



**HAL**  
open science

## Association entre produits laitiers, volume cérébral et fonctions cognitives chez le sujet âgé

Hermine Pellay

► **To cite this version:**

Hermine Pellay. Association entre produits laitiers, volume cérébral et fonctions cognitives chez le sujet âgé. Médecine humaine et pathologie. Université de Bordeaux, 2022. Français. NNT : 2022BORD0112 . tel-03941724

**HAL Id: tel-03941724**

**<https://theses.hal.science/tel-03941724>**

Submitted on 16 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 SOCIÉTÉS, POLITIQUE, SANTÉ PUBLIQUE  
SPÉCIALITÉ SANTÉ PUBLIQUE – OPTION ÉPIDÉMIOLOGIE

**Associations entre produits laitiers,  
volume cérébral  
et fonctions cognitives  
chez le sujet âgé**

Par Hermine Pellay

Sous la direction de Catherine Féart

Référent entreprise CNIEL : Corinne Marmonier

Soutenue le 25 mars 2022



**Membres du jury**

M. Jean-François Dartigues	PE, Université de Bordeaux	Président
Mme. Nicole Darmon	DR, UMR MoISA, Montpellier	Rapporteure
Mme. Catherine Féart	CR, Université de Bordeaux	Directrice de thèse
Mme. Nancy Presse	Professeure associée, Université Sherbrooke	Rapporteure
M. Yves Rolland	PU-PH, CHU La Grave, Toulouse	Examineur

**Membre invitée**

Mme. Corinne Marmonier	Chef de service nutrition santé, CNIEL, Paris	Référente entreprise
------------------------	---	----------------------



## RESUME

Alors que le vieillissement de la population mondiale est en perpétuel accroissement, l'émergence de maladies neurodégénératives liées au vieillissement cérébral pathologique, amène à faire de la prévention du déclin cognitif et de la démence (et son étiologie principale, la maladie d'Alzheimer), une priorité de santé publique. Dans ce contexte, le rôle de l'alimentation, à laquelle nous sommes exposés tout au long de la vie, a été largement investigué et représente une stratégie crédible de prévention. Pourtant, dans des profils alimentaires sains associés favorablement aux fonctions cognitives, la place des produits laitiers pose encore question : les résultats d'études épidémiologiques focalisant sur ce groupe alimentaire sont en effet hétérogènes. Source d'un ensemble de nutriments essentiels (peptides bioactifs, calcium, vitamines B, ...) identifiés comme de potentiels facteurs préventifs du vieillissement pathologique, et associé à des effets bénéfiques sur les maladies chroniques métaboliques telles que l'hypertension, le diabète de type 2 ou les maladies cardiovasculaires, également connues comme des facteurs de risque de démence, une plus forte consommation de produits laitiers pourrait être associée, directement ou indirectement, à une diminution du risque de développer un déclin cognitif et une démence. C'est l'hypothèse sous-tendue par cette thèse d'épidémiologie qui avait pour but d'analyser les effets des produits laitiers sur la santé cérébrale de personnes âgées issues de la population générale et participantes de la cohorte Troiscités Bordeaux.

La première partie descriptive de ce travail avait pour but d'appréhender les caractéristiques sociodémographiques et cliniques, et les apports alimentaires et nutritionnels des consommateurs de produits laitiers et de ses trois sous-types (le lait, les produits laitiers frais, le fromage). Nous avons mis en évidence trois profils de consommation et de mode de vie très spécifiques à chacun des sous-types de produits laitiers étudiés. Au-delà de l'intérêt pour les produits laitiers totaux, ce résultat a encouragé la considération individuelle du lait, des produits laitiers frais, du fromage, pour la suite du travail. Dans la seconde partie analytique, nous nous sommes intéressés à la relation entre les consommations de produits laitiers et l'évolution des performances cognitives, jusqu'à l'incidence de la démence et de la maladie d'Alzheimer. Aucune association n'était observée entre les produits laitiers quels qu'ils soient et le déclin cognitif. En revanche, de plus fortes fréquences de consommation de produits laitiers totaux ( $\geq 4$  fois par jour), ou de produits laitiers frais ( $\geq 0,5$  fois par jour), étaient associées à un risque plus élevé de développer une démence ou une maladie d'Alzheimer, par rapport aux fréquences de consommation les plus faibles, au cours de 15 ans de suivi. Ce résultat était spécifique aux hommes ; aucune association n'étant observée en population féminine. Enfin, ces résultats surprenants étaient en accord avec une analyse supplémentaire qui a porté sur des données d'imagerie cérébrale, marqueurs objectivables de lésions précoces, en amont des symptômes cliniques. Ainsi, les individus ayant la fréquence de consommation de produits laitiers frais la plus élevée ( $>1,5$  fois par jour) présentaient un plus petit volume de matière grise dans le lobe temporal médian, 9 ans après l'enquête alimentaire, par rapport à ceux déclarant une fréquence de consommation faible ( $<0,5$  fois par jour). Aucune autre association n'était observée entre produits laitiers et d'autres régions vulnérables de la maladie d'Alzheimer.

Dans l'ensemble, cette étude originale a fourni des résultats aussi concordants qu'inattendus et qui méritent maintenant d'être répliqués dans des contextes socio-culturels et environnementaux différents et contemporains, avant de décider de la place à accorder aux produits laitiers frais dans un régime alimentaire préventif de la santé cérébrale.

**Mots clés :** produits laitiers ; lait ; produits laitiers frais ; fromage ; biomarqueurs nutritionnels sanguins ; déclin cognitif ; démence ; maladie d'Alzheimer ; neuroimagerie ; IRM ; structure cérébrale

# ABSTRACT

With the ageing of the population worldwide, the increased prevalence of age-related neurodegenerative diseases is obvious and the prevention of cognitive decline, dementia and its main etiology, Alzheimer's disease (AD), constitutes a current public health challenge.

In this field, the role of diet has been widely investigated, mainly late-life, and the strategy of increased adherence to healthy dietary patterns as preventive lifestyle is well documented and credible. Among all, some food groups are yet less studied, and still debated as relevant components of an efficient strategy. This is the case for dairy products (DPs), whose benefits for cognitive functions are still questionable: results of epidemiological studies focusing on this food group are indeed heterogeneous to date. DPs are yet rich in essential nutrients (bioactive peptides, calcium, B vitamins, etc.) identified as potential preventive factors for brain aging. Higher DPs intakes have also been associated with benefits on chronic metabolic diseases, such as hypertension, type 2 diabetes or cardiovascular diseases, known as risk factors for dementia. Overall, a higher consumption of DPs could be, directly or not, associated with a slower cognitive decline and a reduced risk of dementia. This underlying hypothesis was the main of the present thesis, which aimed to estimate the role of DPs on the brain health among a population-based cohort of older adults, the Three-City cohort. Therefore, the aim was to i) precisely describe the sample of DPs consumers, as a whole (total DPs) and as DPs sub-types (i.e. milk, fresh-DPs and cheese), regarding socio-demographic and dietary characteristics; ii) to estimate the association of higher DPs (total and sub-types) exposures on the cognitive decline and the risk for dementia; iii) to estimate the association of higher DPs (total and sub-types) exposures on neuroimaging biomarkers of brain aging, considered as objective markers of early brain lesions, prior to clinical symptoms.

First, we have highlighted three lifestyle and dietary patterns that are specific to each of the DP sub-type consumers. Beyond the interest in total DPs, this result encouraged the individual consideration of milk, fresh DPs and cheese, for the next steps. Second, we reported a lack of association between the frequency of consumption of DPs as a whole, or as DPs sub-types and the slope of cognitive decline over time. On the other hand, higher frequencies of consumption of total DPs ( $\geq 4$  times per day), or fresh DPs ( $\geq 0.5$  times per day), (but not milk or cheese), were associated with a higher risk of developing dementia or Alzheimer's disease, compared with the lowest frequencies of consumption, over a 15-year follow-up period. To note, this last result was restricted to the male sub-sample. Finally, these unexpected results were in agreement with our last analysis focusing on brain imaging data. Thus, individuals (men and women as a whole) with the highest frequency consumption of fresh DPs ( $>1.5$  times per day) significantly exhibited a smaller gray matter volume in the medial temporal lobe, 9 years after the dietary survey, and compared with those reporting the lowest frequency consumption of fresh DPs ( $<0.5$  times per day). No other associations were observed between DPs exposures and other vulnerable regions to Alzheimer's disease.

Overall, this original study provided findings that were as consistent as surprising. Results of the present work now deserve contemporary replication, in different settings with various sociocultural and environmental contexts before concluding on the role of DPs and of fresh DPs as components of a healthy diet for a preserved brain health.

**Keywords:** dairy products; milk; fresh dairy products; cheese; blood nutritional biomarkers; cognitive decline; dementia; Alzheimer's disease; neuroimaging; MRI; brain structure

# REMERCIEMENTS

Je connais bien l'attrait du grand public à cette partie de la thèse...

Je vais sans doute décevoir la majorité de mon auditoire...

J'annonce que mes remerciements seront très formels, ce qualificatif ne me correspond pourtant pas, mais je ne suis pas prête à mettre au grand jour des sentiments que je considère comme trop intimes.

Je suis pourtant fervente des déclarations, mais justement, si je me lançais dans cet exercice, quelques phrases ne suffiraient pas.

Je pourrais disserter chaleureusement des heures et des heures sur chacune des personnes qui m'entourent ; aussi je ne puis le faire ici.

Je tiens donc à remercier : ma directrice de thèse, ma responsable scientifique au CNIEL, l'ensemble des membres qui constituent mon jury de thèse, l'équipe LEHA, mes autres collaborateurs au BPH et au CNIEL, mes collègues proches, les responsables pédagogiques qui m'ont fait confiance pour l'encadrement d'étudiants de différentes filières, les doctorants avec qui j'ai pu partager ce quotidien, les membres de mon comité de suivi de thèse, tous les participants engagés de près ou de loin dans la recherche, mes amis, ma famille très proche comme plus éloignée <3.

Je suis vraiment navrée de cette introduction si peu croustillante, mais après tout, nous ne sommes pas là pour nous émouvoir (j'ai la larme facile), mais pour discuter d'un sujet avec lequel j'ai partagé plus de 3 ans de ma vie.

Vous voyez, finalement les centaines de pages qui vont suivre seront une partie de moi dévoilée au grand jour, alors, allons-y !

# TABLE DES MATIERES

RESUME .....	I
ABSTRACT .....	II
REMERCIEMENTS .....	III
VALORISATION SCIENTIFIQUE .....	IX
MISSIONS D'ENSEIGNEMENT .....	XI
LISTE DES TABLEAUX .....	XII
LISTE DES FIGURES.....	XIV
LISTE DES ANNEXES .....	XV
LISTE DES ACRONYMES ET ABREVIATIONS.....	XVI
AVANT-PROPOS.....	XVIII
1 Etat des connaissances.....	1
1.1 Vieillessement cérébral et démence .....	1
1.1.1 Vieillessement cérébral .....	1
1.1.1.1 Mécanismes cellulaires.....	1
1.1.1.2 Mécanismes cérébraux.....	2
1.1.1.3 Apport de la neuro-imagerie pour l'étude du vieillissement cérébral.....	3
1.1.2 Démence.....	4
1.1.2.1 Epidémiologie .....	4
1.1.2.1.1 Prévalence et incidence .....	4
1.1.2.1.2 Tendances évolutives .....	5
1.1.2.1.3 Impact sociétal .....	6
1.1.2.1.3.1 Individu.....	6
1.1.2.1.3.2 Entourage .....	6
1.1.2.1.3.3 Société.....	6
1.1.2.1.4 Priorité de santé publique.....	7
1.1.2.2 Tableau clinique.....	8
1.1.2.2.1 Démence .....	8
1.1.2.2.1.1 Diagnostic clinique .....	8
1.1.2.2.1.2 Etiologies principales de la démence .....	9
1.1.2.2.1.3 Difficultés dans les diagnostics.....	9
1.1.2.2.2 Etiologie principale de la démence : la maladie d'Alzheimer .....	10
1.1.2.2.2.1 Diagnostic clinique .....	10
1.1.2.2.2.2 Altérations et lésions caractéristiques .....	12
1.1.2.2.2.2.1 Altérations de la structure cérébrale .....	12

1.1.2.2.2.2	Lésions neuronales.....	13
1.1.2.2.2.3	Séquence temporelle des altérations observées.....	14
1.1.2.3	Prise en charge et traitement pharmacologique .....	15
1.2	Facteurs associés au déclin cognitif lié à l'âge et à la démence.....	17
1.2.1	Facteurs de risques non-modifiables .....	17
1.2.1.1	Age.....	17
1.2.1.2	Sexe .....	17
1.2.1.3	Facteurs génétiques .....	17
1.2.2	Facteurs de risques modifiables.....	19
1.2.2.1	Facteurs psycho-sociaux.....	21
1.2.2.1.1	Niveau d'éducation .....	21
1.2.2.1.2	Interactions sociales, activités de loisirs et stimulation cognitive .....	22
1.2.2.1.3	Dépression.....	22
1.2.2.2	Facteurs cardio-métaboliques.....	22
1.2.2.2.1	Diabète .....	22
1.2.2.2.2	Pression artérielle.....	23
1.2.2.2.3	Obésité .....	23
1.2.2.3	Facteurs de mode de vie .....	24
1.2.2.3.1	Tabagisme .....	24
1.2.2.3.2	Alcool.....	25
1.2.2.3.3	Activité physique .....	25
1.2.2.4	Nutrition : approche par profils alimentaires.....	26
1.2.2.4.1	Diète méditerranéenne.....	27
1.2.2.4.2	DASH.....	28
1.2.2.4.3	MIND .....	29
1.3	Place des produits laitiers ?.....	31
1.3.1	Définition des produits laitiers .....	32
1.3.1.1	Lait et produits laitiers.....	32
1.3.1.2	Produits laitiers frais.....	33
1.3.1.3	Fromage.....	34
1.3.2	Nutriments candidats des produits laitiers et fonctionnement cérébral.....	35
1.3.2.1	Apport énergétique .....	37
1.3.2.2	Macronutriments .....	37
1.3.2.2.1	Glucides .....	37
1.3.2.2.2	Lipides.....	38
1.3.2.2.3	Protéines .....	39



1.3.2.3	Micronutriments .....	40
1.3.2.3.1	Calcium .....	40
1.3.2.3.2	Vitamines du groupe B .....	41
1.3.2.3.3	Anti-oxydants : vitamines A, C, E, zinc.....	42
1.3.2.3.4	Vitamine D.....	43
1.3.3	Etat de l'art : produits laitiers, déclin cognitif, démence, volumes cérébraux.....	44
1.3.3.1	Association entre les consommations de produits laitiers et le déclin cognitif.....	52
1.3.3.2	Association entre la consommation de produits laitiers et le risque de démence toutes causes et/ou de maladie d'Alzheimer .....	55
1.3.3.3	Association entre les consommations de produits laitiers et les biomarqueurs IRM56	
1.3.3.4	Bilan de l'état de l'art .....	57
1.4	Hypothèses et objectifs.....	59
1.4.1	Hypothèses de la thèse .....	59
1.4.2	Objectifs spécifiques de la thèse .....	60
2	Méthodes .....	61
2.1	Cohorte des Trois Cités.....	61
2.1.1	Présentation, objectif, population .....	61
2.1.2	Données nutritionnelles .....	62
2.1.2.1	Produits laitiers.....	62
2.1.2.1.1	Fréquentiel alimentaire.....	63
2.1.2.1.2	Rappel des 24h .....	65
2.1.2.2	Autres biomarqueurs nutritionnels.....	67
2.1.3	Données cognitives.....	68
2.1.3.1	Tests neuropsychologiques .....	68
2.1.3.2	Diagnostic de démence .....	71
2.1.4	Données IRM .....	71
2.1.4.1	Acquisition des images .....	72
2.1.4.2	Traitement des images .....	72
2.1.4.3	Biomarqueurs IRM d'intérêt.....	73
2.1.5	Variables d'ajustement.....	74
2.1.5.1	Facteurs sociodémographiques.....	75
2.1.5.2	Facteur génétique .....	75
2.1.5.3	Facteurs cardio-métaboliques.....	75
2.1.5.4	Autre indicateur de santé.....	76
2.2	Analyses statistiques .....	76
3	Résultats.....	79

3.1	Description de notre échantillon d'étude .....	80
	selon l'exposition : les produits laitiers .....	80
3.1.1	Contexte et questions de recherche .....	80
3.1.2	Résultats complémentaires et discussion .....	100
3.1.2.1	Caractéristiques sociodémographiques .....	100
3.1.2.2	Apports nutritionnels et alimentaires .....	102
3.1.2.3	Caractéristiques cliniques.....	106
3.1.2.4	Conclusion .....	110
3.2	Produits laitiers, déclin cognitif,.....	111
	risques de démence et de maladie d'Alzheimer .....	111
3.2.1	Contexte et questions de recherche .....	111
3.2.2	Résultats complémentaires et discussion .....	141
3.2.3	Conclusion .....	147
3.3	Produits laitiers et biomarqueurs cérébraux .....	149
3.3.1	Contexte et questions de recherche .....	149
3.3.2	Conclusion .....	173
4	Discussion et perspectives .....	174
4.1	Résumé général des résultats .....	174
4.2	Apport de ce travail à la littérature existante .....	177
4.2.1	Etat de l'art.....	177
4.2.2	Originalité de ce travail .....	183
4.2.3	Pour aller plus loin.....	184
4.2.3.1	Nos résultats face aux profils alimentaires .....	184
4.2.3.2	Nos résultats face aux recommandations nutritionnelles françaises .....	185
4.3	Perspectives de recherche .....	185
4.3.1	Perspectives sur la population d'étude et le design .....	185
4.3.2	Perspectives sur l'exposition .....	186
4.3.2.1	Ce qui est mesuré.....	186
4.3.2.2	Les outils de mesure.....	187
4.3.2.3	Les évolutions des consommations.....	187
4.3.2.4	Les mécanismes biologiques mis en jeu.....	188
4.3.3	Perspectives sur l'évènement .....	189
4.3.4	Perspectives sur la période du jeune adulte .....	189
4.3.5	Perspectives d'une approche vie entière .....	190
5	Conclusion generale .....	191
	RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....	192



# VALORISATION SCIENTIFIQUE

## Articles scientifiques et communications dans le cadre du projet de thèse

### Articles publiés :

**PELLAY H**, MARMONIER C, SAMIERI C, FEART C

Socio-Demographic Characteristics, Dietary, and Nutritional Intakes of French Elderly Community Dwellers According to Their Dairy Product Consumption: Data from the Three-City Cohort. *Nutrients*. 2020 Nov 7;12(11). DOI: 10.3390/nu12113418.

### Articles en cours de soumission :

**PELLAY H**, THOMAS A, BAILLET M, HELMER C, CATHELIN G, MARMONIER C, SAMIERI C, FEART C

Dairy products and brain structure in French older adults. *Tentative Journal : Neurology*

**PELLAY H**, THOMAS A, AURIACOMBE S, DELCOURT C, HELMER C, SAMIERI C, MARMONIER C, FEART C

Dairy products, cognitive decline and dementia risk over 15y in French older adults. *Tentative journal: Alz&Dem*

### Communications affichées :

**PELLAY H**, HELMER C, BOYER C, MARMONIER C, SAMIERI C, FEART C

Apports en macro- et micronutriments et caractéristiques sociodémographiques et cliniques des consommateurs de produits laitiers chez les personnes âgées de la cohorte Trois-Cités Bordeaux.

**Journées Francophones de la Nutrition**, Nice, 11-2018

**PELLAY H**, HELMER C, BOYER C, MARMONIER C, SAMIERI C, FEART C

Consumption of dairy products, macro- and micro-nutrients and clinical characteristics of French elderly people enrolled in the Three-City-Bordeaux cohort.

**Congrès international EGEA Nutrition et Santé, de la Science à la Pratique**, Lyon, 11-2018

**PELLAY H**, HELMER C, BOYER C, MARMONIER C, SAMIERI C, FEART C

Association entre consommation de produits laitiers et risque de démence chez les personnes âgées de la cohorte Trois-Cités-Bordeaux.

**Journées Francophones de la Nutrition**, Nice, 11-2019

**PELLAY H**, SAMIERI C, HELMER C, DARTIGUES JF, RAHI B, FEART C

Socio-demographic and dietary characteristics of french elderly community-dwellers based on dairy products consumptions: data from the Three-City-Bordeaux cohort

**European Society for Clinical Nutrition & Metabolism**, Congrès virtuel, 09-2020

## **Communications en dehors du projet de thèse**

### **Articles publiés :**

RAHI B, **PELLAY H**, CHUY V, HELMER C, SAMIERI C, FEART C

Dairy Product Intake and Long-Term Risk for Frailty among French Elderly Community Dwellers. *Nutrients*. 2021 Jun 23;13(7):2151. doi: 10.3390/nu13072151. PMID: 34201489 Free PMC article.

