.42
<750	217 (4.7)	48 (3.1)	9 (3.2)	
[750 – 1500[1,466 (31.5)	448 (28.7)	97 (34.3)	
[1500 – 2250[1,330 (28.6)	449 (28.8)	72 (25.4)	
≥ 2250	1,504 (32.4)	584 (37.5)	99 (35.0)	
Refused to answer	131 (2.8)	30 (1.9)	6 (2.1)	
Moderate to vigorous physical activity, n (%)	3,278 (75.3)	1,219 (79.7)	193 (68.9)	<0.001
Smoking, packs/year, mean (SD)	8.3 (16.8)	7.4 (15.9)	13.6 (19.8)	<0.001
Alcohol, drinks/week, mean (SD)	8.7 (10.3)	8.7 (10.1)	10.7 (11.3)	0.002
BMI (kg/m ²), mean (SD)	25.6 (4.1)	25.3 (3.8)	26.5 (4.4)	<0.001
Diabetes, n (%)	459 (9.9)	125 (7.8)	42 (14.0)	0.001
Hypertension, n (%)	3,937 (80.0)	1,244 (76.6)	241 (80.1)	0.22
Hypercholesterolemia, n (%)	2,765 (58.9)	901 (55.9)	188 (62.9)	0.03
History of cardiovascular disease, ^c n (%)	1,416 (30.2)	327 (21.3)	144 (49.5)	<0.001
Antithrombotic treatment, n (%)	1,077 (21.9)	186 (11.5)	151 (50.2)	<0.001
Carotid plaque at ultrasound, n (%)	1,745 (52.5)	725 (46.1)	176 (62.0)	<0.001
CCA-IMT (mm), mean (SD)	0.70 (0.11)	0.68 (0.11)	0.69 (0.11)	0.32
APOEε4 status, n (%)	977 (21.2)	354 (21.8)	72 (24.0)	0.49
MMSE score (range, 0-30), mean (SD)	27.2 (2.1)	27.7 (1.8)	27.2 (2.0)	<0.001
BVRT score (range, 0-15), mean (SD)	11.2 (2.1)	11.8 (1.9)	11.5 (2.1)	0.01
TMT-A score, mean (SD)	28.5 (10.2)	30.5 (10.0)	28.7 (9.8)	0.004
TMT-B score, mean (SD)	12.9 (7.1)	14.3 (7.1)	12.5 (7.2)	<0.001
IST score, mean (SD)	33.0 (7.1)	34.2 (6.7)	32.9 (7.0)	0.001
Fish (times/week), mean (SD)	1.8 (1.1)	1.9 (1.1)	1.9 (1.2)	0.43
Meat (times/week), mean (SD)	4.8 (1.9)	4.8 (1.9)	4.7 (1.9)	0.48
Fruits and vegetables (times/week), mean (SD)	17.0 (4.1)	17.4 (3.9)	16.8 (4.1)	0.02
Legumes (times/week), mean (SD)	0.61 (0.56)	0.62 (0.56)	0.64 (0.64)	0.61
Olive Oil (preferred source of added fat), n (%)	1,813 (40.8)	619 (42.1)	98 (36.3)	0.09

Abbreviations: 3C = Three-City; APOEε4 = ε4 allele of the apolipoprotein E gene; BMI = body mass index; BVRT = Benton Visual Retention Test; CCA-IMT = common carotid artery intima-media thickness; IST = Isaacs Set Test; MMSE = Mini-Mental State Examination; SD = standard deviation; TMT-A/B = Trail Making Test part A/B.

Means and percentages are of non-missing values.

^a We excluded participants with prevalent dementia (n=8), with history of stroke (n=83), with reported hospitalization for cardiovascular disease (i.e., myocardial infarction, and cardiac, abdominal aortic, carotid, coronary or leg artery surgery; n=87), with major acquisition artifacts on MRI scans (n=9) or brain tumors (n=7), and with missing data for at least one of the studied MRI biomarkers (n=107).

^b P-values from Chi-square test for categorical variables and Student test for continuous variables.