CARRIERE C, MICHEL G, FEART C, **PELLAY H**, ONORATO O, BARAT P, THIBAUT H

Relationships between emotional disorders, personality dimensions, and binge eating disorder in French obese adolescents. *Arch Pediatr*. 2019 Apr;26(3):138-144. doi: 10.1016/j.arcped.2019.02.008. Epub 2019 Mar 18. PMID: 30898314

BENSALEM J, DUDONNÉ S, ETCHAMENDY N, **PELLAY H**, AMADIEU C, GAUDOUT D, DUBREUIL S, PARADIS ME, POMERLEAU S, CAPURON L, HUDON C, LAYÉ S, DESJARDINS Y, PALLET V

Polyphenols From Grape and Blueberry Improve Episodic Memory in Healthy Elderly with Lower Level of Memory Performance: A Bicentric Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2019 Jun 18;74(7):996-1007. doi: 10.1093/gerona/gly166. PMID: 30032176

### **Communications orales et affichées :**

**PELLAY H**, SAMIERI C, HELMER C, DARTIGUES JF, RAHI B, FEART C

Fréquence de consommation de produits laitiers, apport en calcium et risque de fragilité (10 ans) chez les personnes âgées de la cohorte Trois-Cités-Bordeaux

**Congrès Fragilité du Sujet Agé**, Paris, 04-2019

**PELLAY H**, SAMIERI C, HELMER C, DARTIGUES JF, RAHI B, FEART C

Frequency of consumption of dairy products and the 10-year risk of frailty among the older community-dwellers from the Three-City-Bordeaux cohort.

**Congrès International de la recherche translationnelle en nutrition humaine**, Clermont-Ferrand, 06-2019

## Partage scientifique

Participation à un comité éditorial d'analyse critique d'articles scientifiques dans le domaine de la démence, au profit des cliniciens. Biblio Démence. Bordeaux (France).

# MISSIONS D'ENSEIGNEMENT

## Année scolaire 2021-2022

- Tuteur (DU Méthodes statistiques en santé) - ISPED - Université de Bordeaux, France
- Enseignant TD régression linéaire (L3 Psychologie) - Université de Bordeaux, France
- Enseignant TD introduction statistiques (L1 Psychologie) - Université de Bordeaux, France
- Tuteur 3 étudiants (M1 Santé Publique EAD) - ISPED - Université de Bordeaux, France

## Année scolaire 2020-2021

- Tuteur (DU Méthodes statistiques en santé) - ISPED - Université de Bordeaux, France
- Tuteur 3 étudiants (M1 Santé Publique EAD) - ISPED - Université de Bordeaux, France

## Année scolaire 2019-2020

- Enseignant TD régression linéaire (L3 Psychologie) - Université de Bordeaux, France
- Enseignant TD introduction statistiques (L1 Psychologie) - Université de Bordeaux, France
- Tuteur 3 étudiants (M1 Santé Publique EAD) - ISPED - Université de Bordeaux, France

## Année scolaire 2018-2019

- Tuteur UE STG101 : Projets tutorés (M1 Santé Publique EAD) - ISPED - Université de Bordeaux, France
- Tuteur 2 étudiants (M1 Santé Publique EAD) - ISPED - Université de Bordeaux, France

# LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Aperçu des composantes alimentaires incluses dans les régimes de type méditerranéen, DASH et MIND. ....	30
Tableau 2. Aperçu des nutriments d'intérêt issus du régime de type méditerranéen, du DASH et du MIND. ....	30
Tableau 3. Composition nutritionnelle moyenne du lait, des produits laitiers frais et du fromage moyens et recommandations nutritionnelles. ....	36
Tableau 4. Etudes épidémiologiques évaluant l'association entre la consommation de produits laitiers et les performances cognitives, classées par ordre décroissant d'année de publication (recherche bibliographique de 2009 à 2018). ....	45
Tableau 5. Etudes épidémiologiques évaluant l'association entre la consommation de produits laitiers et le risque de démence et/ou de maladie d'Alzheimer, classées par ordre décroissant d'année de publication (recherche bibliographique de 2009 à 2018). ....	49
Tableau 6. Etudes épidémiologiques évaluant l'association entre la consommation de produits laitiers et les biomarqueurs du vieillissement cérébral à l'IRM, classées par ordre décroissant d'année de publication (recherche bibliographique de 2009 à 2018). ....	51
Tableau 7. Produits laitiers consommés et identifiés dans le rappel des 24h administré au premier suivi (T2) dans l'étude Trois-Cités Bordeaux. ....	66
Tableau 8. Résumé des caractéristiques sociodémographiques et des apports nutritionnels selon la fréquence de consommation quotidienne de produits laitiers chez les sujets âgés de l'étude des Trois-Cités Bordeaux, 2001-2002 (n= 1 584). ....	99
Tableau 9. Caractéristiques socio-démographiques et de mode de vie, selon la quantité quotidienne consommée de produits laitiers chez les sujets âgés de l'étude des Trois-Cités Bordeaux, 2001-2002 (n= 1 584). ....	101
Tableau 10. Apport énergétique et apports en macro et micronutriments selon la quantité quotidienne consommée de produits laitiers chez les participants âgés de l'étude des Trois-Cités Bordeaux, 2001-2002 (n= 1 584). ....	103
Tableau 11. Fréquences de consommation moyennes des groupes alimentaires selon la quantité quotidienne consommée de produits laitiers chez les participants âgés de l'étude des Trois-Cités Bordeaux, 2001-2002 (n= 1 584). ....	104
Tableau 12. Caractéristiques cliniques selon la fréquence de consommation quotidienne de produits laitiers chez les participants âgés de l'étude des Trois-Cités Bordeaux, 2001-2002 (n= 1 584). ....	107
Tableau 13. Caractéristiques cliniques selon la quantité quotidienne consommée de produits laitiers chez les participants âgés de l'étude des Trois-Cités Bordeaux, 1999-2000 (n= 1 584). ....	108
Tableau 14. Part des acides gras C15:0 et C17:0 sur les acides gras totaux, selon les fréquences de consommation de produits laitiers, étude des Trois-Cités Bordeaux, 1999-2000 (n=261). ....	142
Tableau 15. Part des acides gras C15:0 et C17:0 sur les acides gras totaux, selon le sexe, étude des Trois-Cités Bordeaux, 1999-2000 (n=261). ....	143
Tableau 16. Evolution des performances cognitives selon la teneur des acides gras sanguins C15:0 et C17:0, au cours de 17 ans de suivi, selon le sexe, étude des Trois-Cités Bordeaux, 1999-2018 (n=261). ....	144
Tableau 17. Associations entre la teneur des acides gras sanguins C15:0 et C17:0, et l'incidence de la démence toutes causes et de la maladie d'Alzheimer après 17 ans de suivi, selon le sexe, étude des Trois-Cités Bordeaux, 1999-2018 (n=261). ....	146
Tableau 18. Etudes épidémiologiques évaluant l'association entre la consommation de produits laitiers et les performances cognitives, classées par ordre décroissant d'année de publication (recherche bibliographique de 2019 à 2022). ....	180

Tableau 19. Etudes épidémiologiques évaluant l'association entre la consommation de produits laitiers et les biomarqueurs du vieillissement cérébral à l'IRM, classées par ordre décroissant d'année de publication (recherche bibliographique de 2019 à 2022) .....	182
--	-----



# LISTE DES FIGURES

Figure 1. Interconnexions fonctionnelles entre les marqueurs cellulaires du vieillissement physiologique lié à l'âge. ....	2
Figure 2. Prévalence mondiale de la maladie d'Alzheimer et des autres démences, standardisée sur l'âge et stratifiée par sexe, en 2016. ....	4
Figure 3. Prédiction de l'évolution du nombre de personnes atteintes de démence dans le monde entre 2013 et 2050, dans les pays à revenus faibles ou intermédiaires par rapport aux pays à revenus élevés.....	5
Figure 4. Trajectoire clinique de la maladie d'Alzheimer. ....	11
Figure 5. Structure physiologique du cerveau et des neurones a) d'un cerveau sain et b) d'un cerveau atteint de maladie d'Alzheimer. ....	12
Figure 6. Modèle hypothétique de l'évolution des biomarqueurs de la cascade pathologique dans la maladie d'Alzheimer. ....	14
Figure 7. Aperçu schématique des gènes associés à la maladie d'Alzheimer. ....	19
Figure 8. Part attribuable aux facteurs de risque modifiables de démence en l'état actuel des connaissances.....	20
Figure 9. Mécanismes cérébraux possibles pour la prévention de la démence. ....	21
Figure 10. Résumé des études relatives aux effets des profils alimentaires sur les fonctions cognitives. ....	26
Figure 11. Définitions lait et produits laitiers. Réglementation européenne de 2007. ....	32
Figure 12. Définition yaourt. ....	33
Figure 13. Définitions fromage blanc et petit-suisse.....	34
Figure 14. Définition fromage. ....	34
Figure 15. Schéma du recueil des données mises à profit dans le cadre de cette thèse dans la cohorte des Trois-Cités, Bordeaux, 1999-2018.....	62
Figure 16. Processus de codage des données de produits laitiers issues du fréquentiel alimentaire dispensé au premier suivi (T2) dans l'étude Trois-Cités Bordeaux. ....	64
Figure 17. Définition d'une portion de produits laitiers et catégorisation des consommateurs des données issues du rappel des 24h et dispensé au premier suivi (T2) dans l'étude Trois-Cités Bordeaux. ....	67
Figure 18. Tests cognitifs administrés dans l'étude Trois-Cités Bordeaux et utilisés dans la thèse. ....	70
Figure 19. Schéma de parcellisation du cortex cérébral selon l'atlas de Destrieux <i>et al.</i> (302).....	73

## LISTE DES ANNEXES

Annexe 1. Critères diagnostiques de la démence de type Alzheimer du DSM-IV-TR (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition, Text Revision), American Psychiatric Association, 2000 (4). .....	216
Annexe 2. Critères diagnostiques de la démence de type Alzheimer du DSM-V (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition), American Psychiatric Association, 2013 (70)..	217
Annexe 3. Critères diagnostiques de la maladie d'Alzheimer, NINCDS-ADRDA (National Institute for the Neurological and Communication Disorders and Stroke - Alzheimer's Disease and Related Diseases Association), McKhann <i>et al.</i> , 1984 (77).....	218
Annexe 4. Potentiels mécanismes cérébraux en jeu dans la stratégie de prévention de la démence, Livingston <i>et al.</i> , 2017 (48). .....	219

# LISTE DES ACRONYMES ET ABREVIATIONS

3C	Cohorte Trois-Cités
A $\beta$	Amyloïde-bêta
ADN	Acide DésoxyriboNucléique
ADL	<i>Activities of Daily Living</i>
AET	Apport Energétique Total
AGMI	Acide Gras Mono-Insaturé
AGPI	Acide Gras Poly-Insaturé
AGS	Acide Gras Saturé
APOE $\epsilon$ 4	Allèle $\epsilon$ 4 du gène de l'apolipoprotéine E
APP	<i>Amyloid Precursor Protein</i>
AVC	Accidents Vasculaires Cérébraux
BVRT	<i>Benton Visual Retention Test</i>
CES-D	<i>Center for Epidemiologic Studies-Depression scale</i>
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
DASH	<i>Dietary Approches to Stop Hypertension</i>
DHA	Acide docosapentaénoïque (22:5 n-3)
DSM	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>
EPA	Acide eicosapentaénoïque (20:5 n-3)
ER	Equivalent Rétinol
ET	Ecart-type
FCSRT	<i>Free and Cued Selective Reminding Test</i>
FFQ	<i>Food Frequency Questionnaire</i>
HAS	Haute Autorité de Santé
IADL	<i>Instrumental Activities of Daily Living</i>
IMC	Indice de Masse Corporelle
INCIA	Institut de Neurosciences Cognitives et Intégratives d'Aquitaine
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
IC	Intervalle de Confiance
IST	<i>Isaacs Set Test</i>
MCI	<i>Mild Cognitive Impairment</i>

MIND	<i>Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay</i>
MMSE	<i>Mini Mental State Examination</i>
NIA-AA	<i>National Institute of Aging – Alzheimer Association</i>
NINCDS-ADRDA	<i>Neurological and Communication Disorders and Stroke - Alzheimer's Disease and Related Diseases Association</i>
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PIB	Produit Intérieur Brut mondial
PL	Produit Laitier
PNNS	Programme National Nutrition Santé
PSEN1 - PSEN2	Gènes codant pour les présénilines 1 ou 2
RR	Rapport de Risque
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine

# AVANT-PROPOS

L'évolution des conditions de vie et les progrès de la médecine qui ne cessent de croître depuis les siècles derniers, ont induit notamment un recul des maladies infectieuses entraînant une transition démographique ayant elle-même engendré un vieillissement global de la population. Depuis, nous faisons face à l'émergence de maladies chroniques et dégénératives parmi lesquelles les pathologies du vieillissement cérébral et notamment, parmi les plus préoccupantes, la démence et son étiologie principale, la maladie d'Alzheimer comptant pour 50 à 70% des cas (1).

En 2020, il était estimé qu'à travers le monde, la part de personnes âgées de plus de 65 ans était de 9,3%, soit plus de 720 millions d'individus et les projections tendanciennes suggèrent un accroissement fulgurant pour les décennies à venir avec près d'une personne sur six qui aura plus de 65 ans à l'horizon 2050 (2). En parallèle, 50 millions de personnes dans le monde, soit environ 5% des personnes âgées de plus de 60 ans, seraient affectées par la démence, et si nous suivons la dynamique actuelle, sans modifications majeures des stratégies préventives ou thérapeutiques, ce chiffre serait amené à tripler d'ici 2050 pour atteindre 152 millions (3).

Par opposition au processus du vieillissement normal et inéluctable, autrement appelé sénescence, la démence est qualifiée de syndrome clinique pathologique. Elle se définit par un ensemble de symptômes neuropsychologiques caractérisé par un déclin significatif et progressif des fonctions cognitives. Face à ce phénomène est observée une dégradation de l'autonomie dans les activités de la vie quotidienne (4) qui représente une cause majeure de dépendance lourde des sujets âgés (5).

Ainsi, dans une situation où l'Homme sera amené à vivre de plus en plus à un âge avancé, du fait de l'accroissement considérable de l'incidence de pathologies liées au vieillissement cognitif comme la démence, de son impact sociétal avec un coût économique global estimé à 1 000 milliards de dollars en 2018 (5), des prémices de la mise sur le marché américain d'un premier traitement contre la maladie d'Alzheimer en attente de confirmation de résultats (6), il semble urgent de trouver des leviers d'action qui pourraient retarder le déclin cognitif et le risque de démence, du plus jeune âge jusqu'aux âges avancés, et ce, dans un contexte de pathologie multifactorielle où se combinent des prédispositions génétiques et des facteurs de risque environnementaux, interagissant probablement tout au long de la vie.

Parmi les facteurs environnementaux potentiellement modifiables, l'alimentation, que ce soit au moment de la constitution de la réserve cognitive à l'enfance ou à l'adolescence, ou à des âges plus avancés où le risque de démence augmente considérablement, pourrait être un facteur de prévention capital.

L'effet de la consommation de poisson ou de fruits et légumes sur le risque de démence ou de maladie d'Alzheimer (7–10) a été largement étudié. Parmi les autres groupes d'aliments, le rôle des produits laitiers dans ces maladies liées à l'âge a fait l'objet de quelques études épidémiologiques. Les résultats de ces études sont très hétérogènes.

D'après de nombreuses équipes de recherche, des régimes alimentaires sains étaient associés à de meilleures performances cognitives et à un effet protecteur sur la démence (11). C'est le cas du régime méditerranéen où les produits laitiers dans leur ensemble sont à limiter (12,13), ou du récent régime MIND (*Mediterranean-DASH (Dietary Approches to Stop Hypertension) Intervention for Neurodegenerative Delay*) où la consommation de fromage ne doit pas dépasser plus d'une fois par semaine (14,15).

Pourtant, les produits laitiers sont sources de plusieurs nutriments comme les protéines, le calcium, les vitamines du groupe B, le zinc ou la vitamine D (principalement dans les produits qui en sont enrichis) qui pourraient être bénéfiques aux fonctions cognitives (16–18) et également sources d'acides gras saturés dont les consommations élevées semblent être associées à un déclin cognitif plus marqué (19,20).

Plusieurs études épidémiologiques antérieures avaient déjà suggéré l'importance d'une consommation de produits laitiers sur la santé (21) et notamment dans la diminution du risque d'hypertension artérielle (22), de diabète (23–26), de syndrome métabolique (28), de maladies cardiovasculaires (29–31), toutes ces pathologies considérées comme des facteurs de risque de démence.

Dans ce contexte, l'objectif général de ce travail de recherche en épidémiologie était d'étudier la relation entre la consommation de produits laitiers et le vieillissement cognitif en s'intéressant à l'exposition aux produits laitiers dans son ensemble puis en distinguant ses sous-types (lait, produits laitiers frais et fromage) et en abordant la cognition à travers plusieurs de ses composantes neurobiologiques.

Dans une première partie de ce manuscrit, seront présentés les mécanismes cellulaires et cérébraux du vieillissement cérébral puis l'épidémiologie, le tableau clinique et les facteurs de risque de la démence. Se posera la question de la relation entre la nutrition et la cognition en focalisant le discours sur l'effet des produits laitiers sur le vieillissement cérébral pathologique, en résumant les études disponibles au moment où débutait ce travail de thèse (fin 2018).

Dans une deuxième partie, les données de la cohorte Trois-Cités sur lesquelles s'appuie ce travail, et la méthodologie employée pour répondre aux objectifs de la thèse, seront expliquées en détail.

La troisième partie sera le moment d'exposer les résultats obtenus avec dans un premier temps une description approfondie des consommateurs de produits laitiers (Article 1. Pellay *et al.* *Nutrients*, 2020 et résultats additionnels), dans un deuxième temps la relation entre produits laitiers (totaux et sous-types) et déclin cognitif et risque de démence et de maladie d'Alzheimer (Article 2. Pellay *et al.* soumis aux co-auteurs en décembre 2021, et résultats additionnels) et dans un dernier temps, la relation entre produits laitiers totaux et sous-types et marqueurs d'imagerie cérébrale liée au vieillissement pathologique (Article 3. Pellay *et al.* soumis aux co-auteurs en janvier 2022).

Enfin la quatrième et dernière partie de ce travail portera sur une discussion générale de l'ensemble des résultats obtenus durant la thèse et se conclura par des perspectives de recherche à venir.

# 1 ETAT DES CONNAISSANCES

## 1.1 Vieillissement cérébral et démence

### 1.1.1 Vieillissement cérébral

Le vieillissement cérébral lié à l'âge est un phénomène physiologique caractérisé par des mécanismes cellulaires et cérébraux.

#### 1.1.1.1 Mécanismes cellulaires

Au niveau cellulaire, la perte d'intégrité physiologique liée au vieillissement cérébral se caractérise par neuf signes distinctifs pouvant être regroupés en trois catégories (Figure 1) :

- les marqueurs primaires qui représentent la cause principale des dommages cellulaires et qui s'accumulent progressivement dans le temps :
  - une instabilité génomique,
  - un raccourcissement des télomères,
  - des altérations épigénétiques (méthylation de l'Acide DésoxyriboNucléique (ADN), modification des histones, etc.)
  - une diminution de la protéostase (production et dégradation des protéines fonctionnelles) ;
- les marqueurs antagonistes qui représentent les réponses compensatoires ou antagonistes aux dommages cellulaires. Dans un premier temps, ces réponses atténuent les dommages, mais à terme, si elles sont chroniques ou exacerbées, elles deviennent elles-mêmes délétères :
  - une dérégulation du métabolisme des nutriments,
  - un dysfonctionnement des mitochondries,
  - une sénescence cellulaire ;
- les marqueurs intégratifs qui sont les responsables du déclin fonctionnel associé au vieillissement et qui apparaissent lorsque les dommages cumulés causés par les marqueurs primaires et antagonistes ne peuvent pas être compensés par les mécanismes homéostatiques des tissus :
  - un épuisement des cellules souches,
  - une dégradation de la communication intercellulaire (32).