^c Non-hospitalized angina pectoris, cardiac rate disorder (including arterial fibrillation), heart failure or lower limbs arteritis.

Table e-2. Participants' characteristics by quartiles of global cerebrovascular disease burden indicator, the 3C Dijon study, 1999-2000 (n = 1,623)

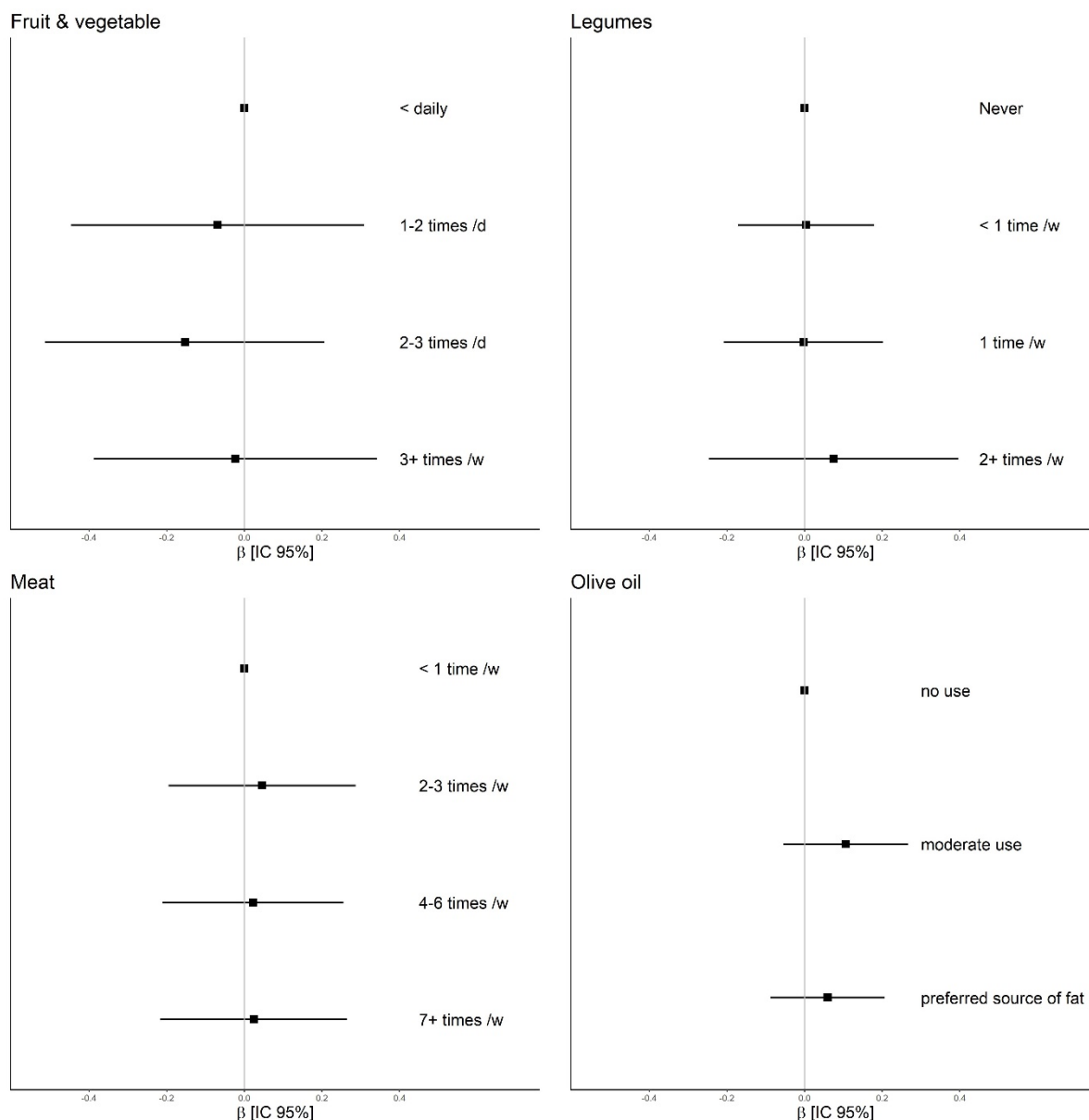
	Quartiles of global CVD burden indicator				P for trend ^a
	Q1	Q2	Q3	Q4	
Age (y), mean (SD)	71.5 (4.2)	72.0 (3.9)	72.3 (4.0)	73.4 (3.9)	<0.001
Female, n (%)	292 (71.9)	253 (62.3)	243 (60.0)	232 (57.1)	<0.001
Educational level (\leq secondary), n (%)	250 (61.6)	242 (59.9)	249 (61.5)	245 (60.3)	0.80
Monthly income (<1500 euros), n (%)	112 (29.2)	126 (32.8)	125 (33.0)	133 (34.8)	0.15
Moderate to vigorous physical activity, n (%)	316 (80.8)	314 (81.1)	300 (80.4)	289 (76.3)	0.06
Smoking, packs/y, mean (SD)	5.7 (12.7)	6.8 (14.9)	8.1 (18.4)	8.9 (17.0)	0.01
Alcohol, drinks /w, mean (SD)	8.4 (9.3)	8.0 (9.7)	8.7 (10.4)	9.6 (10.8)	0.03
BMI (kg/m ²), mean (SD)	24.7 (3.6)	25.3 (3.6)	25.5 (3.8)	25.9 (3.8)	<0.001
Diabetes, n (%)	19 (4.7)	36 (9.0)	34 (8.5)	36 (9.0)	0.11
Hypertension, n (%)	276 (68.0)	309 (76.1)	315 (77.8)	344 (84.7)	<0.001
Hypercholesterolemia, n (%)	246 (61.2)	222 (54.8)	217 (53.8)	216 (53.6)	0.10