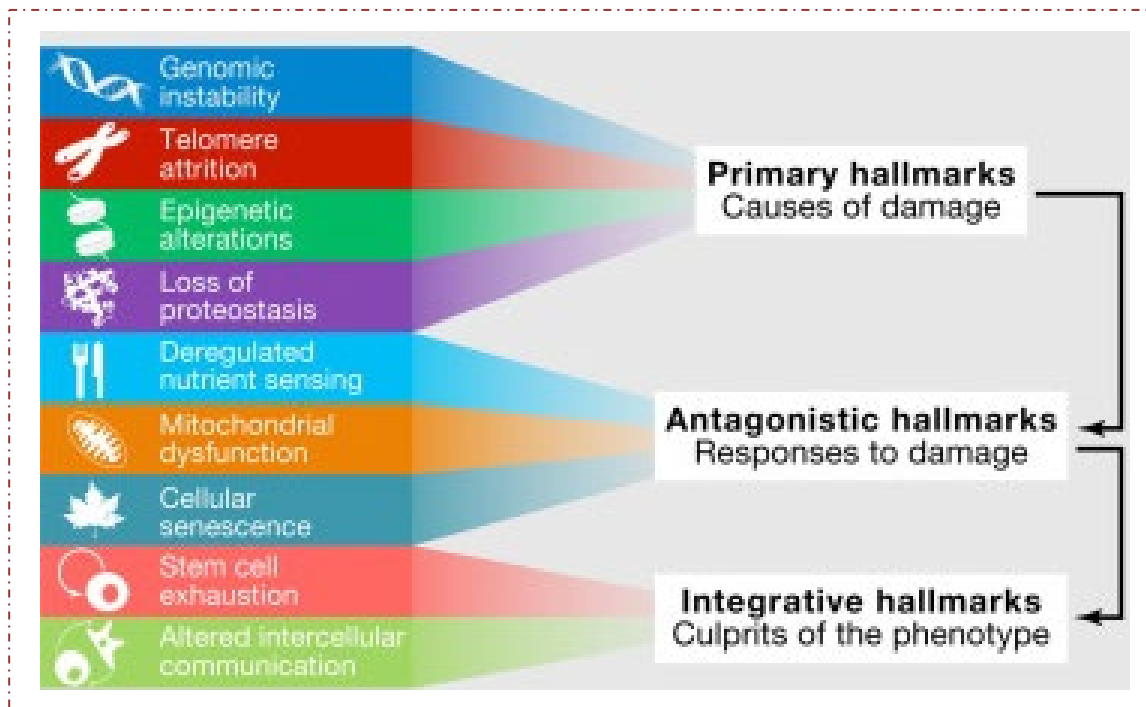


Figure 1. Interconnexions fonctionnelles entre les marqueurs cellulaires du vieillissement physiologique lié à l'âge.

Issu de López-Otín *et al.*, Cell, 2013 (32).

### 1.1.1.2 Mécanismes cérébraux

Des altérations cérébrales sont également mises en jeu dans le processus de vieillissement. Ainsi la structure cérébrale est altérée progressivement avec :

- une réduction du volume cérébral,
- une diminution de l'intégrité de la substance blanche,
- la dégradation des connexions entre les neurones,
- l'apparition de lésions vasculaires,
- l'accumulation de protéines Amyloïde-bêta (A $\beta$ ) et Tau (caractéristiques de la maladie d'Alzheimer) (33–35).

Ces altérations cérébrales liées à l'âge se développent progressivement, tout au long de la vie, et peuvent débuter précocement dès la période jeune adulte chez les individus qui sont alors identifiés à risque (36–38). Ainsi, la survenue de ces altérations cérébrales peut se manifester chez certains individus par une diminution des capacités cognitives et par l'apparition de pathologies neurodégénératives comme la démence.

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

La neuro-imagerie réunit un ensemble de techniques d'imagerie médicale permettant d'observer la structure et le fonctionnement cérébral. In vivo, l'étude et la connaissance des modifications morphologiques physiologiques liées à l'âge décelées grâce à l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) sont primordiales pour éviter la confusion avec des lésions pathologiques à l'origine des démences.

L'IRM est une technique d'imagerie avancée non invasive pour le patient, qui cartographie la structure et le fonctionnement du cerveau grâce à :

- des séquences 3 dimensions qui permettent l'étude des volumes de matière grise et de l'épaisseur corticale, autrement dit de la macrostructure, et des lésions ;
- des séquences de diffusion qui permettent l'étude de la connectivité structurelle (intégrité des faisceaux de substance blanche altérée dans le cadre du vieillissement normal et du vieillissement pathologique), autrement dit de la microstructure ;
- des séquences fonctionnelles qui permettent l'étude de la connectivité fonctionnelle (les connexions d'ordre physiologiques entre les régions cérébrales) et de l'activité cérébrale.

Les altérations structurelles, lésionnelles et fonctionnelles du cerveau représentent des biomarqueurs (caractéristiques objectivement mesurables liées à un processus biologique normal ou pathologique) précoces voire prédicteurs du déclin cognitif et du développement de la démence. En effet, avant le développement des premiers symptômes cliniques, des altérations cérébrales apparaissent des dizaines d'années auparavant et l'étude du cerveau par la neuro-imagerie offre la possibilité d'identifier des marqueurs cérébraux prédicteurs de l'évolution de la pathologie. Leur identification permet au monde de la recherche de les utiliser comme événements d'intérêt précoces sur les mécanismes d'action des facteurs de risque des syndromes démentiels, dans les études épidémiologiques (39–41).

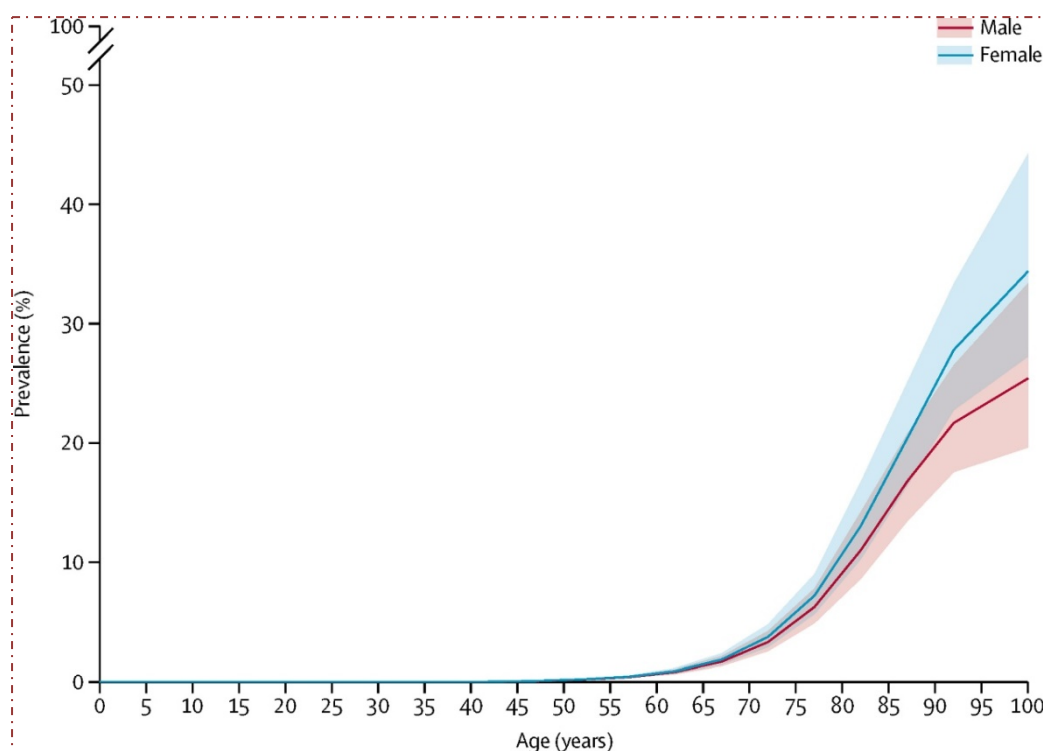
## 1.1.2 Démence

### 1.1.2.1 Epidémiologie

#### 1.1.2.1.1 Prévalence et incidence

En 2019, la prévalence mondiale de la démence était estimée à 50 millions de personnes, soit environ 5% des personnes âgées de plus de 60 ans (3) et l'incidence à 10 millions de nouveaux cas diagnostiqués chaque année à travers le monde, soit un cas toutes les 3 secondes (3). En France, 1,2 million de personnes seraient atteintes de démence, avec une incidence de 225 000 nouveaux cas par an (42–44).

La prévalence de la démence augmente avec l'âge, doublant en moyenne tous les 5 ans après 65 ans (45,46). Par ailleurs, les femmes comptent pour 2/3 des cas (Figure 2). Cette différence observée entre les sexes s'accroît d'autant plus avec l'âge.



**Figure 2. Prévalence mondiale de la maladie d'Alzheimer et des autres démences, standardisée sur l'âge et stratifiée par sexe, en 2016.**

Issu de Nichols *et al.* du groupe « Global Burden Dementia 2016 », *Lancet Neurology*, 2019 (45).

Prévalences et intervalles de confiance à 95% exprimées en pourcentage de la population à risque.

### 1.1.2.1.2 Tendances évolutives

D'après le Rapport Mondial des Nations Unies sur le Vieillissement de la Population, face à l'augmentation de la population mondiale et du vieillissement démographique, on estime que la part de personnes âgées de plus de 65 ans pourrait passer de 9,3% de la population mondiale en 2020 à 16,0% en 2050 (2). Sans évolution concrète des stratégies préventives ou thérapeutiques, les projections tendanciennes énoncées par le Rapport Mondial Alzheimer de 2019, prévoient d'ici 2050 un triplement de la prévalence de la démence à travers le monde pour atteindre 152 millions de personnes (3). Ces tendances s'appuient sur un taux d'incidence stable à environ 17/1000 personnes-années tel qu'estimé au niveau mondial aujourd'hui. Des disparités commencent malgré tout à s'observer à l'échelle du globe. En effet, l'augmentation attendue reposerait principalement sur les pays à revenus faibles ou intermédiaires (Figure 3) qui subissent actuellement une évolution démographique et un vieillissement de la population accélérés, couplé à l'augmentation de la prévalence de certains facteurs de risque de la démence (comme l'hypertension, le diabète, le tabagisme) (3,47,48). Alors que l'augmentation des taux de prévalence subsiste en Chine ou au Japon (49,50), de récentes études ont révélé une tendance à la baisse de ces taux de prévalence et des taux d'incidence de la démence au cours des dernières décennies, aux Etats-Unis comme en Europe (51–55). Ceci s'expliquerait par l'évolution de la prise en charge des facteurs de risque, l'augmentation du niveau d'études et la meilleure hygiène de vie (51), suggérant l'importance fondamentale des stratégies de prévention.

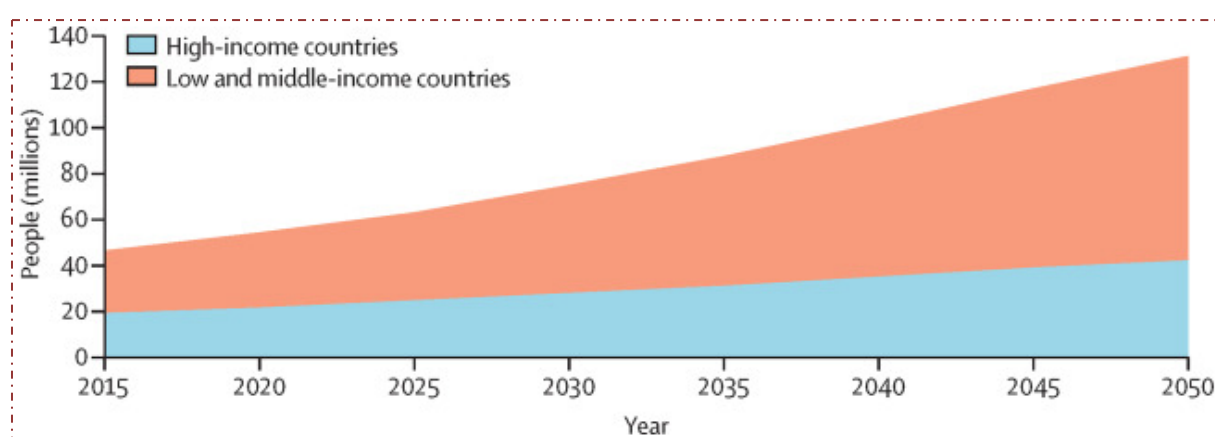


Figure 3. Prédiction de l'évolution du nombre de personnes atteintes de démence dans le monde entre 2013 et 2050, dans les pays à revenus faibles ou intermédiaires par rapport aux pays à revenus élevés.

Issu de Livingston *et al.*, Lancet, 2017 (48).

### 1.1.2.1.3 Impact sociétal

De nombreuses conséquences au niveau sociétal peuvent être énumérées, la démence ayant un impact pour l'individu qui en est atteint, pour son entourage mais aussi pour la société.

#### 1.1.2.1.3.1 Individu

A l'échelle de l'individu, selon l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé), en 2019, la démence était considérée comme la septième cause de décès au niveau mondial, et la deuxième dans les pays à revenu élevé, après la maladie cardiaque ischémique (56). En dehors du nombre d'années de vie perdues par décès prématuré, un autre aspect de l'impact sociétal est le nombre d'années de vie passées en incapacité. A travers le monde, la démence et les troubles cognitifs représentent la principale cause de dépendance chez les personnes âgées, (57), du fait de la perte progressive d'autonomie dans les activités de la vie quotidienne, nécessitant une institutionnalisation des patients aux stades sévères de la maladie.

#### 1.1.2.1.3.2 Entourage

Les personnes qui constituent l'entourage de la personne touchée autrement appelées les aidants, sont amenées à s'investir pour la gestion du quotidien et peuvent également être sollicitées d'un point de vue financier. Alors, leurs risques de dépression, d'anxiété, de mortalité en sont augmentés (58–60).

#### 1.1.2.1.3.3 Société

A l'échelle de la société, le coût économique global de la démence était estimé à 1 000 milliards de dollars en 2018, représentant plus de 1% du Produit Intérieur Brut mondial (PIB) et atteindrait le double d'ici 2030 (5).

Ce coût englobe :

- les coûts médicaux directs : les traitements, les soins hospitaliers ( $\approx$ 20% du coût global),
- les coûts sociaux directs : les employés et soins professionnels à domicile, les résidences et institutions pour personnes âgées ( $\approx$ 40% du coût global),
- les soins informels : non payés, prodigués par les aidants non professionnels ( $\approx$ 40% du coût global) (57).

#### 1.1.2.1.4 Priorité de santé publique

Alors que l'impact sociétal et économique est déjà considérable, les projections d'accroissement de prévalence prévues au cours des prochaines décennies, font de la démence un véritable enjeu de santé publique.

A ce jour, à l'échelle mondiale, l'OMS a proposé en 2017 un plan d'action intitulé « *Global action plan on the public health response to dementia 2017-2025* ». Les objectifs en sont les suivants :

- faire de la démence une priorité de santé publique,
- mieux informer et sensibiliser à la démence,
- réduire les risques de démence,
- diagnostiquer, traiter et prendre en charge la démence,
- soutenir les aidants,
- mettre en place un système d'information,
- promouvoir la recherche et l'innovation (61).

En France, quatre « Plan Alzheimer » (2001-2005 (62), 2004-2007 (63), 2008-2012 (64)) ou « Plan maladies neurodégénératives » (2014-2019) (65) (qui correspond au Plan Alzheimer élargi à la maladie de Parkinson, la sclérose en plaques, ainsi qu'à l'ensemble des maladies neurodégénératives) ont été mis en place successivement par le gouvernement, avec pour 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, le développement de la recherche. Depuis, plusieurs plans ou stratégies ont été mis en place par le ministère des solidarités et de la santé actuel : « feuille de route des maladies neurodégénératives 2021-2022 » (66) ; « Priorité Prévention : rester en bonne santé tout au long de sa vie 2018-2022 » (67) ; « Agir pour les aidants – stratégie nationale de mobilisation et de soutien 2020-2022 » (68) ; « stratégie nationale « Vieillir en bonne santé – une stratégie globale pour prévenir la perte d'autonomie 2020-2022 » (69) ; tout ceci dans le but prévenir les facteurs de risque de la démence et de faire face au défi que représente sa prise en charge pour notre société.

## 1.1.2.2 Tableau clinique

### 1.1.2.2.1 Démence

#### 1.1.2.2.1.1 Diagnostic clinique

Au moment de l'étude épidémiologique des Trois-Cités (3C), sur laquelle est basée ce travail de thèse, le diagnostic clinique reposait sur les critères issus du *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition, Text Revision* (DSM-IV-TR) publiés en 2000 (4) (Annexe 1), et associait :

- une altération de la mémoire (et notamment de la mémoire antérograde (c'est-à-dire la difficulté à assimiler des informations nouvelles) puis, selon la sévérité de la maladie, sur la mémoire rétrograde (impact sur la mémoire ancienne)) ;
- une altération d'au moins une des quatre fonctions cognitives suivantes :
  - l'aphasie qui correspond à une perte des capacités de compréhension ou d'expression,
  - l'agnosie qui correspond à un trouble dans la reconnaissance d'objets ou de visages,
  - l'apraxie qui correspond à l'incapacité à coordonner volontairement ses mouvements malgré des fonctions motrices intactes,
  - ou les fonctions exécutives qui correspondent aux capacités d'adaptation à une situation nouvelle (ces fonctions qui font appel aux habiletés de logique, de stratégie, à la planification de tâches et aux aptitudes de raisonnement) ;
- des altérations cognitives qui devaient représenter un déclin significatif par rapport aux fonctions antérieures ;
- une dégradation significative de l'autonomie dans les activités de la vie quotidienne, sociales ou professionnelles.

En 2013, la cinquième version du DSM a proposé trois modifications majeures de ces critères (70) (Annexe 2):

- 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'altération de la mémoire qui n'est plus essentielle pour porter le diagnostic : les critères diagnostics sont désormais élargis à un déclin significatif dans un ou plusieurs des cinq domaines cognitifs suivants :
  - l'attention complexe,
  - les fonctions exécutives,
  - l'apprentissage et la mémoire,

- le langage,
  - la fonction visio-motrice et la cognition sociale
- avec une dégradation significative de l'autonomie dans les activités de la vie quotidienne ;
- l'identification de personnes à risque de démence, chez lesquelles sont reconnus des « troubles neurocognitifs légers » caractérisés pour des altérations cognitives modérées sans interférence avec l'indépendance dans les activités de la vie quotidienne et pour lesquelles des interventions de prévention pourraient permettre de retarder ou d'éviter la survenue de troubles neurocognitifs majeurs. Cet état intermédiaire entre statut cognitif normal et trouble neurocognitif majeur s'approche du concept largement utilisé dans la littérature de « *Mild Cognitive Impairment* » (MCI) défini par Petersen *et al.* (71).

#### 1.1.2.2.1.2 Etiologies principales de la démence

La démence est un syndrome global décrivant un ensemble de symptômes neuropsychologiques dont les causes sont multiples. La détermination de son étiologie repose sur un diagnostic probabiliste, visant à déduire la forme la plus probable de démence et s'appuie sur divers outils diagnostics : neuropsychologie, biologie, neuro-imagerie. Classiquement, deux types de démence sont identifiés :

- les démences neurodégénératives, causées par la détérioration progressive des neurones :
  - maladie d'Alzheimer, première cause de démence et qui représente environ 50 à 75% des cas,
  - démence à corps de Lewy (<5%),
  - démence fronto-temporale (5 à 10%) ;
- les démences non neurodégénératives, survenant principalement à la suite de lésions cérébrales vasculaires (20 à 30%) (1).

La démence mixte survient également fréquemment, elle combine des lésions de type Alzheimer à des lésions cérébrales vasculaires. Plus rarement, sont retrouvées des démences dues à d'autres affections telles que le traumatisme crânien, le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH), la maladie de Parkinson ou la maladie de Huntington.

#### 1.1.2.2.1.3 Difficultés dans les diagnostics

A ce jour, il est estimé que 75% des personnes atteintes de démence dans le monde ne seraient pas diagnostiquées, avec des disparités selon les régions du monde. Le taux de diagnostic de la démence dans les pays à revenu faible ou intermédiaire est estimé à moins de 10 % (72) lorsqu'en France, seule une personne sur deux serait diagnostiquée, avec un délai moyen d'environ 2 ans entre l'apparition des premiers signes cliniques et l'établissement du diagnostic de démence (73).



Par ailleurs les estimations de fréquence des différentes étiologies sont à prendre avec précaution car le diagnostic étiologique est difficile à établir sur la seule base des manifestations cliniques très hétérogènes dans la démence. A cet effet, Beach *et al.* soulève dans son étude que près de 15 à 20% des diagnostics de maladie d'Alzheimer n'étaient pas confirmés par l'examen histopathologique des tissus cérébraux réalisé à l'autopsie et près de 40% des individus diagnostiqués déments non-Alzheimer présentaient finalement des lésions cérébrales caractéristiques de la maladie d'Alzheimer (73).