History of cardiovascular disease, ^b n (%)	86 (21.9)	69 (18.2)	75 (19.6)	97 (25.6)	0.05
Antithrombotic treatment, n (%)	39 (9.6)	35 (8.6)	40 (9.9)	72 (17.7)	<0.001
Carotid plaque at ultrasound, n (%)	168 (42.0)	169 (43.0)	176 (45.2)	212 (54.2)	<0.001
CCA-IMT (mm), mean (SD)	0.67 (0.10)	0.68 (0.11)	0.68 (0.11)	0.70 (0.11)	0.003
<i>APOE</i> ϵ 4 status, n (%)	99 (24.6)	87 (21.6)	84 (20.9)	84 (20.8)	0.33
MMSE score (range, 0-30), mean (SD)	27.8 (1.8)	27.8 (1.7)	27.7 (1.8)	27.5 (1.9)	0.002
BVRT score (range, 0-15), mean (SD)	11.9 (1.9)	11.8 (1.8)	11.8 (1.9)	11.6 (2.0)	0.02
TMT-A score, mean (SD)	31.2 (9.8)	31.6 (10.2)	30.5 (10.3)	28.7 (9.6)	<0.001
TMT-B score, mean (SD)	14.6 (7.1)	15.0 (7.0)	14.1 (7.2)	13.4 (7.0)	0.005
IST score, mean (SD)	34.7 (6.7)	34.1 (6.8)	34.6 (6.5)	33.5 (6.9)	0.01
Fish (times/week), mean (SD)	2.0 (1.2)	1.9 (1.2)	1.8 (1.1)	1.7 (1.1)	0.001
Meat (times/week), mean (SD)	4.7 (1.8)	4.8 (1.9)	4.7 (1.9)	4.8 (1.9)	0.22
Fruits and vegetables (times/week), mean (SD)	17.4 (3.8)	17.6 (3.7)	17.4 (4.1)	17.1 (4.0)	0.17
Legumes (times/week), mean (SD)	0.63 (0.57)	0.61 (0.56)	0.63 (0.52)	0.62 (0.58)	0.99
Olive Oil (preferred source of added fat), n (%)	158 (42.4)	164 (44.3)	151 (41.0)	146 (40.7)	0.50

Abbreviations: 3C = Three-City; *APOE* ϵ 4 = ϵ 4 allele of the apolipoprotein E gene; BMI = body mass index; BVRT = Benton Visual Retention Test; CCA-IMT = common carotid artery intima-media thickness; CVD = cerebrovascular disease; IST = Isaacs Set Test; MMSE = Mini-Mental State Examination; SD = standard deviation; TMT-A/B = Trail Making Test part A/B. Means and percentages are of non-missing values. Missing values (by decreasing %): 9.4% for olive oil consumption, 7.1% for alcohol consumption, 5.7% for physical activity, 5.1% for non-hospitalized cardiovascular disease, 4.4% for CCA-IMT, 4.3% for TMT-B, 3.9% for monthly income, 3.1% for carotid plaque, 1.5% for TMT-A, 1.4% for tobacco consumption, 1.0% for diabetes, 0.8% for *APOE* ϵ 4 status and BVRT score, 0.6% for hypercholesterolemia, 0.5% for IST score, 0.1% for educational level, BMI, MMSE and fruits and vegetables intake.

^a P-values for linear trends across quartiles obtained from linear regressions for continuous variables and logistic regressions for categorical variables, using a continuous independent variable for CVD indicator score in which participants in a given quartile were assigned the median value.

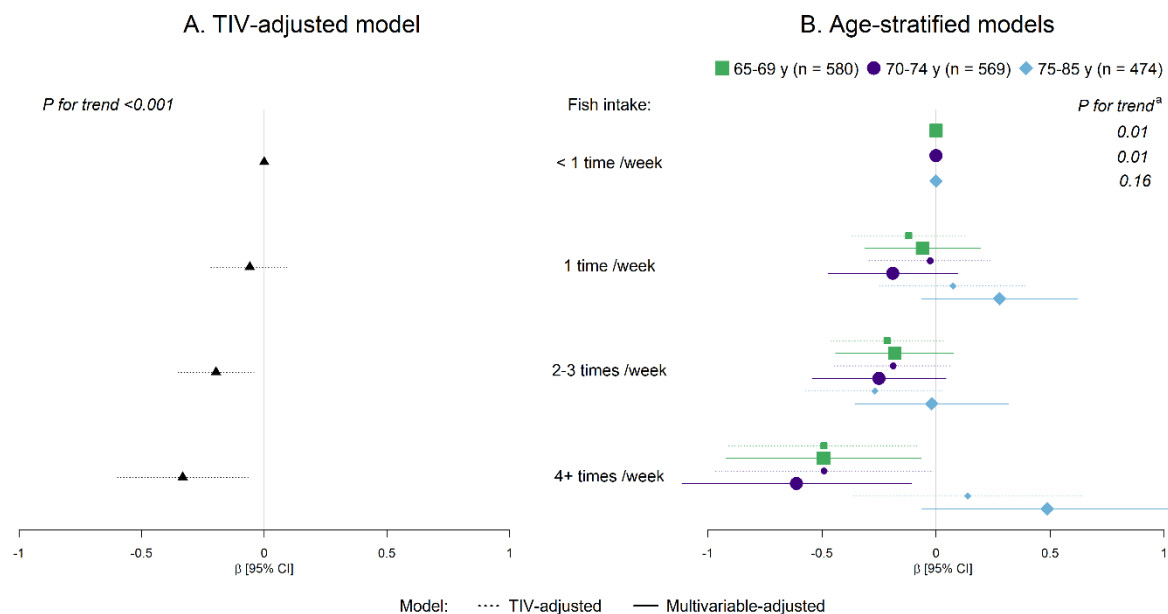
^b Non-hospitalized angina pectoris, cardiac rate disorder (including arterial fibrillation), heart failure or lower limbs arteritis (history of hospitalized cardiovascular diseases were excluded from study sample).