### 1.1.2.2 Etiologie principale de la démence : la maladie d'Alzheimer

#### 1.1.2.2.1 Diagnostic clinique

Il existe deux formes de la maladie d'Alzheimer :

- la forme héréditaire, dite familiale ou à transmission autosomique dominante, qui représenterait environ 5.5% des cas de maladie d'Alzheimer et surviendrait précocement, avant 65 ans (74). Elle est causée par des mutations sur le gène de la *Amyloid Precursor Protein* (APP), et sur les gènes codant les présénilines 1 (PSEN1) ou 2 (PSEN2) (75,76) ;
- la forme sporadique très majoritaire et d'apparition tardive, après 65 ans. Elle est causée par un déséquilibre entre processus pathologiques et mécanismes de compensation induits par l'interaction de facteurs génétiques et environnementaux tout au long de la vie.

En l'absence d'une pathologie autre pouvant expliquer les troubles cognitifs, notamment d'une pathologie de type vasculaire qui s'identifierait par IRM, la démence de type Alzheimer est diagnostiquée et définie comme « probable », « possible » ou « certaine » grâce aux critères publiés en 1984 par le *National Institute for the Neurological and Communication Disorders and Stroke - Alzheimer's Disease and Related Diseases Association* (NINCDS-ADRDA) (77) (Annexe 3). En dehors des formes héréditaires d'origine génétique, le diagnostic de certitude n'est possible qu'après analyse anatomopathologique post-mortem du cerveau et identification de la présence de plaques amyloïdes associées à des dégénérescences neurofibrillaires et à une atrophie cérébrale.

Avec l'évolution des connaissances, ces critères rédigés maintenant il y a plusieurs dizaines d'années, ont été révisés en 2011 par le *National Institute of Aging and Alzheimer Association* (NIA-AA) (39), pour une considération de la maladie d'Alzheimer comme un long continuum où le syndrome clinique de démence se développerait de façon progressive et insidieuse dans le cerveau, des dizaines d'années avant les premiers signes cliniques (78–80) et selon trois stades de progression (Figure 4) :

- la phase préclinique précoce asymptomatique, qui correspond au stade où la pathologie est présente dans le cerveau sans qu'aucun symptôme cognitif ne se manifeste (décrite uniquement dans le cadre de la recherche). Elle coïncide à l'hypothèse de la cascade amyloïde proposée par Jack *et al.* (79,80) (voir partie 1.1.2.2.2.3) ;
- la phase prodromale symptomatique ou MCI, qui est caractérisée par des troubles cognitifs sans retentissement sur les activités de la vie quotidienne ;
- la phase de démence clinique de type Alzheimer, qui décrit le stade avancé de la maladie, où les troubles cognitifs sont suffisamment sévères pour impacter les activités de la vie quotidienne. Le diagnostic clinique de cette phase finale repose principalement sur les critères du NINCDS-ADRDA décrits plus haut (maladie d'Alzheimer « probable », « possible » ou « certaine ») mais intègre également l'existence de manifestations non amnésiques de la pathologie centrées sur un trouble du langage ou une altération des capacités visuo-spatiales et exécutives, traduisant une large hétérogénéité de la maladie.

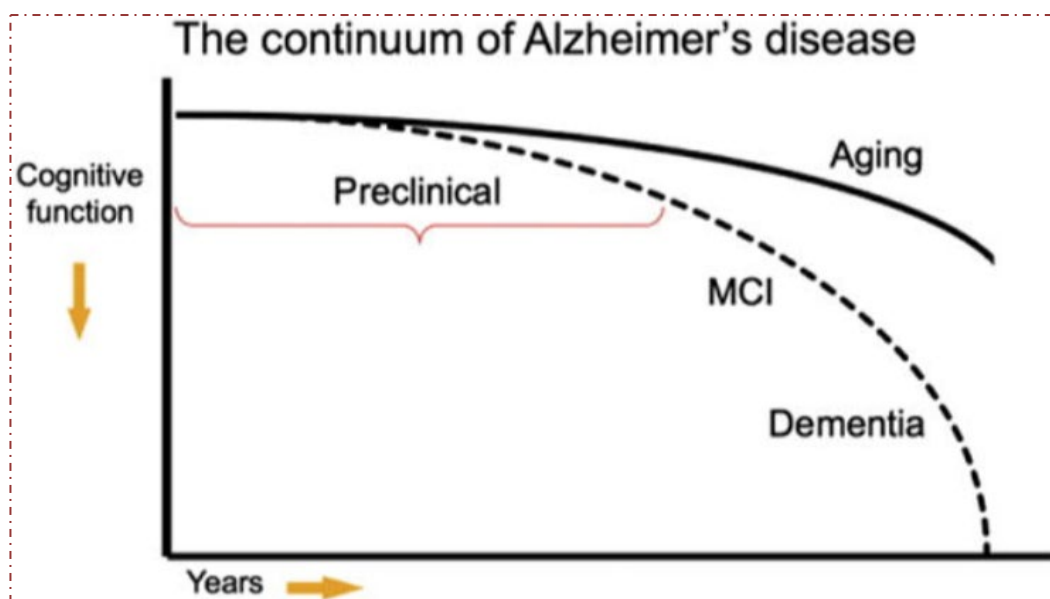


Figure 4. Trajectoire clinique de la maladie d'Alzheimer.

Issu de Sperling *et al.*, *Alzheimer's & Dementia*, 2011 (81).

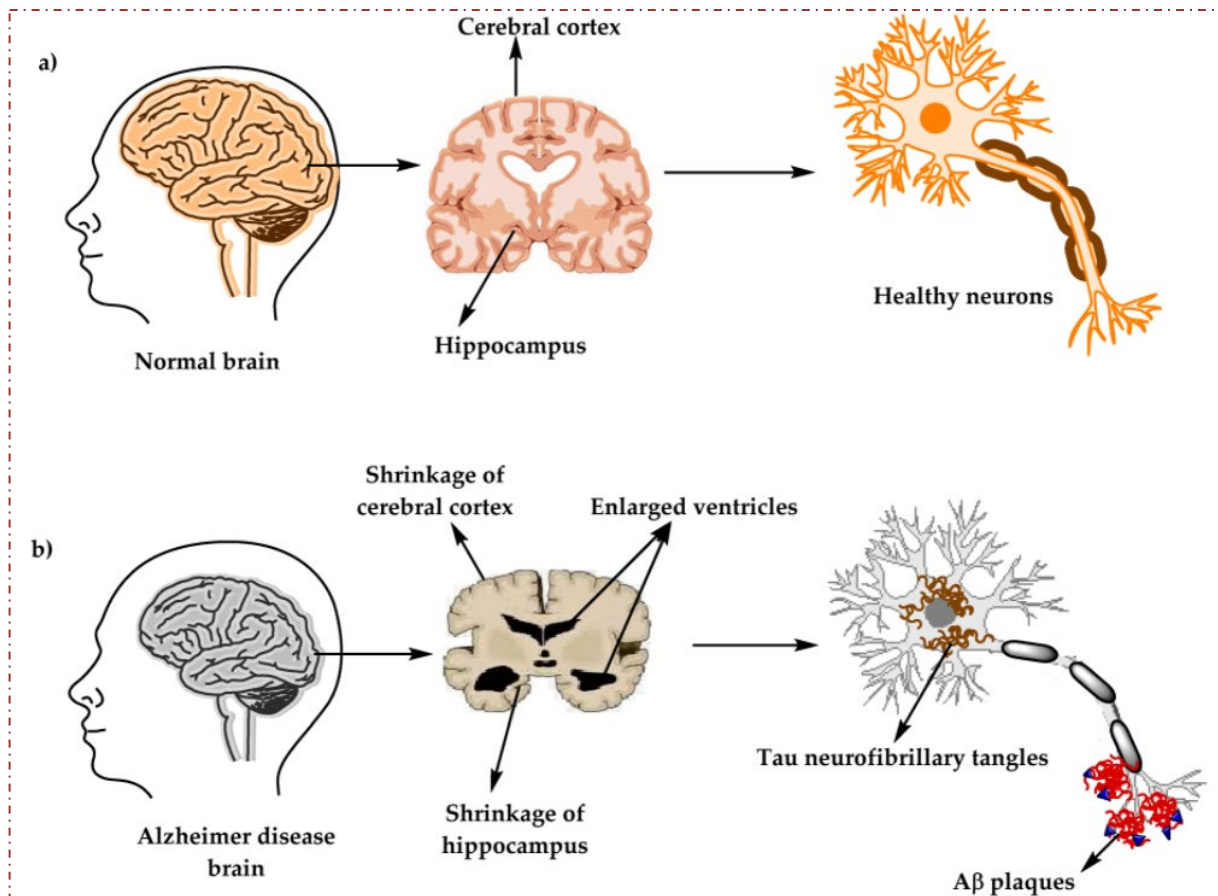
Cette révision des critères NINCDS-ADRDA de 1984 (77) par le NIA-AA de 2011 (39), propose enfin une évolution majeure avec le recours aux biomarqueurs de la maladie comme aide au diagnostic (à l'IRM ou dans le liquide cébrospinal par ponction lombaire). Les avancées de la recherche sur le plan technique avec le développement de l'analyse des données de neuro-imagerie, permet ainsi de visualiser les lésions A $\beta$  et Tau, l'atrophie cérébrale ou l'amincissement cortical, par exemple.

Aujourd'hui destinée à la recherche, l'utilisation des biomarqueurs avance la perspective d'un diagnostic sur la base d'une définition plus biologique, plus fiable et plus précoce de la maladie. La

restriction au monde de la recherche pourrait être prochainement levée, puisque la prescription du traitement Adulhelm®, commercialisé cette année 2021, requiert la confirmation du diagnostic par un biomarqueur (voir partie 1.1.2.3).

#### 1.1.2.2.2.2 Altérations et lésions caractéristiques

C'est en 1906 que la maladie d'Alzheimer a été décrite pour la première fois par le Docteur Alois Alzheimer. Des altérations de la structure cérébrale et des lésions neuronales (aux niveaux intra et extracellulaires) ont été identifiées comme marqueur de la maladie d'Alzheimer (Figure 5).



**Figure 5. Structure physiologique du cerveau et des neurones a) d'un cerveau sain et b) d'un cerveau atteint de maladie d'Alzheimer.**

Issu de Breijyeh and Karaman, *Molecules*, 2020 (82).

##### 1.1.2.2.2.2.1 Altérations de la structure cérébrale

Au cours du vieillissement normal, les capacités de neurogenèse (l'ensemble du processus de formation d'un neurone fonctionnel du système nerveux à partir d'une cellule souche neurale) sont réduites, les corps neuronaux et la densité dendritique sont diminués, ce qui entraîne une diminution des volumes de matières blanche et grise totales ainsi que de l'épaisseur du cortex cérébral. La localisation de cette perte de volume et de ces amincissements est diffuse et non spécifique.

Dans la maladie d'Alzheimer, la perte de volume de matière grise est accélérée et se localise dans un premier temps au niveau du lobe temporal médian qui inclue l'hippocampe, l'amygdale (régions sous-corticales) et le parahippocampe (région corticale) (83,84) ; toutes ces régions qui sont impliquées dans les processus de mémoire. L'atrophie du lobe temporal médian et/ou de ses régions représente un marqueur précoce de la maladie d'Alzheimer et la localisation spécifique permet ainsi de distinguer un vieillissement physiologique d'un vieillissement pathologique (85,86). L'atrophie cérébrale est par ailleurs associée à un élargissement des ventricules. En effet, la réduction des volumes de matières blanche et grise est compensée par une augmentation du volume de liquide cébrospinal dans les ventricules. Le volume intracrânien total, qui est la somme des matières blanche et grise totales et du liquide cébrospinal reste ainsi globalement stable dans le temps grâce à ces compensations de volumes (87).

Dans la maladie d'Alzheimer, une perte de matière grise est également observée dans certaines régions du cortex cérébral. Dickerson *et al.* a ainsi défini dix régions cérébrales vulnérables dont l'amincissement est un marqueur de la maladie d'Alzheimer associé à la gravité de ses symptômes (88). Ces dix régions incluent : le pôle temporal, le parahippocampe, le gyrus temporal inférieur, le lobe pariétal supérieur, le complexe précunéus /cortex cingulaire postérieur, le gyrus frontal supérieur et moyen, le sillon frontal inférieur, les gyri angulaire et supramarginal (moyenne sur les 2 hémisphères).

#### 1.1.2.2.2.2 Lésions neuronales

##### 1.1.2.2.2.2.1 Dégénérescences neurofibrillaires

Les dégénérescences/enchevêtrements neurofibrillaires sont issues de l'accumulation intracellulaire de protéines Tau anormalement hyperphosphorylées à l'intérieur du même neurone depuis le cortex entorhinal et l'hippocampe jusqu'à l'amygdale et les aires corticales (temporale frontale et pariétale) (89). Dans le contexte Alzheimer, l'hyperphosphorylation correspond à la fixation sur la protéine Tau de groupe phosphate jusqu'à 3 ou 4 fois plus élevée que la normale. Les protéines Tau phosphorylées dissociées des microtubules induisent des agrégations de filaments au sein des neurones provoquant ainsi dans un premier temps l'altération des fonctions axonales et de la communication entre les neurones et à terme, la mort neuronale.

##### 1.1.2.2.2.2.2 Plaques amyloïdes

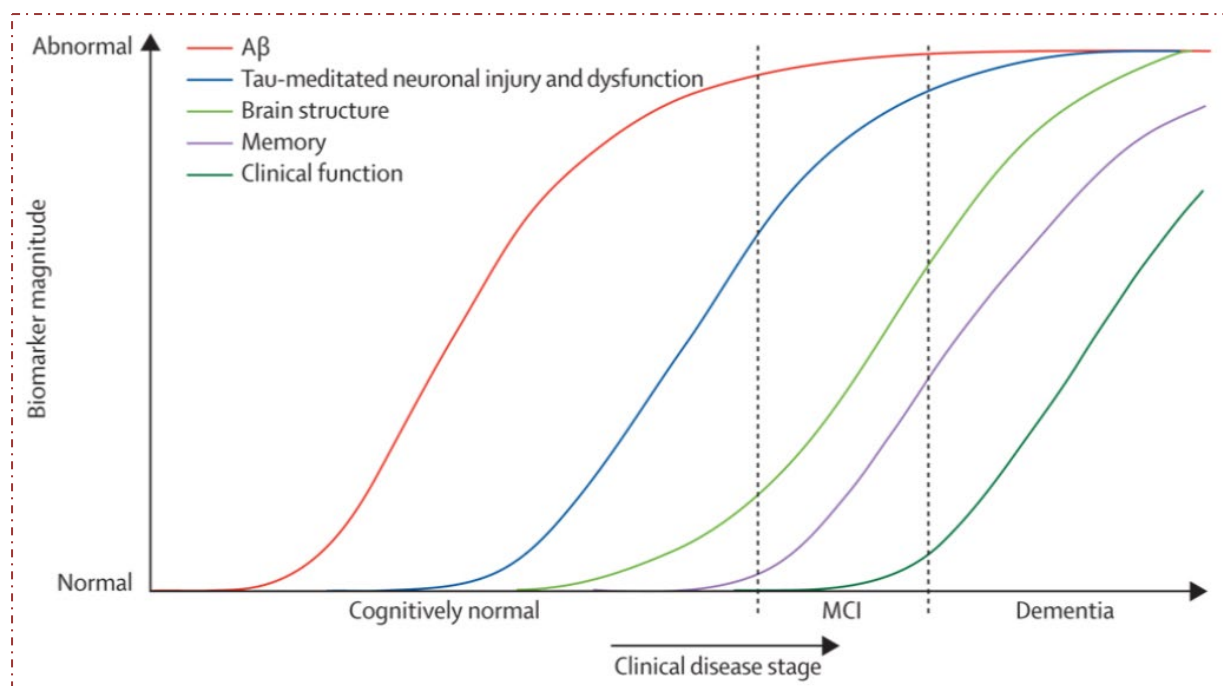
Les plaques amyloïdes, autrement appelées plaques séniles, dérivent de l'accumulation extracellulaire anormale de peptides A $\beta$  qui s'auto-agrègent sous forme de dépôts (appelés communément plaque amyloïde) entre les neurones depuis les aires temporales jusqu'aux aires néocorticales et à l'hippocampe (89). Ce phénomène résulterait d'un déséquilibre entre une clairance insuffisante (90), particulièrement dans les formes sporadiques, et une production excessive du peptide A $\beta$ . Dans un

premier temps diffus, ces dépôts vont ensuite se propager induisant une neuro-toxicité, un dysfonctionnement des connexions entre les neurones et une réaction inflammatoire pouvant nuire à la structure cérébrale.

#### 1.1.2.2.2.3 Séquence temporelle des altérations observées

L'hypothèse la plus fréquemment utilisée pour expliquer et décrire l'étiologie de la maladie est celle de la cascade amyloïde de Jack *et al.* (Figure 6). Celle-ci suggère :

- au stade 1, une agrégation anormale de dépôts A $\beta$  ;
- au stade 2, une accumulation de plaques A $\beta$  qui conduirait à l'agrégation de protéines Tau en dégénérescences neurofibrillaire, favorisant la mort neuronale et la perte synaptique (neurodégénérescence) et conduisant à l'atrophie cérébrale notamment hippocampique ;
- au stade 3, la présence des biomarqueurs cités aux stades 1 et 2 se traduisant finalement par le développement de troubles cognitifs et fonctionnels.



**Figure 6. Modèle hypothétique de l'évolution des biomarqueurs de la cascade pathologique dans la maladie d'Alzheimer.**

Issu de Jack *et al.*, *Lancet Neurology*, 2010 (79).

Après une première parution de leur hypothèse en 2010, les auteurs ont pris en considération les revues et corrections de la communauté scientifique pour en améliorer le schéma en 2013 (80). A ce jour, ce modèle est seulement hypothétique et encore débattu (91). Les principales controverses sont le fait que ce modèle causal ait été décrit pour la forme héréditaire de la maladie d'Alzheimer issue de la mutation sur les gènes PSEN1, PSEN2 et Tau, affectant le métabolisme du peptide A $\beta$ , mais que sa pertinence dans le cadre de la maladie d'Alzheimer sporadique n'est pas avérée. Par ailleurs les

dégénérescences neurofibrillaires précèdent généralement la formation des plaques A $\beta$  (92,93). De plus, la remise en cause de cette hypothèse tient également au fait qu'il y aurait une corrélation limitée entre la présence de dépôts A $\beta$  et la neurodégénérescence ou les signes cliniques de la pathologie.

Enfin, d'autres hypothèses qui n'ont pas été considérées dans ce modèle pourraient pourtant jouer un rôle déterminant dans le développement de la maladie d'Alzheimer avec parmi elles des hypothèses vasculaire (94,95), inflammatoire/immunitaire (96,97), métabolique (98–100), synaptique (101,102) et de la réserve cérébrale/cognitive (103,104). L'hypothèse linéaire de la cascade amyloïde à l'origine de la maladie d'Alzheimer est ainsi aujourd'hui à implémenter au centre d'une multitude de mécanismes contribuant à la neurodégénérescence.

L'étude de l'histoire naturelle des altérations du cerveau, de leurs interactions entre elles, et de leur séquence temporelle sont essentielles pour comprendre les mécanismes sous-jacents et identifier les facteurs de risque qui conduisent à leur développement.

### 1.1.2.3 Prise en charge et traitement pharmacologique

Jusqu'à récemment, il n'existait aucun traitement étiologique destiné à soigner ou stopper la progression de la maladie d'Alzheimer, comme les autres formes de démence. Deux types de traitements permettaient cependant d'atténuer temporairement les symptômes de la maladie en maintenant une neurotransmission normale pour les démences modérées à sévères :

- les inhibiteurs de la cholinestérase (Donepezil, Rivastigmine et Galantamine), qui empêchent la dégradation de l'acétylcholine, un neurotransmetteur impliqué dans le maintien de la mémoire, l'apprentissage et le raisonnement et dont la concentration s'amenuise chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer ;
- les antagonistes du récepteur N-méthyl-D-aspartate (Mémantine), qui réduisent les effets du glutamate, un neurotransmetteur impliqué dans les processus d'apprentissage et de mémorisation, mais dont l'excès dans le cerveau des individus souffrant de la maladie d'Alzheimer devient neurotoxique en raison d'une stimulation continue de ses récepteurs.

Ces traitements qui étaient initialement pris en charge à hauteur de 15% par la Sécurité Sociale en France, ne sont plus remboursés depuis 2018, le ministère de la santé sur les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) ayant justifié cette décision par « un intérêt médical insuffisant pour justifier leur prise en charge » (105).