Figure e-2. Associations of fruit and vegetable, legume, meat and olive oil intakes with the global cerebrovascular disease burden indicator, the 3C Dijon study, 1999-2000 (n = 1,623)



β coefficients and 95% confident intervals (CIs) for fruit and vegetable intake, legume, meat and olive oil intakes estimated by a mutually-adjusted linear regression model controlled for: fish intake (primary exposure), total intracranial volume, age, sex, educational level, monthly income, body mass index, tobacco consumption, alcohol consumption, engagement in moderate to vigorous physical activity, diabetes, history of non-hospitalized cardiovascular diseases, hypertension, hypercholesterolemia and carrying ε4 allele of the apolipoprotein E gene. Interactions of dietary intakes and age on CVD burden indicator were not statistically significant ($P > 0.05$ for interaction terms).

Figure e-3. Association of fish intake with the global cerebrovascular disease burden indicator (propensity score weighed analysis accounting for non-inclusion), the 3C Dijon study, 1999-2000 (n = 1,623)



β coefficient and 95% confident intervals were estimated by linear regression models with fish intake as a main explanatory variable (upper intake categories versus <1 time per week as a reference). Regression models were weighted by the inverse of the propensity score derived from logistic regression with inclusion/exclusion status as the outcome. Panel A: model adjusted for total intracranial volume (TIV). Panel B: age-stratified models, (i) adjusted for TIV (dotted lines) and (ii) further adjusted for sex, educational level, monthly income, body mass index, tobacco consumption, alcohol consumption, intakes of fruits and vegetables, legumes, meat and olive oil, engagement in moderate to vigorous physical activity, diabetes, history of non-hospitalized cardiovascular diseases, hypertension, hypercholesterolemia and carrying $\epsilon 4$ allele of the apolipoprotein E gene (solid lines).

P-value for linear trend across categories was obtained using a continuous variable in which participants in a given category were assigned the median number of times of fish intake per week.

^a *P*-values for linear trends across fish intake categories estimated in age-stratified TIV-adjusted model (*P* for trend in multivariable-adjusted models were: 0.01 in 65-69 years; 0.03 in 70-75 years; and 0.95 in ≥ 75 years).

Annexe XII. Activités et formations pendant la thèse

Activités et enseignements pendant la thèse

Enseignements

2019-2021 Missions complémentaires d'enseignement (128h), Université de Bordeaux, Isped

Autres activités

2018-2021 Membre du Réseau Doctoral en Santé Publique animé par l'EHESP

2019 Membre du comité d'organisation du séminaire interdisciplinaire « Le Patient Expert : au cœur du système de santé » organisé dans le cadre du Réseau Doctoral en Santé Publique animé par l'EHESP, 10 octobre 2019, Hôpital Hôtel-Dieu, Paris

Affiche, programme et résumé du séminaire interdisciplinaire en Santé Publique organisé dans le cadre du Réseau doctoral animé par l'EHESP



**Réseau doctoral
en santé publique**

**SÉMINAIRE INTERDISCIPLINAIRE
EN SANTÉ PUBLIQUE**

Le Patient Expert

Au centre du système de santé

**10 OCTOBRE 2019
HÔPITAL HÔTEL-DIEU, PARIS**

**Inscription gratuite mais obligatoire sur :
www.patient-expert/sciencesconf.org/**



Programme

9h00 – 9h30	Accueil	13h45-14h30	Le patient-enseignant : expérience à la faculté de médecine
9h30 – 9h45	Introduction au séminaire et au Réseau Doctoral de l'EHESP	14h30-15h00	Quel est le rôle des patients experts dans la recherche ? Fatima Yatim-Daumas, maître de conférences EHESP
9h45 – 10h45	Introduction institutionnelle à la journée Sandrine Perrot, Direction Générale de l'Offre de Soins	15h00-15h30	Le patient expert : un nouvel acteur dans la prise en charge en addictologie Frédéric Arnaud, président de l'Association des Patients Experts en Addictologie
10h45 – 11h30		15h30-16h00	Études participatives à grande échelle : Le cas d'e-cohorte ComPaRe Philippe Ravaud, Professeur Université de Paris, Directeur CRESS-INSERM UMR 1153
11h30 – 11h45	Pause-café	16h00-16h20	Échanges avec la salle
11h45 – 12h45	Légitimité du patient expert par la formation Professeur Catherine Tourette-Turgis - Fondatrice et directrice de l'Université des Patients - Sorbonne Université	16h20-16h30	Clôture
12h45-13h45	Pause déjeuner		

LE PATIENT EXPERT : COMPTE RENDU DU SÉMINAIRE

Nous avons le plaisir de partager avec vous ce résumé du séminaire intitulé "Le Patient Expert, au centre du système de santé", organisé le 10 octobre 2019 à Paris. Le séminaire visait à explorer de manière multidisciplinaire les différentes perspectives sur le rôle des patients experts dans le système de santé.

En introduction à cette journée, **Mr. Biosse Duplan** (Haute Autorité de Santé) nous a présenté un point de vue institutionnel en faisant le point sur la notion de démocratie sanitaire et sur la représentativité des patients experts au sein des instances sanitaires, qui la cherchent plus que l'expertise.

Dr Chevance (Université de Paris) a ensuite animé une session de bibliographie pendant laquelle les participants ont lu des articles sur la prise de décision médicale partagée et le patient-expert, et en ont présentés les idées centrales sous forme de discussion à l'assemblée. Nous joignons ci-dessous la bibliographie, qui a été demandé par des participants.



Pr. Tourette-Turgis (Université des Patients) est intervenue pour présenter les formations proposées par l'Université du Patient et leurs bénéfices (insertion professionnelle des patients experts, effet sur les trajectoires professionnelles des soignants qui y participent). Ces programmes restent peu développés en régions où l'organisation universitaire freine le développement de ces formations.

Ensuite, **Mme Casagrande** (Fédération des établissements hospitaliers & d'aide à la personne) et **Mme Younes** (collectif «Associations nos savoirs») ont appuyé le fait que l'intégration des patients dans le système de soins est légitimée par leur savoir expérientiel, et ne nécessite pas de formation, qui pourrait même s'avérer contreproductive si elle "formate" les patients ou n'aboutit pas à une valorisation dans la pratique professionnelle.

Dr. Yatim-Daumas (École des Hautes Études en Santé Publique, EHESP) a abordé le sujet de la recherche participative, qui reste encore limitée et peu formalisée. Ici, les enjeux portent sur l'accessibilité de la recherche au grand public et l'intérêt accordé aux expériences des patients, et pas seulement à leur satisfaction envers le système de santé. La recherche participative nécessite un accompagnement des "patients chercheurs" dans l'acquisition des connaissances sur le déroulement de la recherche.

Mr. Arnaud (Association des Patients Experts en addictologie) a présenté un modèle d'intégration des patients experts en addictologie dans les équipes des hôpitaux Bichat et Beaujon. Ces patients experts, anciens patients dépendants et abstinents, ont suivi une formation (en collaboration avec l'AP-HP) leur permettant de participer bénévolement aux missions d'accompagnement des patients, d'organisation des soins, de formation des soignants et de recherche.

Enfin, **Pr. Ravaud** (Université de Paris, INSERM U1153) nous a proposé un nouveau modèle pour mener les recherches participatives en épidémiologie, illustré par l'e-cohorte ComPaRe. Son intervention a souligné comment ComPaRe pourrait aider à faire avancer la recherche en impliquant activement les patients, notamment ceux ayant plusieurs maladies, et briser les silos scientifiques.

Finalement, toutes ces interventions ont démontré que les patients experts apportent des compétences indispensables au système de santé, mais que leur place dans ce système est en évolution et reste à définir plus clairement pour une meilleure intégration des patients experts.

Nous remercions les intervenants, le Réseau Doctoral en Santé Publique animé par l'EHESP, et l'ensemble des participants pour leur enthousiasme et leur engagement.