Cette année, au mois de juin 2021, le régulateur américain du médicament, *Food and Drug Administration*, a autorisé la mise sur le marché du médicament Adulhelm®. Il s'agit du premier traitement contre la maladie d'Alzheimer. Il agit directement sur la cause de la pathologie en elle-même, en réduisant les plaques d'Aβ dans le cerveau par l'injection d'anticorps monoclonaux (molécule Aducanumab) dirigés contre les agrégats de cette protéine Aβ. Le traitement s'adresse aux patients dont la maladie d'Alzheimer a été diagnostiquée à un stade précoce et ayant un dépôt Aβ dans le cerveau confirmée par Tomographie à Emission de Positons ou par dosage dans le liquide cébrospinal (6). Il existe des limites à l'utilisation d'Adulhelm® comme la nécessité d'un suivi régulier avec IRM et le coût élevé du suivi comme du traitement, pouvant freiner sa prescription.

A ce jour, l'autorisation définitive de mise sur le marché est soumise à l'attente de confirmation des résultats, la mise sur le marché de ce médicament faisant controverse dans la communauté scientifique, les résultats d'essais cliniques de phase 3 à l'origine de cette commercialisation montrant une réduction de l'accumulation d'Aβ mais un manque de preuve sur le déclin cognitif. Sa commercialisation en France n'est pour l'heure pas d'actualité, cette décision appartient à l'Agence Européenne du Médicament et de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé.

## 1.2 Facteurs associés au déclin cognitif lié à l'âge et à la démence

### 1.2.1 Facteurs de risques non-modifiables

#### 1.2.1.1 Age

L'âge ou le vieillissement, représente le principal facteur de risque de toutes les formes de démence. En effet, la prévalence augmente de façon exponentielle avec l'âge puisqu'elle double environ tous les 5 ans, dès 65 ans (Figure 2) (45,46).

#### 1.2.1.2 Sexe

Les femmes seraient plus à risque de développer une démence que les hommes, avec un risque qui s'accroît avec l'âge, au-delà de 80 ans (Figure 2). Au-delà du fait que l'on pourrait attribuer ce phénomène à l'espérance de vie plus élevée chez les femmes, impliquant un potentiel biais de survie sélective, plusieurs autres hypothèses ont été émises pour expliquer ce sur-risque chez les femmes (106) :

- un dysfonctionnement hippocampique dû à une chute du taux d'œstrogènes à la ménopause (107),
- un volume intracrânien inférieur et associé à une moindre réserve cérébrale chez les femmes (108),
- l'intégrité des structures cérébrales altérée face aux troubles hypertensifs liés à la grossesse, à la ménopause, à l'éventuelle supplémentation hormonale (atrophie cérébrale, hypersignaux de la substance blanche, plaques A $\beta$ ) (109,110).

#### 1.2.1.3 Facteurs génétiques

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. L'APOE est une protéine qui, lorsqu'elle est associée avec le cholestérol, les triglycérides ou les phospholipides, forme des lipoprotéines nécessaires au transport de ces lipides (les lipides qui sont un corps gras insoluble dans le sang) vers les organes périphériques comme le cerveau.



L'APOE joue également un rôle fonctionnel en tant que ligand pour les récepteurs de lipoprotéine (111). Ce gène est situé sur le chromosome 19 et présente trois allèles, plus ou moins communs à l'échelle de la population :

- l'allèle  $\epsilon 3$  le plus courant est présent chez 50 à 90% de la population ;
- l'allèle  $\epsilon 4$  chez 5 à 35% de la population ;
- l'allèle  $\epsilon 2$  chez 1 à 5% de la population (111,112).

Ce facteur génétique non déterministe confère un risque augmenté de développer la maladie d'Alzheimer pour les porteurs de l'allèle  $\epsilon 4$ . Ainsi le risque serait trois fois plus grand si une seule copie de l'allèle  $\epsilon 4$  est présente (en combinaison avec l'un des deux autres variants  $\epsilon 2$  et  $\epsilon 3$ ), et dix fois plus grand en cas d'homozygotie  $\epsilon 4\epsilon 4$  (112). La présence de l'APOE $\epsilon 4$  est également associée à une apparition plus précoce de la maladie d'Alzheimer (113).

Quelques hypothèses des mécanismes de la neuro-toxicité de l'allèle  $\epsilon 4$  ont été avancées, bien que non élucidés. Il a été suggéré une moindre efficacité d'APOE $\epsilon 4$  dans la clairance d'A $\beta$  que les autres formes, l'association à des altérations du métabolisme lipidique prédisposant à la maladie d'Alzheimer, l'implication dans le métabolisme du glucose et de la neuro-inflammation (114,115). Quelques dizaines d'autres facteurs de susceptibilité génétique (jusqu'à 80 *Single Nucleotide Polymorphism*, certains étant possiblement associés à une moindre prévalence de la démence, d'autres à une prévalence plus forte) ont été confirmés dans des études de génome, *Genome Wide Association Studies*, renforçant le rôle de l'APP et de Tau dans la maladie d'Alzheimer, et suggérant par ailleurs l'implication dans différentes voies telles que l'activation du système immunitaire et de l'inflammation, le métabolisme du cholestérol et des lipides et de la fonction synaptique hippocampique (Figure 7) (41,96,116).

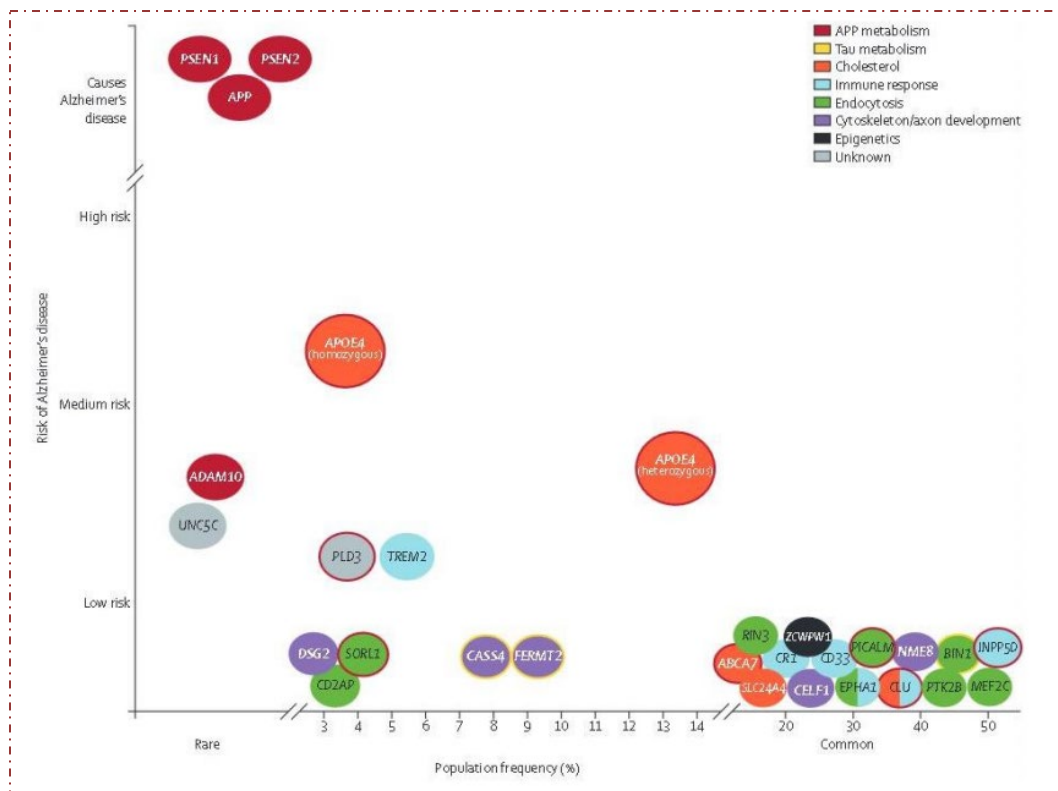


Figure 7. Aperçu schématique des gènes associés à la maladie d'Alzheimer.  
 Issu de Scheltens *et al.*, Lancet, 2016 (41).

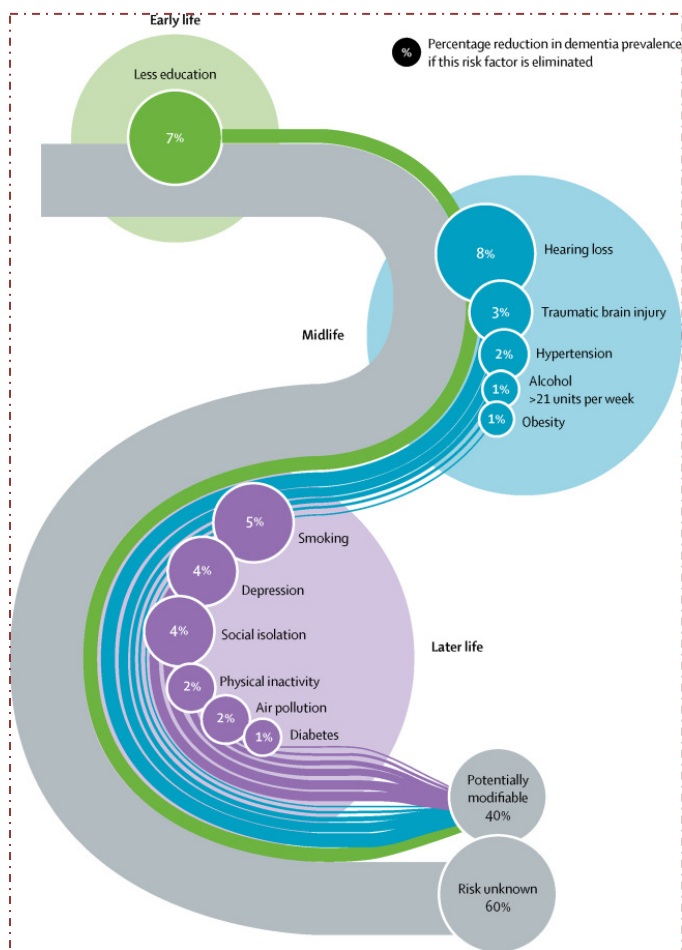
## 1.2.2 Facteurs de risques modifiables

Si l'âge, le sexe (non modifiables) ou la prédisposition génétique constituent des facteurs intrinsèques, d'autres facteurs de risque de démence représentent quant à eux des leviers d'action potentiels pour diminuer le risque. Ainsi, d'après le dernier rapport rédigé par la commission du *Lancet* sur la prévention de la démence, 40% des cas de démence à travers le monde pourraient être attribués à douze facteurs de risque modifiables (117) (Figure 8) :

- un faible niveau d'éducation,
- un trouble de l'audition,
- des traumatismes crâniens,
- une hypertension artérielle,
- une consommation excessive d'alcool,
- une obésité à l'âge adulte,
- du tabagisme,
- une dépression,
- un isolement social,

- une inactivité physique,
- la pollution de l'air,
- du diabète.

Cela signifie donc que près d'un cas de démence sur deux pourrait en théorie être retardé voire même évité par le biais de stratégies de prévention sur ces facteurs de risque survenant à différentes périodes de vie critiques.



**Figure 8. Part attribuable aux facteurs de risque modifiables de démence en l'état actuel des connaissances.**

Issu de Livingston *et al.*, Lancet, 2020 (117).

A partir des 12 facteurs identifiés précédemment, la Figure 9 issue de ce même rapport, présente deux mécanismes possibles pour la prévention de la démence :

- une réduction des dommages neuropathologiques, ET/OU,

- le maintien ou l'augmentation de la réserve cognitive (volumes cérébraux, facteurs neurotrophiques).

Nous constatons ainsi que des actions sur :

- des facteurs de risque psycho-sociaux comme le niveau d'éducation, la sphère sociale, la dépression ;
- des facteurs de risque cardio-métaboliques comme le diabète, la pression artérielle, l'obésité ;
- des facteurs de risque liés au mode de vie comme le tabagisme, la consommation d'alcool, l'activité physique ;

pourraient agir sur les dommages cérébraux et/ou sur la réserve cognitive pour prévenir la démence.

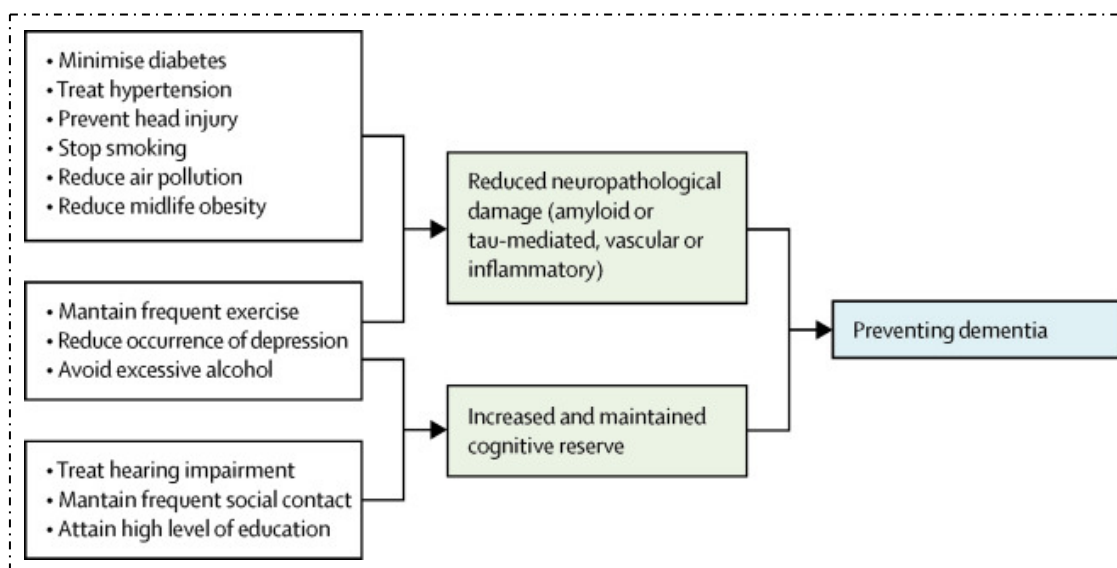


Figure 9. Mécanismes cérébraux possibles pour la prévention de la démence. Issu de Livingston *et al.*, Lancet, 2020 (117).

## 1.2.2.1 Facteurs psycho-sociaux

### 1.2.2.1.1 Niveau d'éducation

En épidémiologie, le niveau d'éducation est considéré comme l'un des facteurs les plus associés à la démence ; un faible niveau d'études étant associé à un risque doublé comparativement à un niveau plus élevé (118). Les mécanismes qui sous-tendent l'effet bénéfique d'un haut niveau d'éducation sur la santé cognitive, sont l'association à une réserve cérébrale et cognitive supérieure (constituée principalement dans les premières années de vie, jusqu'à l'âge de 20 ans) permettant aux individus de

compenser des lésions cérébrales importantes, jusqu'à un certain seuil correspondant à l'apparition des symptômes cliniques, et de maintenir des fonctions cognitives efficaces à long terme (118,119).

#### 1.2.2.1.2 Interactions sociales, activités de loisirs et stimulation cognitive

Alors que l'isolement social (le fait de vivre seul et de se sentir seul) est associé à un risque augmenté de troubles cognitifs et de démence (120–122), l'engagement dans des activités stimulantes d'un point de vue cognitif, des interactions et un environnement sociaux riches au cours de la vie, mais aussi à des âges avancés, exerceraient des effets bénéfiques sur la fonction cognitive (120,123) avec une action sur la réserve cérébrale. Plusieurs études d'intervention ont montré l'importance de la stimulation cognitive, par le biais de divers exercices, sur la fonction et la structure cérébrale des personnes âgées (124,125).

#### 1.2.2.1.3 Dépression

Une méta-analyse regroupant 23 études prospectives, a conclu à une association entre la dépression et l'augmentation du risque de démence toutes causes (Rapport de Risque (RR) : 1,9 - Intervalle de Confiance (IC) 95% 1,8 ; 2,0), de maladie d'Alzheimer (RR : 1,7 - IC 95% 1,4 ; 1,9) et de démence vasculaire (RR : 2,5 - IC 95% 1,8 ; 3,6) (126).

Les mécanismes en jeu sont par ailleurs complexes, il semble essentiel de réaliser de nouvelles études longitudinales à long suivi pour démêler la causalité de la causalité inverse, la dépression pouvant être considérée comme un facteur de risque de démence ou comme un prodrome de la démence, c'est-à-dire comme un symptôme annonçant la maladie dégénérative mais survenant avant les manifestations cliniques de la démence (127).

### 1.2.2.2 Facteurs cardio-métaboliques

#### 1.2.2.2.1 Diabète

Le diabète de type II est dû à une mauvaise utilisation de l'insuline par l'organisme, l'insuline qui est l'hormone régulatrice du maintien glucose à des valeurs normales dans le sang. Ainsi le diabète de type II se définit par une glycémie supérieure à 1,26 g/l (7,0 mmol/l) après un jeûne de 8 heures et vérifiée à 2 reprises (128).

D'après une méta-analyse regroupant plus de 2 millions d'individus dont plus de 100 000 étaient des cas de démence, les individus diabétiques de type II avaient un risque augmenté de 60% de développer une démence, par rapport aux individus non diabétiques (129).

Alors que la prévalence du diabète est pour l'heure sous-estimée puisque seule la moitié de la population mondiale serait diagnostiquée, la question de la distinction entre un diabète traité et un diabète non traité comme facteur de risque sur la santé cérébrale se pose.

Les facteurs de risque et les mécanismes à l'origine de l'association entre le diabète et l'accélération du déclin cognitif et la démence doivent être identifiés afin que des mesures de traitement adéquates puissent être développées, de nombreux médiateurs comme des mécanismes vasculaires inflammatoires, cérébraux et métaboliques, pourraient sous-tendre cette relation (130–132).

#### 1.2.2.2 Pression artérielle

L'hypertension artérielle se définit par une pression artérielle systolique  $\geq 140$  mmHg et/ou une pression artérielle diastolique  $\geq 90$  mmHg et confirmée par au minimum 2 mesures par consultation médicale avec 3 consultations successives en l'espace de 3 à 6 mois (133).

La survenue d'une hypertension en milieu de vie confère un risque accru de développer une démence à un âge avancé. Ainsi, dans une cohorte comprenant près de 1 500 individus et suivis 18 ans en moyenne, une pression artérielle systolique élevée ( $\geq 140$  mmHg au milieu de la vie ; âge moyen 55 ans) a été associée à un risque accru de développer une démence plus tard (RR : 1,6 - IC 95% 1,1 ; 2,4) ; dans cette même cohorte, le risque augmentait davantage si l'hypertension persistait à un âge avancé (RR : 2,0 - IC 95% 1,2 ; 3,1) (134).

L'étude des mécanismes biologiques associés à la relation entre l'hypertension artérielle et la démence, a fourni des indications potentielles de l'action de l'hypertension en milieu de vie sur la réduction des volumes cérébraux et sur l'augmentation des hypersignaux de la substance blanche (135).

#### 1.2.2.2.3 Obésité

L'obésité se définit par un Indice de Masse Corporelle (IMC)  $> 30$  kg/m<sup>2</sup> (136). Elle correspond à une accumulation anormale de masse grasse pondérale.

L'association entre l'obésité et la démence varierait avec l'âge. Ainsi, la littérature indique sans équivoque, un sur-risque de démence associé à une obésité en milieu de vie (137–140) avec un risque relatif estimé à 1,6 (IC 95% 1,3 ; 1,9) par rapport à un IMC normal (141,142). A contrario, à un âge plus avancé, l'obésité est associée à un risque diminué de démence tandis qu'une faible masse corporelle serait associée à son sur-risque (RR : 2,5 - IC 95% 1,2 ; 5,1) (143). Enfin, il a été rapporté que la perte de poids à l'approche du diagnostic serait la conséquence d'une démence préclinique sous-jacente, cette perte de poids s'accroissant d'autant plus à l'approche des premiers symptômes cliniques entraînant le diagnostic (144).

Le mécanisme de l'obésité se traduit par un profil cardio-métabolique défavorable (avec par exemple une inflammation chronique, une résistance à l'insuline, une hypertension artérielle, une hypercholestérolémie) qui favoriserait la neurodégénérescence.

### 1.2.2.3 Facteurs de mode de vie

#### 1.2.2.3.1 Tabagisme

Les effets du tabagisme sur la santé sont aujourd'hui bien connus du grand public et notamment leurs effets sur les Accidents Vasculaires Cérébraux (AVC), les maladies cardio-vasculaires, ou les cancers. De nombreuses études ont montré également une association délétère de la consommation de tabac sur la neurocognition, le tabagisme étant associé à un risque augmenté de déclin cognitif, de démence de type vasculaire ou Alzheimer notamment (145–148). Les résultats d'une méta-analyse indiquent ainsi que par rapport aux non-fumeurs, les fumeurs actuels ou les ex-fumeurs auraient un risque 1,7 fois plus élevé de développer une maladie d'Alzheimer (145). Toutefois, dans deux méta-analyses ayant distingué les ex-fumeurs, des fumeurs actuels, seul un risque augmenté de démence chez les fumeurs actuels par rapport aux non-fumeurs a été observé, lorsque les ex-fumeurs, eux, ne présentaient pas de sur-risque par rapport aux non-fumeurs (147,148). L'arrêt du tabac, même à un âge avancé, serait ainsi bénéfique pour la cognition : dans une cohorte de près de 50 000 hommes âgés de 60 ans et plus, l'arrêt du tabac pendant plus de 4 ans, comparé à sa poursuite, a réduit de manière substantielle le risque de démence au cours des 8 années suivantes (RR : 0,9 - IC 95% 0,7 ; 1,0) (149).