L'équipe organisatrice, doctorantes du Réseau Doctoral en Santé Publique de l'EHESP :
Marie Al-Rahmoun (@MarieRahmoun, marie.al-rahmoun@gustaveroussy.fr)
Nsuni Met
Theodora Oikonomidi (@dora_oikonomidi, theodora.oikonomidi [@]inserm.fr)
Aline Thomas (aline.thomas.1@u-bordeaux.fr)

Récapitulatif de participation aux formations

Catégorie : 2. Mener à bien ses activités de recherche

- NEUREPIOMICS (17-20 septembre 2018), Université de Bordeaux - Arcachon
30 heures enregistrées par : Sociétés, Politique, Santé Publique.
- Intégrité scientifique dans les métiers de la recherche, Université de Bordeaux
15 heures enregistrées par : Sociétés, Politique, Santé Publique.
- Introduction aux méthodes qualitatives (26-28 février 2019), EHESP - Rennes
17 heures enregistrées par : Sociétés, Politique, Santé Publique.
- Introduction à l'analyse des politiques publiques (18-19 février 2019), EHESP - Rennes
12 heures enregistrées par : Sociétés, Politique, Santé Publique.
- Journée de l'École doctorale (17 mai 2021), En visioconférence
4 heures enregistrées par : Sociétés, Politique, Santé Publique.
- MOOC Éthique de la recherche (22 septembre 2020), Université de Lyon
12 heures enregistrées par : Sociétés, Politique, Santé Publique.
- Séminaire interdisciplinaire : What is Digital Health? History, definitions and policy strategies (12 novembre 2020), visioconférence Zoom
2 heures enregistrées par : Sociétés, Politique, Santé Publique.
- SURV – Risques compétitifs et modèles multi-états en épidémiologie (16 juin 2021), ISPED - Bordeaux
18 heures enregistrées par : Sociétés, Politique, Santé Publique.

Total du nombre d'heures pour la catégorie 2. Mener à bien ses activités de recherche : 110 h

Catégorie : 4. Développer ses compétences relationnelles

- Organisation d'un séminaire interdisciplinaire en Santé Publique (03 juin - 11 oct. 2019), EHESP - Paris
70 heures enregistrées par : Sociétés, Politique, Santé Publique.

Total du nombre d'heures pour la catégorie 4. Développer ses compétences relationnelles : 70 h

Catégorie : 4.1 Parcours management

- Managing for quality (MPH228) (20-24 janvier 2020), EHESP - Paris
30 heures enregistrées par : Sociétés, Politique, Santé Publique.

Total du nombre d'heures pour la catégorie 4.1 Parcours management : 30 h

Catégorie : 5. Se former à l'enseignement

- Pédagogie universitaire : Parcours A : Réflexion sur les pratiques pédagogiques -1^o session (19-21 février 2020), INSPE - Université de Bordeaux
18 heures

Total du nombre d'heures pour la catégorie 5. Se former à l'enseignement : 18 h

Catégorie : 6. Préparer sa poursuite de carrière

- Chronic disease, aging and long term care (MPH221) (21-25 janvier 2019), EHESP - Paris
30 heures enregistrées par : Sociétés, Politique, Santé Publique.
- Critical windows of exposures and vulnerability (MPH234) (30 novembre 2020) EHESP - Online
30 heures enregistrées par : Sociétés, Politique, Santé Publique.

Total du nombre d'heures pour la catégorie 6. : 60 h

Total participation : 288 heures / 13 modules

Nutrition, santé et structure cérébrale dans le vieillissement : approche épidémiologique