Les effets du tabagisme sur la santé cognitive pourraient être induits par une augmentation du stress oxydatif et de l'inflammation cérébrale associés à une perte de volume de matière grise (150,151).

### 1.2.2.3.2 Alcool

Il est généralement admis qu'une consommation légère à modérée d'alcool peut protéger contre la démence, tandis qu'une consommation excessive peut au contraire en augmenter le risque, la relation ne semblant ainsi pas linéaire mais parabolique inversée (courbe en forme de J) (152–154). En effet, une récente méta-analyse a rapporté qu'une consommation légère à modérée, équivalente à  $\leq 12,5$  g/j d'alcool, soit environ un verre par jour ou moins, était associée à un risque diminué de 10% de démence, tandis qu'une consommation excessive équivalente à  $\geq 38$  g/j d'alcool, soit plus de 3 verres par jour, était associée à un risque augmenté de 10% de démence, comparé à une non consommation d'alcool (154).

Il faut tout de même noter que tous les types d'alcool ne sont pas équivalents. L'effet protecteur retrouvé d'une consommation légère ou modérée serait attribuée au vin, probablement pour sa teneur riche en polyphénols antioxydants (154,155).

Les mécanismes sous-jacents aux effets de l'alcool sur la démence pourraient s'expliquer par l'effet neuroprotecteur d'une consommation légère à modérée du fait de l'amélioration des profils lipidique et inflammatoire et de la diminution des lésions cérébrales vasculaires ; et par l'effet neurotoxique d'une consommation excessive par un profil cardio-métabolique (pression artérielle, adiposité, diabète) défavorable.

### 1.2.2.3.3 Activité physique

L'existence d'un lien fort entre une activité physique pratiquée régulièrement et la santé cognitive est maintenant bien étayée par la littérature (156,157). Une étude longitudinale norvégienne, d'un suivi de 25 ans sur près de 30 000 individus âgés entre 30 et 60 ans, a rapporté qu'une pratique hebdomadaire d'activité physique modérée à intense en milieu de vie était associée à un moindre risque de démence (158). Une autre étude a mis en évidence l'existence d'une relation dose-réponse entre l'activité physique d'intensité modérée à intense, mesurée objectivement à l'aide d'accéléromètres sur 3 ans de suivi en moyenne, et la fonction cognitive. Les niveaux de pratique les plus élevés étaient associés à un risque réduit de déficience cognitive de 36% comparé aux niveaux de pratique les plus faibles, et à un meilleur maintien des fonctions exécutives au cours du temps (159).

Toutefois, les données relatives à l'activité physique étant complexes et hétérogènes d'une étude à l'autre, elles ne permettent pas de formuler des recommandations spécifiques au type, à la fréquence, à l'intensité ou à la durée de l'activité physique pour la prévention des troubles cognitifs ou de la



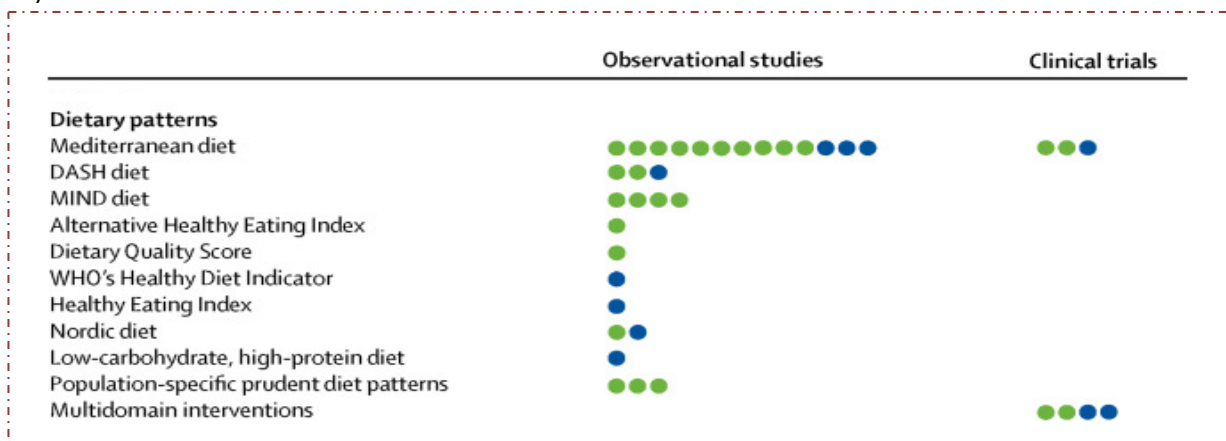
démence. En effet les pratiques évoluent avec l'âge, avec la morbidité, et dépendent des générations, du sexe, de la classe sociale et de la culture par exemple. De plus, de manière générale, les résultats observés avec ce facteur sont à interpréter avec prudence car ils peuvent être le reflet d'une causalité inverse (160). Par exemple, il se pourrait que l'activité physique soit réduite sous l'effet d'une atteinte cognitive sous-jacente et non l'inverse.

Au-delà du potentiel rôle médiateur des statuts cardio-métabolique et inflammatoire dans la relation entre l'activité physique et la santé cognitive, l'activité physique pourrait également favoriser directement les réserves cérébrale et cognitive (161,162).

### 1.2.2.4 Nutrition : approche par profils alimentaires

Alors que la commission du *Lancet* pour la prévention de la démence a inclus dans sa version révisée de 2020 (117), trois nouveaux facteurs de risque modifiables (traumatisme crânien, consommation excessive d'alcool, pollution de l'air), par rapport à la version précédente de 2017 (48), d'autres facteurs de risque (ou protecteurs) comme la nutrition pourraient être considérés.

Dans une revue de la littérature publiée en 2018 par Scarmeas *et al.* (11), une synthèse d'études d'observation et d'essais cliniques montre des associations bénéfiques entre des profils alimentaires sains tels que le régime de type méditerranéen, le DASH ou le MIND, et les fonctions cognitives (Figure 10).



**Figure 10. Résumé des études relatives aux effets des profils alimentaires sur les fonctions cognitives.**

Issu de Scarmeas *et al.*, *Lancet Neurology*, 2018 (11).

Chaque cercle représente une étude.

Les cercles verts indiquent un effet protecteur, les cercles bleus un effet neutre (non significatif).

Il faut noter que la recherche entre l'alimentation et les fonctions cognitives s'est orientée vers l'étude de profils alimentaires d'une part pour les effets bénéfiques cumulés des nombreux ingrédients qui s'y associent et y interagissent, d'autre part pour les preuves d'une association qui sont plus robustes lorsqu'il s'agit d'un profil à part entière que pour les nutriments et groupes alimentaires considérés individuellement.

#### 1.2.2.4.1 Diète méditerranéenne

Dans le rapport du *Lancet* pour la prévention de la démence de 2017 (48), bien que non sélectionnée parmi les 12 facteurs modifiables pour la prévention de la démence (117), l'adhérence à la diète méditerranéenne figurait parmi les stratégies de prévention de la démence par l'action sur la réduction de l'inflammation et des dommages cérébraux (vasculaires, neurotoxiques et le stress oxydant) (Annexe 4). Ce profil alimentaire et son effet sur la réduction du déclin cognitif et du risque de démence est par ailleurs mis en avant par l'OMS, qui intègre ce facteur protecteur dans ses récentes recommandations (2019) (163).

Le régime de type méditerranéen a été défini à l'origine par Trichopoulou *et al.* en 1995 (12) qui l'a révisé en 2003 (13) et 2005 (164) et se caractérise par :

- une consommation riche en :
  - o fruits et légumes,
  - o légumineuses et céréales,
  - o huile d'olive,
  - o poisson ;
- une consommation modérée en :
  - o alcool (surtout en vin) ;
- une consommation limitée en :
  - o viande,
  - o produits laitiers (Tableau 1).

Depuis, ce profil alimentaire défini a priori, c'est-à-dire construit à partir d'aliments d'intérêt sur la base d'hypothèses spécifiques, a été adapté au fil du temps dans les études épidémiologiques, par exemple par rapport aux données nutritionnelles disponibles ou non dans les cohortes. De même, le calcul de son score initialement basé sur des seuils fixés à la médiane de la distribution de consommation de l'échantillon d'étude pour chaque composante alimentaire, a depuis été privilégié par l'utilisation de seuils fixés a priori par des portions (à partir de recommandations par exemple), cette méthode permettant ainsi des comparaisons inter-échantillons (165).

Bien que non spécifique à la santé cérébrale, ce régime combine un ensemble d'aliments et de nutriments neuro-protecteurs (les principaux nutriments apportés par la diète méditerranéenne sont détaillés dans le Tableau 2) et représente le profil alimentaire le plus étudié dans le cadre du vieillissement cognitif. Ainsi, l'ensemble des preuves disponibles sur l'association entre ce profil alimentaire et la santé cérébrale a été récemment synthétisé dans une méta-analyse de 2019. Une forte adhérence au régime de type méditerranéen était associée à des scores cognitifs meilleurs dans 17 études longitudinales sur 25, et à un risque de maladie d'Alzheimer moindre dans 6 études longitudinales sur 8 (166).

Les effets de ce régime sur la fonction cognitive pourraient être sous-tendus par ses bénéfices sur le statut cardio-vasculaire, inflammatoire et oxydatif favorable.

Par ailleurs, en dehors de l'exploration de ces mécanismes, des études de neuro-imagerie, se focalisent de plus en plus sur la diète méditerranéenne et les marqueurs IRM du vieillissement cérébral. Ainsi, de manière générale, une meilleure adhérence à ce régime était associée à des volumes cérébraux plus importants, au niveau global ou dans des régions plus spécifiques, vulnérables, comme le lobe temporal médian ou l'épaisseur corticale dans la signature de la maladie d'Alzheimer (définie par Dickerson *et al.* (88)) (167–171).

#### 1.2.2.4.2 DASH

Le DASH est un régime qui a été développé en 1995, avec l'objectif spécifique de prévenir et participer à la thérapie de l'hypertension (172,173). Il se caractérise principalement par :

- une consommation riche en :
  - o fruits et légumes,
  - o produits laitiers pauvres en matières grasses ;
- une consommation limitée en :
  - o matières grasses et notamment en Acides Gras Saturés (AGS),
  - o cholestérol,
  - o sodium (Tableau 1).

Les qualités nutritives de ce régime sont détaillées dans le Tableau 2.

Pour deux études longitudinales sur cinq, une plus forte adhérence au régime DASH était associée à un moindre risque de troubles cognitifs (166). Une étude a par ailleurs évalué l'effet de ce régime sur le risque de survenue de la maladie d'Alzheimer. Comparés aux individus du tercile d'adhérence le plus

bas, ceux du tercile d'adhérence le plus élevé avaient un risque moindre de développer une maladie d'Alzheimer pour un suivi moyen de 4,5 ans (RR : 0,6 - IC 95% 0,4 ; 0,9) (14).

#### 1.2.2.4.3 MIND

Le MIND a été défini plus récemment, en 2015, par Morris *et al.*, et combine les effets complémentaires et prometteurs des régimes méditerranéen et DASH dans la préservation des fonctions cérébrales et pour la prévention de la maladie d'Alzheimer (14,15). Il se focalise sur les composantes alimentaires et nutritives les plus neuro-protectrices (Tableau 2) d'après les preuves apportées par la littérature (14) et se caractérise ainsi par :

- une consommation riche en :
  - légumes à feuilles vertes, autres légumes,
  - baies, noix,
  - légumineuses, céréales,
  - poisson, volaille,
  - huile d'olive ;
- une consommation modérée en :
  - vin ;
- une consommation limitée en :
  - viande rouge,
  - beurre et margarine,
  - fromage,
  - pâtisseries et sucreries,
  - aliments frits et de type « fast food » (Tableau 1).

Le MIND a été créée et décrit initialement dans la cohorte *Rush Memory and Aging Project* de Chicago pour son effet préventif contre le déclin cognitif et le développement de la maladie d'Alzheimer. Puisqu'il est récent, il a été moins étudié que le régime de type méditerranéen. Les données de la cohorte *Rush Memory and Aging Project* rapportait à l'origine une incidence de la maladie d'Alzheimer moindre dans les terciles d'adhérence moyenne et élevée du MIND, comparativement au tercile d'adhérence le plus bas (RR : 0,6 ; IC 95% 0,4-0,9 et RR : 0,5 ; IC 95% 0,3-0,8 respectivement) (14,15). Depuis, de nouvelles études ont montré des associations bénéfiques de cette approche sur la cognition (174,175), le déclin cognitif (176,177), le risque de démence (178,179).

Tableau 1. Aperçu des composantes alimentaires incluses dans les régimes de type méditerranéen, DASH et MIND.

Issu de Van Den Brink *et al.*, *Advances in Nutrition*, 2019 (166).

	Mediterranean diet (16, 17)	DASH diet (10)	MIND diet (11)	
High amounts	Olive oil	—	Olive oil	
	Fish	—	Fish	
	Breads and other forms of cereals	Grains	Whole grains	
	Fruits	Fruits	Berries	
	Vegetables	Vegetables	Green leafy vegetables	
	—	—	Other vegetables	
	Legumes	Legumes	—	
	Nuts	Nuts	Nuts	
	Beans	—	Beans	
	Seeds	Seeds	—	
	—	Low-fat dairy products	—	
	—	—	Poultry	
	Moderate amounts	Dairy products	—	—
		Poultry	Poultry	—
Alcohol		—	Alcohol/wine	
—		Fish	—	
Restricted amounts	Red meat	Red meat	Red meat and products	
	Processed meat	—	—	
	Sweets	Sweets	Pastries and sweets	
	—	Saturated fat	—	
	—	Total fat	—	
	—	Cholesterol	—	
	—	Sodium	—	
	—	—	Cheese	
	—	—	Butter/margarine	
—	—	Fast fried foods		

Tableau 2. Aperçu des nutriments d'intérêt issus du régime de type méditerranéen, du DASH et du MIND.

Nutrients	
<b>Mediterranean diet<sup>21, 25</sup></b>	High intake of folate, vitamin E, carotenoids, flavonoids and other antioxidants, dietary fibre, and monounsaturated fatty acids; balanced intake of unsaturated fatty acids; reasonably high intake of n-3 fatty acids; and low intake of saturated fatty acids
<b>DASH diet<sup>26</sup></b>	High in potassium, magnesium, calcium, fibre, and protein; low in saturated fatty acids, total lipids, cholesterol, and sodium; and high intake of folate, vitamin E, carotenoids, flavonoids, and other antioxidants
<b>MIND diet<sup>27</sup></b>	High intake of folate, vitamin E, carotenoids, flavonoids and other antioxidants, dietary fibre, and monounsaturated fatty acids, and low intake of saturated and trans fatty acids

Issu de Scarmeas *et al.*, *Lancet Neurology*, 2018 (11).

Ces différents profils alimentaires créés *a priori*, ont donné à la littérature des éléments permettant de démontrer leur intérêt dans l'étude du vieillissement pathologique. Il faudra tout de même noter que malgré la mise en évidence par diverses études transversales ou longitudinales d'associations favorables de l'adhérence à l'un de ces trois types de régimes sur la structure cérébrale (principalement la diète méditerranéenne), ou sur le déclin cognitif ou la démence, et que malgré l'abondance d'arguments biologiquement plausibles, la question de la causalité de la nutrition dans la survenue d'une démence est à ce jour encore débattue. En effet, dans les phases précliniques de la pathologie, malnutrition comme perte d'appétit sont souvent observées et s'accroissent avec l'évolution de la démence (180,181). La perte de poids serait-elle un prodrome de la démence ? La question reste ouverte aujourd'hui.

### 1.3 Place des produits laitiers ?

Si plusieurs groupes d'aliments, dont par exemple le poisson (riche en AGPI oméga-3), les fruits et légumes (sources de vitamines, d'antioxydants et de polyphénols) (8) ou leur combinaison dans des modèles alimentaires vus précédemment, ont fait l'objet d'un intérêt croissant en tant que facteurs de prévention dans ce domaine, certains groupes d'aliments ont été bien moins explorés jusqu'à présent. C'est le cas des produits laitiers dont la consommation a été moins étudiée, en tant qu'aliment isolé, ou même en tant que constituant d'un régime alimentaire sain. Ainsi, si l'on en croit les hypothèses à l'origine des profils alimentaires construits *a priori*, la consommation de produits laitiers considérés dans leur globalité ou de fromage spécifiquement devrait être évitée dans la diète méditerranéenne traditionnelle (13) et le régime MIND (14) respectivement. Dans d'autres déclinaisons plus récentes du régime méditerranéen par exemple, les PL sont à apporter modérément (182,183), ou sont étonnamment ignorés des recommandations (184,185). Le régime DASH considère quant à lui, l'apport bénéfique des produits laitiers pauvres en matière grasse (172,173).

Les produits laitiers occupent une part importante dans l'alimentation, et notamment de celle du sujet âgé. Le Programme National Nutrition Santé (PNNS) recommandait jusqu'à récemment pour cette cible, la consommation de trois à quatre produits laitiers par jour (186). Depuis, pour les personnes âgées de plus de 75 ans, la recommandation a été revue à 2 à 3 produits laitiers par jour (187). Nous pouvons également noter la singularité de la population française, avec sa consommation particulière et riche en fromage (188). Ces éléments nous encouragent à ne pas occulter ce groupe alimentaire du quotidien des personnes âgées françaises.

Pour clarifier ces discordances, des éléments de réflexion sont maintenant présentés sur le rôle éventuellement protecteur ou délétère des produits laitiers sur les performances cognitives des personnes âgées, en analysant la composition nutritionnelle de ce vaste groupe alimentaire, et en faisant un état de l'art de la relation produits laitiers-cognition (données disponibles à la date de début de thèse, soit fin 2018).

Du fait de son hétérogénéité dans la composition nutritionnelle mais aussi de la spécificité des habitudes de consommation pour chacun des sous-types de produits laitiers, nous travaillerons sur ce groupe alimentaire dans sa globalité mais aussi en le décomposant en trois sous-types :

- le lait,
- les produits laitiers frais,
- le fromage.

### 1.3.1 Définition des produits laitiers

#### 1.3.1.1 Lait et produits laitiers

Le lait, dont sont issus les produits laitiers a été défini, avec les produits laitiers au sens large, par le parlement et le conseil européen dans le « règlement (CE) « OCM unique » n°1234/2007, Annexe XII » (189) (Figure 11).

La dénomination « lait » est réservée exclusivement au produit de la sécrétion mammaire normale, obtenu par une ou plusieurs traites, sans aucune addition ni soustraction.

Toutefois, la dénomination « lait » peut être utilisée :

a) pour le lait ayant subi un traitement n'entraînant aucune modification de sa composition ou pour le lait dont on a standardisé la teneur en matière grasse ;

b) conjointement avec un ou plusieurs termes pour désigner le type, la classe qualitative, l'origine et/ou l'utilisation envisagée du lait, ou pour décrire le traitement physique auquel il a été soumis ou les modifications qu'il a subies dans sa composition, à condition que ces modifications soient limitées à l'addition et/ou à la soustraction de ses constituants naturels.

On entend par « produits laitiers » les produits dérivés exclusivement du lait, étant entendu que des substances nécessaires pour leur fabrication peuvent être ajoutées, pourvu que ces substances ne soient pas utilisées en vue de remplacer, en tout ou partie, l'un quelconque des constituants du lait.

Sont réservées uniquement aux produits laitiers les dénominations suivantes : lactosérum, crème, beurre, babeurre, butteroil, caséines, matière grasse laitière anhydre (MGLA), fromage, yaourt (ou yoghourt), kéfir, kumis, viili/fil, smetana et fil.

Figure 11. Définitions lait et produits laitiers. Réglementation européenne de 2007.

Issu de Groupe d'Etude des Marchés de Restauration Collective et de Nutrition, 2009 (190) et basé sur le règlement (CE) « OCM unique » n°1234/2007, Annexe XII (189).

### 1.3.1.2 Produits laitiers frais

Au cours de ce travail de thèse, et par rapport aux données qu'une étude épidémiologique peut fournir, nous définissons les produits laitiers frais comme un sous-type regroupant les yaourts (définis en Figure 12), les fromages blancs et les petits suisses (définis en Figure 13). Les desserts lactés sucrés, comme les crèmes desserts, les flans, les mousses, les entremets, les desserts à base de féculents ou aux œufs, ne seront pas considérés comme produits laitiers car leur apport en matière premières laitières n'est pas suffisant pour les y intégrer.