Résumé : La nutrition est un facteur environnemental modifiable prometteur pour la prévention du vieillissement cérébral. Une association bénéfique entre une alimentation plus saine ou des apports plus importants en certains nutriments et un moindre risque de démence ou de déclin cognitif a été suggérée dans les études épidémiologiques. Cependant, la stratégie nutritionnelle à privilégier pour la prévention reste encore mal caractérisée. Mieux décrire les mécanismes neurobiologiques chez l'Homme permettrait d'identifier les stratégies préventives les plus efficaces. L'objectif de cette thèse est d'analyser les associations épidémiologiques entre la nutrition et des marqueurs en neuro-imagerie de deux composantes physiopathologiques clés du vieillissement cérébral : la structure cérébrale et la neurodégénérescence associée d'une part, le fardeau cérébral vasculaire d'autre part. La nutrition est étudiée à travers plusieurs expositions complémentaires, du statut biologique en nutriments candidats jusqu'aux profils de consommation alimentaire. Les données proviennent de l'étude des 3-Cités, une cohorte de personnes âgées issues de la population générale. Dans une première partie, nous nous sommes intéressés à la relation entre nutrition et évolution des volumes cérébraux à l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) au cours de 10 ans suivi dans la cohorte. Nous avons mis en évidence des associations entre des concentrations plasmatiques plus élevées en acides gras polyinsaturés oméga-3 (AGPI n-3) et en caroténoïdes avec une moindre atrophie du lobe temporal médian, une structure clé pour la mémoire et impliquée dans développement de la maladie d'Alzheimer. Dans une deuxième partie, une approche plus globale de l'alimentation a été adoptée avec l'évaluation de l'adhérence au Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay (MIND) diet. Ce régime alimentaire spécifiquement développé pour la santé cérébrale a été associé à un moindre risque de démence sur 16 ans de suivi et à une meilleure intégrité de la substance blanche, dégradée dans le vieillissement cérébral et dans la maladie d'Alzheimer. Dans une dernière partie, nous avons abordé la composante vasculaire de la santé cérébrale et montré une association entre une consommation de poisson plus élevée et un moindre fardeau cérébrovasculaire global, défini par la combinaison de trois marqueurs IRM : hypersignaux de la substance blanche, infarctus cérébraux silencieux et dilatations des espaces périvasculaires. Ces résultats décryptent les effets spécifiques de différentes expositions nutritionnelles sur la santé cérébrale dans le vieillissement, suggérant un rôle prépondérant des AGPI n-3 apportés par le poisson, associés à la fois à une diminution de l'atrophie et du fardeau cérébrovasculaire. Le MIND diet (intégrant le poisson et les légumes colorés, sources de caroténoïdes) était associé à une préservation globale de la microstructure cérébrale et pourrait être une stratégie de prévention efficace d'un point de vue de la santé publique.

Mots clés : nutrition, vieillissement cérébral, IRM, structure cérébrale, biomarqueur, démence

Nutrition, brain health and structure with aging: an epidemiological approach

Abstract: Nutrition is a promising modifiable factor for the prevention of brain aging. Epidemiological studies suggested a beneficial association of a healthy diet or higher intakes of specific nutrients with a lower risk of dementia or cognitive decline. However, the most appropriate target strategy for prevention remains to be defined. A better description of the neurobiological mechanisms in humans would help identify the most effective preventive strategy. The aim of this thesis is to analyze the epidemiological relationships between nutrition and neuroimaging markers of two key pathophysiological components of brain aging: brain structure and associated neurodegeneration on the one hand, and cerebrovascular burden on the other. Nutrition is studied through several complementary exposures, from biological status in candidate nutrients to dietary patterns. We used data from the 3-City study, a population-based cohort of older persons in France. First, we were interested in the relationship between nutrition and changes in brain volumes on Magnetic Resonance Imaging (MRI) over 10 years of follow-up in the cohort. We found associations of higher plasma concentrations of omega-3 polyunsaturated fatty acids (n-3 PUFA) and carotenoids with lower rate of atrophy in the medial temporal lobe, a key structure for memory affected in the development of Alzheimer's disease. Second, we adopted a more global approach of diet through the investigation of the Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay (MIND) diet. This dietary pattern specifically designed for brain health was associated with a lower 16-year risk of dementia and greater white matter integrity, typically degraded with aging and Alzheimer's disease. Third, we studied the vascular component of brain health, relating higher frequency of fish intake to lower global subclinical cerebrovascular burden defined by the combination of three MRI markers: white matter hyperintensities, silent brain infarcts, and dilated perivascular spaces. These results highlight specific effects of several nutritional exposures on brain health in aging, suggesting a major role of n-3 PUFA provided by fish, which were associated with both reduced brain atrophy and lower cerebrovascular burden. The MIND diet (including fish and colored vegetables, source of carotenoids) was associated with a preserved white matter microstructure and could be an effective strategy for prevention from a public health perspective.

Keywords: nutrition, brain aging, MRI, brain structure, biomarker, dementia