La dénomination **yaourt (ou yoghourt)** est réservée au lait fermenté obtenu, selon les usages loyaux et constants, par le développement des seules bactéries lactiques thermophiles spécifiques dites *Lactobacillus bulgaricus* et *Streptococcus thermophilus*, qui doivent êtreensemencées simultanément et se trouver vivantes dans le produit fini jusqu'à la DLC, à raison d'au moins 10 millions de bactéries par gramme rapportées à la partie lactée. De plus, la quantité d'acide lactique libre contenue dans 100 g de yaourt ne doit pas être inférieure à 0,7 g.

Un yaourt (ou yoghourt) peut se décliner avec un taux de matière grasse variable, selon celui du lait utilisé pour sa fabrication et des matières laitières ajoutées. Il peut être nature, sucré ou non, ou contenir des ingrédients autres que laitiers qui ne doivent pas représenter plus de 30% du poids final du yaourt (morceaux de fruits, miel, confiture, arômes naturels ou de synthèse autorisés). Ces ingrédients sont pasteurisés ou stérilisés avant d'être incorporés. L'addition de stabilisateurs, épaississants ou gélifiants hormis ceux provenant des préparations de fruits, est interdite.

La dénomination de vente est complétée de l'espèce ou des espèces animales si les produits utilisés ne proviennent pas de l'espèce bovine.

**Commentaires :**

*Le marché offre toute une déclinaison de produits ayant droit à l'appellation yaourt (ou yoghourt) :*

- les yaourts (ou yoghourt) nature, sucrés ou non
- les yaourts (ou yoghourt) aux fruits, les yaourts (ou yoghourt) pulpés ou aux petits morceaux de gâteaux (moins de 30 % d'éléments ajoutés),
- les yaourts (ou yoghourt) aromatisés.

*Les yaourts (ou yoghourt) peuvent être classés en 3 grandes familles de consistance :*

- le yaourt (ou yoghourt) « ferme » : les protéines forment un gel sous l'action de l'acide lactique.
- le yaourt (ou yoghourt) « brassé » : le yaourt brassé, bulgare, a une texture lisse, plus ou moins fluide.
- le yaourt (ou yoghourt) « à boire » : sa texture est liquide et mousseuse, justement pour lui permettre d'être bu aisément.

**Figure 12. Définition yaourt.**

Issu de Groupe d'Etude des Marchés de Restauration Collective et de Nutrition, 2009 (190).



La dénomination « **fromage blanc** » est réservée à un fromage non affiné qui, lorsqu'il est fermenté, a subi une fermentation principalement lactique.

Les « fromages blancs frais » ou « **fromages frais** » sont des fromages blancs fermentés qui répondent à un critère supplémentaire : ils doivent renfermer une flore vivante au moment de la vente au consommateur.

Les fromages blancs (éventuellement frais) constituent ainsi parmi les fromages une catégorie particulière qui bénéficie de plus de souplesse en termes de minimum de matière sèche. En effet, la teneur en matière sèche de ces fromages peut être abaissée jusqu'à 15 g ou 10 g pour 100 g de fromage, selon que leur teneur en MG est supérieure à 20 g ou au plus égale à 20 g pour 100 g de fromage, après complète dessiccation.

*Commentaires : Parmi les produits pouvant porter la dénomination « fromage blanc » ou « fromage frais », on distingue des produits assez différents. Concrètement, on peut distinguer, pour faciliter les achats des collectivités, deux types de fromages blancs (éventuellement frais) :*

*-les fromages dont la texture nécessite un contenant : ces produits sont ceux auxquels renvoie généralement la notion de « fromage blanc » dans le langage commun. Ils sont commercialisés en pots individuels ou en seaux, en faisselles ; ils peuvent être nature ou aromatisés, incorporant des aromates sucrés ou salés, etc. Parmi les fromages blancs frais, la réglementation définit notamment le « petit-suisse » comme un fromage frais de forme cylindrique, pesant 30 ou 60g.*

Les fromages frais blancs peuvent être préparés à partir de lait de vache, chèvre, brebis ou de leur mélange. Le lait peut être totalement ou partiellement écrémé, entier ou enrichi de crème (petit-suisse). En fromagerie, leur fabrication ne comprend que deux étapes :

- **Caillage** : à partir d'une fermentation exclusivement lactique, il consiste à faire coaguler la caséine du lait sous l'effet de l'acide lactique avec ajout d'un peu de présure dont l'effet coagulant est limité. La coagulation des fromages frais est obtenue au moyen de ferments lactiques, ajoutés dans le lait tiédi aux environs de 18°C. Le caillage ne dépasse en général pas vingt-quatre heures.

- **Egouttage** : il permet de séparer le caillé du lactosérum ou petit lait. Il peut se faire spontanément ou être accéléré en centrifugeuse. Les fromages blancs sont généralement peu égouttés.

Puis, selon sa destination, le caillé égoutté est légèrement refroidi, éventuellement additionné de crème ou d'autres ingrédients (sucre, fruits...), salé ou aromatisé. Les fromages sont alors conditionnés et stockés en chambre froide. Ils ne sont jamais affinés, ce qui fait leur caractéristique.

Figure 13. Définitions fromage blanc et petit-suisse.

Issu de Groupe d'Etude des Marchés de Restauration Collective et de Nutrition, 2009 (190).

### 1.3.1.3 Fromage

Le fromage (Figure 14) est un sous-type de produits laitiers qui rassemble de nombreuses variétés avec des procédés de fabrication très divers d'un fromage à un autre.

La dénomination « **fromage** » est réservée au produit fermenté ou non, affiné ou non, obtenu à partir des matières d'origine exclusivement laitière suivantes : lait, lait partiellement ou totalement écrémé, crème, matière grasse (MG), babeurre, utilisées seules ou en mélange et coagulées en tout ou en partie avant égouttage ou après élimination partielle de la partie aqueuse. La teneur minimale en matière sèche (MS) du produit ainsi défini doit être de 23 g pour 100 g de fromage.

Figure 14. Définition fromage.

Issu de Groupe d'Etude des Marchés de Restauration Collective et de Nutrition, 2009 (190).

### 1.3.2 Nutriments candidats des produits laitiers et fonctionnement cérébral

Il a été largement démontré que de nombreux nutriments qui constituent les produits laitiers, comme les protéines, le calcium, la vitamine D, sont nécessaires à la santé osseuse et musculaire des personnes âgées (191–194). Nous allons aborder dans ce chapitre, le rôle des nutriments dans la structure et le fonctionnement cérébral de la personne âgée. Le Tableau 3 récapitule la teneur moyenne en principaux nutriments potentiellement impliqués dans le vieillissement cérébral des trois sous-types de produits laitiers « moyens » et les recommandations nutritionnelles de chacun d’eux (195).

**Tableau 3. Composition nutritionnelle moyenne du lait, des produits laitiers frais et du fromage moyens et recommandations nutritionnelles.**

	Lait moyen, UHT		PL frais moyen, nature ou aux fruits		Fromage moyen		Références Nutritionnelles pour la Population chez la personne âgée
	/100mL	/portion	/100g	/portion	/100g	/portion	
Energie (kcal)	47	70	69	78	338	101	
<b>Macronutriments</b>							
Glucides (g)	4,8	7,2	7,5	8,4	0,6	0,2	50-60%**
Lipides (g)	1,6	2,4	2,5	2,8	27,4	8,2	30-35%**
AGS (g)	1,1	1,6	1,6	1,8	18,2	5,5	≤12 %** laurique+myristique+palmitique ≤8%**
AGMI (g)	0,4	0,6	0,6	0,7	6,4	1,9	15-20%**
AGPI (g)	0,02	0,03	0,05	0,06	0,8	0,2	LA 4%** ALA 1%** EPA 250mg/j DHA 250mg/j
Protéines (g)	3,3	4,9	3,6	4,0	21,3	6,4	15-20%** ou 1g/kg de poids /j
<b>Micronutriments</b>							
Calcium (mg)	117	175	121	136	626	188	1200 mg/j
Zinc (mg)	0,4	0,6	0,4	0,45	2,9	0,9	15 mg/j
Vitamine A							♂ : 750 µg ER/j ♀ : 650 µg ER/j
Rétinol (µg)	18,7	28,0	20,0	22,5	226	68	
Bêta-carotène (µg)	10,3	15,4	20,0	22,5	0	0	
Vit B6 (mg)	0,03	0,04	0,05	0,06	0,1	0,03	♂ : 1.7 mg/j ♀ : 1.6 mg/j
Vit B9 (µg)	8,5	12,8	20,5	25,6	34,4	10,3	330 µg/j
Vit B12 (µg)	0,4	0,6	0,2	0,22	1,4	0,4	4 µg/j
Vit C (mg)	1,3	1,9	0,3	0,34	0,06	0,02	110 µg/j
Vit D (µg)	0,3	0,4	0,5	0,6	0,3	0,1	15 µg/j (+15 à 20 min d'exposition au soleil/j)
Vit E (mg)	0,1	0,15	0,1	0,11	0,5	0,15	♂ : 10 mg/j ♀ : 9 mg/j

\*/portion moyenne : 150mL pour le lait

125g pour les yaourts et 100g pour les fromages blancs et petit-suisse

soit 112,5g en moyenne pour les PL frais

30g pour le fromage

\*\*de l'Apport Energétique Total (AET) sans alcool

Abréviations : Acides laurique (12:0), myristique (14:0) et palmitique (16:0) ; acide oléique (18:1 n-9) ; acide linoléique (LA, 18:2 n-6) ; acide α-linolénique (ALA, 18:3 n-3) ; acide eicosapentaénoïque (EPA, 20:5 n-3) ; acide docosahexaénoïque (DHA, 22 :6 n-3) ; ER : Equivalent Rétinol.

Source CIQUAL (196) + ANSES 2015 pour les acides gras (197) + ANSES 2016 pour les macronutriments (198) + ANSES 2021 pour les vitamines et minéraux (199)

### 1.3.2.1 Apport énergétique

La dénutrition protéino-énergétique s'accroît avec l'âge. Cet état de déséquilibre entre les apports et les besoins de l'organisme qui entraîne une perte de poids est très associé aux troubles cognitifs et précède souvent la survenue d'une démence chez le sujet âgé (144,200–203). Ainsi, la consommation d'un produit laitier sous forme simple, sans nécessité de préparation, constitue un grand atout de ce groupe alimentaire. Que ce soit un verre de lait de 150mL, un yaourt, fromage blanc ou petit-suisse, une portion de 30g de fromage, la consommation de ces produits tels quels ou incorporés à l'alimentation peut contribuer à atteindre le besoin énergétique total recommandé et diminuer le risque de dénutrition protéino-énergétique.

A contrario, un apport énergétique trop élevé serait délétère pour le fonctionnement cognitif (137–141), rapport à son action sur divers mécanismes : l'obésité, l'insulino-résistance, le syndrome métabolique, la dyslipidémie, le diabète, facteurs de risque de démence.

### 1.3.2.2 Macronutriments

#### 1.3.2.2.1 Glucides

Hormis le lactose qui constitue le glucide principal des produits laitiers puisqu'il y est présent naturellement, nous pouvons y retrouver d'autres glucides comme le fructose, le saccharose ou le glucose, selon la nature du produit laitier (s'il est fruité ou sucré notamment).

Tant qu'ils ne sont pas sucrés, les produits laitiers ont une charge et un index glycémiques bas (204). Ces produits ne contribuent donc pas au déséquilibre de la glycorégulation (195), qui se détériore avec le vieillissement et dont l'altération a été associée à de moins bonnes performances cognitives (205). Les aliments à faible index glycémique semblent améliorer l'attention, la mémoire et la capacité fonctionnelle, tandis que ceux riches en glucides raffinés par exemple sont associés à des difficultés de concentration et d'attention (206).

Par ailleurs, le lactose se compose de deux molécules : une de glucose et une de galactose. Le glucose est la première source d'énergie pour l'organisme puisqu'il est utilisé par l'ensemble des cellules et notamment des cellules cérébrales. Il constitue ainsi la principale source énergétique pour le cerveau et le besoin de glucose est fonction de l'intensité de l'activité cérébrale (207).

Dans la maladie d'Alzheimer, est observée une dérégulation des systèmes de neurotransmission dans l'hippocampe (101,102,208). Or le glucose est nécessaire à la synthèse de neurotransmetteurs telles la sérotonine, la noradrénaline, l'acétylcholine (207).

Dès la phase précoce de cette maladie, il existe également un hypométabolisme du glucose, marqueur de la neurodégénérescence, qui se localise aux zones les plus atteintes par la pathologie (209).

#### 1.3.2.2.2 Lipides

L'apport en lipides des produits laitiers est très variable d'un sous-type à un autre et varie également selon que l'apport en lait, dont le produit laitier est constitué, soit écrémé, demi-écrémé ou entier. Quoi qu'il en soit, les AGS représentent la principale classe de lipides avec plus de 60% de la part totale d'AG. Dans les produits laitiers, nous pouvons y répertorier les acides :

- stéarique C18:0,
- margarique C17:0 et pentadécylique C15:0 (biomarqueurs spécifiques de la matière grasse d'origine laitière pouvant être mesurés dans les globules rouges ou le tissu adipeux),
- palmitique C16:0 (le principal AGS des produits laitiers),
- myristique C14:0,
- caprique C10:0,
- caprylique C8:0,
- caproïque C6:0,
- butyrique C4:0.

Comme le rapporte les revues de la littérature de Morris *et al.*, et Solfrizzi *et al.* depuis, de nombreuses sources de données soutiennent l'hypothèse selon laquelle les AGS augmentent le risque de déclin cognitif et de démence (19,20).

Les apports en Acides Gras Mono-Insaturés (AGMI), ne sont pas négligeables dans la composition des produits laitiers, même s'ils sont deux fois moins abondants que les AGS.

Les Acides Gras Poly-Insaturés (AGPI) sont quant à eux largement sous représentés dans la matière grasse laitière. Les acides eicosapentaénoïque C20:5 n-3 (EPA) et docosahexaénoïque C22:6 n-3 (DHA) ne sont d'ailleurs pas des composants des produits laitiers. Pourtant, ces deux AG ont des propriétés neuro-protectrices mises en avant par la littérature avec une connectivité et une activité cérébrale améliorée dans le cas d'un apport plus élevé ou d'une supplémentation d'EPA ou DHA (210,211). Tout récemment, Thomas *et al.* a mis en avant une association entre un apport plasmatique élevé

d'EPA+DHA et un risque plus faible de démence, un déclin cognitif moindre et une atrophie plus lente du lobe temporal médian (212).

Dans une approche multi-nutriments réalisée par Amadiou *et al* en 2017, un profil alimentaire « délétère » qui combinait un statut sanguin plus faible en vitamine D, en caroténoïdes et en AGPI et plus élevé en AGS, était fortement associée à un sur-risque de démence. Par rapport aux individus du premier quintile du score de ce profil, les participants du quintile le plus élevé (qui adhéraient donc le plus à ce profil alimentaire « délétère ») présentaient un risque de démence environ quatre fois plus élevé (213).

Des études précliniques récentes ont identifié deux molécules générées par les produits laitiers fermentés pendant la fermentation, l'oléamide et le déhydroergostérol, associées à la réduction des réponses inflammatoires microgliales et de la neurotoxicité (214).

#### 1.3.2.2.3 Protéines

Comme évoqué dans le chapitre 1.3.2.1, les produits laitiers peuvent participer, grâce à leur apport en protéines animales, à la lutte contre le risque de dénutrition protéino-énergétique, elle-même associée au risque démence.

Les protéines du lactosérum sont une source riche en acides aminés essentiels. Ces acides aminés, rapidement absorbés par le tube digestif ont diverses fonctions bénéfiques à l'organisme. Leur concentration élevée dans le tube digestif stimule la sécrétion d'insuline par le pancréas et diminue le pic de glycémie postprandiale. Il contribue ainsi à l'insulino-résistance et permet le maintien de la masse musculaire de l'individu âgé (195).

Les protéines contenues dans le lait sont des précurseurs de peptides bioactifs obtenus par l'hydrolyse de protéines de la caséine et du lactosérum ou par la fermentation du lait. Ces peptides peuvent exercer des effets antioxydants ou avoir des effets bénéfiques sur des facteurs de risque de déclin cognitif comme l'hypertension artérielle (195).

Une réduction des antioxydants clés tels que le glutathion, un tripeptide composé de trois acides aminés, a été constatée dans les tissus cérébraux soumis à un stress oxydatif lors du vieillissement et de la neurodégénérescence. Des concentrations cérébrales de glutathion plus élevées étaient associées à une plus grande consommation de produits laitiers chez les personnes âgées. Il apparaît

ainsi que les produits laitiers peuvent constituer une bonne source de substrats pour la synthèse du glutathion dans le cerveau humain (215).

Le tryptophane est un acide aminé essentiel précurseur de la niacine, tous deux contenus dans les produits laitiers. Dans une étude longitudinale américaine, les participants qui avaient des apports plus élevés de niacine issue de l'alimentation avaient un risque significativement diminué de développer une maladie d'Alzheimer ou de voir leurs performances cognitives altérées, dans les 6 ans qui suivaient (216).

Le dipeptide tryptophane-tyrosine provenant de la digestion des produits laitiers fermentés améliorait la fonction de mémoire chez les souris adultes et confirmé chez les souris âgées (217).

### 1.3.2.3 Micronutriments

#### 1.3.2.3.1 Calcium

Les produits laitiers, quel que soit le sous-type, apportent une part conséquente de calcium à l'organisme (Tableau 3).

Concernant l'apport du calcium alimentaire à proprement parler, une étude incluant un petit nombre de personnes âgées de plus de 65 ans indiquait que plus la consommation de calcium était élevée, meilleure était la fonction cognitive (218). Par ailleurs, une étude cas-témoin montrait que les patients atteints de maladie d'Alzheimer avaient un profil alimentaire global plus défavorable comprenant un apport en calcium plus faible que des sujets sains du même âge (219). Se pose malgré tout la question de la causalité inverse dans ce type d'étude transversale, où il semble compliqué de définir si ces différences qui signent un statut nutritionnel altéré, sont la cause ou la conséquence de la maladie.

Une étude d'observation longitudinale s'intéressant à des personnes âgées de près de 75 ans et qui consommaient des suppléments de calcium-vitamine D, déclinaient moins sur le plan cognitif, en un an, que ceux n'en consommant pas (220). L'étude chez les femmes d'une supplémentation en calcium de 1g de calcium + 400 UI de vitamine D par jour sur une période pouvant aller jusqu'à 8 ans (vs une supplémentation placebo), n'a pas permis de conclure à l'intérêt de cette supplémentation sur les performances cognitives (221).

Concernant le calcium circulant, qui est le reflet de la régulation du calcium dans l'organisme, une étude très récente dont l'échantillon provient de la cohorte *Alzheimer's Disease Neuroimaging*

*Initiative*, indiquait qu'un statut calcique sérique plus élevé (même s'il ne s'agissait pas d'une hypercalcémie) pouvait augmenter le risque de maladie d'Alzheimer, et était associé à des volumes moindres du cerveau dans sa globalité, et du lobe temporal médian (222).

Cette même exposition du calcium circulant, était étudiée dans une cohorte de Rotterdam, était associée à un déclin cognitif plus rapide chez des individus de plus de 75 ans (223).

Inversement, une vaste étude américaine de la cohorte *US third National Health and Nutrition Examination Survey* n'obtenait aucune association entre la concentration de calcium ionisé dans le sérum et les performances cognitives chez des sujets adultes et âgés (224).

L'apport alimentaire en calcium n'a été étudié dans aucune de ces études. A ce niveau, il n'y a donc pas d'arguments permettant de suspecter qu'un apport en calcium élevé (et respectant les recommandations nutritionnelles) pourrait être délétère pour la santé cognitive du sujet âgé. Au contraire, une alimentation riche en calcium diminuerait l'absorption intestinale des AGS et diminuerait la cholestérolémie, facteur de risque de démence (225).

Un effet bénéfique indirect via l'effet du calcium alimentaire sur l'hypertension artérielle et les maladies cardiovasculaires peut être également espéré (21,226,227).

#### 1.3.2.3.2 Vitamines du groupe B

Les vitamines B sont un groupe constitué de huit vitamines hydrosolubles de structure et de fonctions diverses, dont les vitamines B6, B9 (folates) et B12 sont les plus étudiées pour leur rôle dans le développement et le fonctionnement cérébral. Il est avéré que l'hyperhomocystéinémie est un facteur de risque majeur des maladies cardiovasculaires, de déclin cognitif et de démence. Or, les vitamines B ont la capacité d'en diminuer le taux (195,228–232). Les mécanismes qui sous-tendent cette relation entre homocystéine et vieillissement cognitif incluent des processus vasculaires et neurotoxiques associés à une prévalence plus élevée des lésions vasculaires cérébrales (comme les hypersignaux de la substance blanche et ou les infarctus) et à des volumes cérébraux réduits, (notamment au niveau de l'hippocampe), en cas d'hyperhomocystéinémie (195,232–236).

La vitamine B9 notamment est directement impliquée dans des processus biologiques nécessaires au fonctionnement du cerveau par le maintien de la structure des membranes cellulaires, la transmission synaptique, la régulation épigénétique (237).



Dans une récente revue de la littérature incluant 21 études, 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. Cependant, elles n'étaient pas associées au déclin cognitif ou au risque de démence dans les études longitudinales (238).

#### 1.3.2.3.3 Anti-oxydants : vitamines A, C, E, zinc

Le rôle du stress oxydant dans le vieillissement cérébral est connu depuis des dizaines d'années et la consommation de certains nutriments aux propriétés anti-oxydantes pourrait contribuer à réduire ou à diminuer son impact (34,239). En effet, le cerveau vieillissant est particulièrement exposé au stress oxydant qui va altérer les cellules et l'ADN, tout en contribuant à la neurodégénérescence notamment. Les molécules issues de l'alimentation, comme les vitamines A (rétinol et bêta-carotène), C, E, les polyphénols, ou le zinc par exemple, empêchent ou ralentissent l'oxydation d'autres substances chimiques et ont un intérêt potentiel pour la prévention du vieillissement cérébral (240,241).

Les produits laitiers ne peuvent pas être considérés comme des sources alimentaires de certains des nutriments antioxydants cités ici. C'est le cas de la vitamine E et de la vitamine C qui hormis à l'état de trace pour cette dernière, ne sera retrouvée que dans les spécialités laitières aux fruits, mais qui représentera une part négligeable des références nutritionnelles conseillées de vitamine C.

En ce qui concerne la vitamine A, elle est disponible dans l'alimentation sous forme de vitamine A préformée (rétinol) et de provitamine A, transformée en vitamine A par l'organisme (dont le bêta-carotène) : 1 µg de bêta-carotène est égal à 1/12 µg d'Equivalent Rétinol (ER), et la référence nutritionnelle chez la personne âgée est de 700 µg ER/j. Les produits laitiers contribuent à couvrir ces besoins journaliers, bien que comparativement aux fruits et légumes, ils n'apportent que peu de bêta-carotène notamment. Une méta-analyse s'intéressant aux nutriments plasmatiques, indiquait un faible taux plasmatique de vitamine A chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer (242). Dans l'étude française PAQUID, aucune association entre le statut plasmatique en vitamine A chez des sujets encore indemnes de troubles cognitifs et le risque de développer ultérieurement une démence n'avait été retrouvée (243). Une étude très récente de Thomas *et al.*, publiée en 2021, indiquait que pour un niveau plasmatique de caroténoïdes totaux et du bêta-carotène plus élevé, on observait une moindre atrophie du lobe temporal médian au cours du temps (244). Comme dit plus haut, les plus forts adhérents à un profil alimentaire « délétère » qui incluait notamment un statut sanguin plus faible en caroténoïdes, avaient 4 fois plus de risque de démence que les individus les moins adhérents (213). Au niveau mécanistique, les propriétés anti-oxydantes et anti-inflammatoires du bêta-carotène couplées

à son rôle régulateur de la neurogénèse et de la plasticité cérébrale, via la vitamine A (rétinol), pourraient protéger de la mort neuronale et de la neurodégénérescence (245–247).

Pour ce qui est du zinc, les références nutritionnelles en population sont de l'ordre de 15mg/j. Les produits laitiers et notamment les fromages, font partie des sources alimentaires intéressantes pour couvrir ces besoins. Son rôle dans la démence a été envisagé depuis des décennies (248). Le cerveau est l'un des organes les plus riches en zinc où il est concentré principalement dans l'hippocampe et joue un rôle important dans la neurogénèse. Au niveau neuronal, la dérégulation de l'homéostasie du zinc jouerait un rôle majeur dans le vieillissement cérébral et les maladies neurodégénératives, favorisant l'accumulation de plaques amyloïdes (249,250).

Dans une méta analyse citée plus haut, les taux de zinc plasmatiques étaient plus faibles chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer que chez des non malades (242).

#### 1.3.2.3.4 Vitamine D

Face au problème mondial de santé publique de déficience en vitamine D (251), des autorisations d'adjonction de vitamine D3 dans le lait et les produits laitiers frais (au taux maximal de 1 µg/100 ml et 1,25 µg/100 g) ont été formulées dans l' « Arrêté du 11 octobre 2001 relatif à l'emploi de vitamine D dans le lait et les produits laitiers frais (yaourts et laits fermentés, fromages frais) de consommation courante » (252). En dehors de ces adjonctions, très variables d'un produit à un autre car non-systématiques, les produits laitiers ne contribuent que modestement aux apports alimentaires en vitamine D. Au-delà des effets reconnus de la vitamine D sur la santé osseuse (193,253), le rôle de cette vitamine dans la santé cérébrale suscite de l'intérêt et plusieurs études longitudinales ont révélé de fortes associations vitamine D - cognition (18,254–256). L'une d'entre elles, de Féart *et al.*, indiquait que les individus ayant un apport déficitaire de 25(OH)D plasmatique (<25 nmol/L) présentaient un déclin cognitif plus rapide et un risque de maladie d'Alzheimer presque triplé par rapport à ceux ayant un apport > 50 nmol/L, au cours de 12 ans de suivi (18). Une autre étude montrait qu'un apport déficitaire de 25(OH)D sérique (<25 nmol/L), par rapport à un apport ≥75 nmol/L, était associé à des troubles cognitifs importants évalués par divers tests neuropsychologiques, sur un suivi de 6 ans (255).

A nouveau, dans l'étude d'Amadiou *et al.*, ces résultats étaient confirmés par le profil sanguin, qui reflétait un statut délétère en nombreux nutriments et notamment en vitamine D, associé fortement associé à un risque de démence à long terme (213).

Ainsi, la vitamine D pourrait exercer des fonctions neuro-protectrices par le biais de mécanismes antioxydants et anti inflammatoires, dans la régulation de l'homéostasie du calcium au niveau neuronal. Des preuves irréfutables confirment le rôle bénéfique de la forme active de la vitamine D dans le développement du cerveau ainsi que dans la fonction cérébrale adulte. Le récepteur de la vitamine D et les enzymes catalytiques sont localisés dans les zones du cerveau impliquées dans la planification complexe, le traitement et la formation de nouveaux souvenirs (257).

En revanche, les résultats convaincants de ces études d'observation n'ont pas été confirmés lors d'un essai d'intervention contrôlé randomisé où une supplémentation de 1g de calcium additionné de 400 UI de vitamine D quotidienne, pendant près de 8 ans de suivi, chez plus de 2 000 femmes âgées de plus de 65 ans, ne s'accompagnait d'aucune amélioration des performances cognitives comparativement à celles ayant eu un placebo (221).

### 1.3.3 Etat de l'art : produits laitiers, déclin cognitif, démence, volumes cérébraux

L'importance d'une consommation adéquate de produits laitiers sur la santé en général au cours du vieillissement (21) a été suggérée par de nombreux travaux épidémiologiques. Notamment, la consommation de produits laitiers serait associée à la diminution du risque d'hypertension artérielle (22), de diabète (23–26), de syndrome métabolique (28), de maladies cardio-vasculaires (29–31), tous identifiés comme des facteurs de risque de démence.

Une analyse la plus exhaustive possible de la littérature existante, évaluant précisément la relation produits laitiers-cognition chez la personne âgée (performances cognitives, risque de démence et de maladie d'Alzheimer, biomarqueurs IRM) a été réalisée en début de thèse. Cette analyse a été menée à partir de la base de données Pubmed, et les articles retenus répondaient aux critères suivants :

- Publication dans les 10 dernières années (2009-2018)
- Etudes sur individus (âges : période de moitié de vie jusqu'aux âgés avancés) issus de la population générale

Il n'y avait pas de critères de sélection sur le design, ni sur l'exposition aux produits laitiers (toutes les analyses étaient retenues), ni sur les outcomes. Au total, en 2018, 14 études étaient disponibles sur cette problématique (Tableau 4, Tableau 5, Tableau 6).

Tableau 4. Etudes épidémiologiques évaluant l'association entre la consommation de produits laitiers et les performances cognitives, classées par ordre décroissant d'année de publication (recherche bibliographique de 2009 à 2018).

Etude : auteur, pays, date	Design	Population : effectif, âge	Outils de mesure de la consommation de PL	PL mesurés et traitement statistique	Critères d'évaluation et références aux tests cognitifs utilisés	Résultats principaux
Kim & Yun Corée du Sud 2018 (258)	Transversal	N=276 Age ≥50 ans	FFQ Semi-Quantitatif	<u>Lait et PL totaux</u> dont : - lait (« low-fat » et normal) - yaourt de type liquide - yaourt de type caillé - <b>boisson à base de soja</b>  <u>+ considérés individuellement</u>	MMSE (0-30) (259) - MCI : 19-24 - « normal » : 25-30	Une fréquence de consommation + haute associée à un <b>risque moindre</b> de <u>MCI</u> : - <u>lait et PL totaux</u> : RR non présenté, IC95% 0,02;0,47 Sous types : - <u>lait (« low-fat » et normal)</u> : RR 0,42 IC95% 0,18;0,98 - <u>yaourt de type liquide</u> : RR 0,26 IC95% 0,09;0,81 - <u>yaourt de type caillé</u> : RR 0,26 IC95% 0,09;0,77
Petruski-Ivleva <i>et al.</i> Etats-Unis 2017 (260)	Longitudinal 24 ans de suivis : T0, T3, T6, T9, T24	N=13 751 Age 45-64 ans	T0 + T6 : FFQ + portions définies	<u>PL totaux</u> dont : - « skim/low-fat and whole milk » - yaourt - <b>crème glacée</b> - fromage blanc - <b>beurre</b>  Quartiles statistiques  <u>Lait total</u> : « skim/low-fat and whole milk » 8-ounce glasses (=portion de 237mL) : - presque jamais - <1 - 1 - >1verre/j	T3, T9, T24 : score composite global de cognition à partir des z-scores standardisés des tests : - DWRT (261) - DSST (262) - WFT (263)	- <u>PL totaux</u> : 4 <sup>ème</sup> quartile de consommation (vs Q1) associé à une <b>baisse + importante</b> du <u>score composite</u> au cours du temps (en population générale et stratifié par ethnie (noire et blanche))  - <u>Lait total</u> : Une consommation >1 verre/j vs « presque jamais » associée à une <b>baisse + importante</b> du <u>score composite</u> au cours du temps (changements cognitifs évalués entre T3 et T24) ≠ 11%  DWRT pas d'association DSST ≠ 12% (>1 verre/j vs « presque jamais ») WFT pas d'association  - « Skim/low-fat milk » exclusivement : Une consommation >1 verre/j (vs « presque jamais ») associée à une <b>baisse + importante</b> du

						score composite au cours du temps (en population générale et stratifié par ethnie (noire et blanche))
Kesse-Guyot <i>et al.</i> France 2016 (264)	Transversal décalage exposition, évènement (13 ans)	N=3 076 Age moyen (au moment de l'évaluation cognitive) 65,5 (ET 4,6) ans	T0 : Rappel des 24h (10 en moyenne (ET 3))	PL totaux dont : - lait - yaourt - fromage blanc - <b>dessert lactés</b> - <b>crème</b> - fromage  Terciles statistiques : - faible : <191,6 g/j - modéré : 191,6-372,2g/j - fort : >327,2g/j  Portions // recommandations, consommations ( <b>sans dessert lactés et crème</b> ) : - insuffisante : <2,5 portions/j - adéquate : <55 ans et 2,5–3,5 portions/j ou ≥55 ans et 3,5–4,5 portions/j - excessive : <55 ans et >3,5 portions/j ou ≥55 ans et >4,5 portions/j  <u>+ lait considéré individuellement</u> Terciles statistiques (mL/j)	T13 : 6 tests cognitifs utilisés (dont (262,265–267)) pour définir : - mémoire de travail - mémoire verbale	- PL totaux : Chez ♀ consommation excessive vs consommation adéquate associée <b>performance moindre</b> de la <u>mémoire de travail</u> coeff -1,52 IC95% -2,93 ; -0,11  - Lait : Consommation la + forte vs la + faible associée à une <b>performance moindre</b> de la <u>mémoire verbale</u> coeff -0,99 IC95% -1,83; -0,15
Ogata <i>et al.</i> Japon 2016 (268)	Transversal	N= 78 ♂ N=278 ♀ paires de jumeaux de même sexe Age 20-74 ans Age moyen : ♂ 52,6 (ET 16,9) ans	Questionnaire sur les antécédents alimentaires, de type bref et auto-administré (BDHQ)	PL totaux dont : - « full-fat milk » et yaourt - « low-fat milk » et yaourt  Pas de distinction entre « full-fat » et « low-fat » dans les analyses	Mémoire à court terme : Wechsler Memory Scale (269)	♂ : Consommation plus forte de PL totaux associée à une <b>meilleure mémoire à court terme</b> coeff 0,38 IC95% 0,07; 0,69  ♀ : pas d'association

		♀ 45,2 (ET 15,0) ans (non déments)				
Otsuka <i>et al.</i> Japon 2014 (270) <i>(accès uniquement à l'abstract)</i>	Longitudinal	N=298 ♂ N=272 ♀ Age 60-81 ans	2 <sup>ème</sup> suivi : recueil de l'alimentation sur 3 jours	<u>accès uniquement à l'abstract</u> , pas de détail de la composition du groupe « Lait et PL totaux »  Portions centrées réduites	Inclusion, jusqu'au 7 <sup>ème</sup> et dernier suivi : MMSE (259)	♂ : pas d'association ♀ : + 1-ET (128g/j) de <u>lait et PL totaux</u> associée à un risque <b>déclin cognitif plus lent</b> au cours du suivi RR 0,80 IC95% 0,65;0,98
Crichton <i>et al.</i> Australie 2010	Transversal	N=432 ♂ N=751 ♀ Age 39-65 ans	FFQ Semi-Quantitatif	<u>PL totaux</u> dont : - lait (y compris lait aromatisé, lait ajouté aux céréales, et aux boissons chaudes et froids) - fromage (ordinaire, fromage blanc, ricotta) - yaourt <i>- crème</i> <i>- desserts lactés</i>  Teneur en MG recueillie pour tous les types de PL et catégorisation en « whole fat », « reduced fat » et « skim »  Catégorisation PL totaux sur la base d'une portion de 250g de lait : - <1portion/j - [1-2] portions/j - [2-3] portions/j - > 3 portions/j	- Perception, mémoire, fonction motrice évaluées par CFQ (271)  - Fonctionnement de la mémoire au quotidien évalué par MFQ (272)	♂ : consommation plus élevée de  - <u>PL totaux « reduced fat »</u> associée à une <b>performance moindre</b> au <u>rappel de lecture</u> coeff -0,11 p<0,05  - <u>lait « reduced fat »</u> associée à une <b>performance moindre</b> au <u>rappel de lecture</u> coeff -0,09 p<0,05  - <u>lait « whole fat »</u> associée à un <b>moindre fonctionnement social</b> coeff -0,09 p<0,05  - <u>yaourt total</u> associée à une <b>meilleure</b> qualité du <u>rappel de la mémoire</u> coeff 0,12 p<0,05  - <u>yaourt « low-fat »</u> associée à : une <b>meilleure</b> qualité du <u>rappel de la mémoire</u> coeff 0,10 p=0,03 un <b>meilleur</b> <u>fonctionnement social</u> coeff 0,09 p=0,04  ♀ : consommation plus élevée de  - <u>fromage « low-fat »</u> associée à : un <b>meilleur</b> <u>fonctionnement social</u> coeff 0,08 p=0,02

						- <u>fromage total</u> associée à : une <b>moindre</b> qualité du rappel de la mémoire coeff -0,08 p<0,05
Vercambre et al. France 2009 (273)	Transversal décalage exposition, événement (13 ans)	♀ uniquement N=4 809 Age ≥63 ans	T0 : questionnaire détaillé historique du régime alimentaire et estimation taille des portions à partir d'un livret illustré	- <u>Lait et yaourt</u> - <u>Fromage</u> - <u>Desserts lactés et crèmes glacées</u>  Catégories : - non consommateurs - consommateurs < médiane - consommateurs > médiane	T13 : Echelle DECO (0-38) (274) : déclin cognitif : <33	- <u>Lait et yaourt</u> : pas d'association - <u>Fromage</u> : pas d'association  - <u>Desserts lactés et crèmes glacées</u> : Risque de <b>déclin cognitif + élevé</b> pour les individus >médiane vs non consommateur RR 1,33 IC95% 1,07;1,65

Abréviations : BDHQ : *Brief-type self-administered Diet History Questionnaire* / CFQ : *Cognitive Failures Questionnaire* / DECO : *DEtérioration Cognitive Observée* / DSST : *Digit Symbol Substitution Test* / DWRT : *Delayed Word Recall Test* / ET : *Ecart-type* / FFQ : *Food Frequency Questionnaire* / IC : *Intervalle de Confiance* / MCI : *Mild Cognitive Impairment* / MFQ : *Memory Functioning Questionnaire* / MG : *Matières Grasses* / MMSE : *Mini-Mental State Examination* / PL : *Produits Laitiers* / RR : *Risque Relatif* / SQFFQ : *Semi-Quantitative Food Frequency Questionnaire* / WFT : *Word Fluency Test*

Tableau 5. Etudes épidémiologiques évaluant l'association entre la consommation de produits laitiers et le risque de démence et/ou de maladie d'Alzheimer, classées par ordre décroissant d'année de publication (recherche bibliographique de 2009 à 2018).

Etude : auteur, pays, date	Design	Population : effectif, âge	Outils de mesure de la consommation de PL	PL mesurés et traitement statistique	Critères d'évaluation et références aux tests cognitifs utilisés	Résultats principaux
Tomata <i>et al.</i> Japon 2016 (275)	Longitudinal 5-7 ans (en moyenne 4,9 (ET 1,5) ans)	N=14 402 Age ≥65 ans	3 modèles alimentaires étudiés à partir d'un FFQ dont « high-dairy pattern »	<u>Profil</u> riche en yaourt, fromage, <b>beurre</b> , <b>margarine</b> , <b>thé noir</b> , <b>thé</b> <b>chinois</b> , pauvre en <b>riz</b>	Démence	Pas d'association significative
Pilleron <i>et al.</i> République centre africaine et Congo 2015 (276)	Transversal	N=1 772 Age ≥65 ans	FFQ	<u>PL totaux</u> dont : - lait - yaourt - fromage  <1/jour ≥1/jour	3 tests cognitifs utilisés (ref (277–279)) puis diagnostic et catégorisation par neurologue à partir du DSM-IV (280) et des critères de Petersen (281) : - cognitivement « normal » - MCI - démence	Pas d'association significative
Ozawa <i>et al.</i> Japon 2014 (282)	Longitudinal Suivis tous les 1 à 2 ans entre 1988 et 2005	N=1 081 Age ≥60 ans (non déments)	FFQ semi quantitatif	<u>Lait et PL totaux</u>  Quartiles statistiques (g/j) :  ♀ : - <45 - 45-96 - 97-197 - >198  ♂ : - <20 - 20-75 - 76-173 - >174	Démence toutes causes Maladie d'Alzheimer (MA) Démence Vasculaire (DV)	- Ajustement sur âge et sexe : 2 <sup>ème</sup> , 3 <sup>ème</sup> , et 4 <sup>ème</sup> quartiles de consommation de <u>lait et PL totaux</u> , vs le 1 <sup>er</sup> quartile associés à un <b>risque</b> de <u>démence toutes causes</u> , <b>MA</b> , <b>DV plus bas</b> (p de tendance=0,03, =0,04, =0,01 respectivement)  - Ajustement sur âge, sexe, faible niveau d'éducation, antécédents AVC, hypertension, diabète, cholestérol, IMC, tabagisme, activité physique, apports énergétique, de légumes, fruits, poisson, viande : 2 <sup>ème</sup> , 3 <sup>ème</sup> , et 4 <sup>ème</sup> quartiles de consommation de <u>lait et PL totaux</u> , vs le 1 <sup>er</sup> quartile associés à un <b>risque</b> de <b>MA</b> <b>plus bas</b> (p de tendance=0,03)



---

Pas de relation avec démence toutes causes et DV

---

Abréviations : AVC : Accident Vasculaire Cérébral / DV : Démence Vasculaire / ET : Ecart-type / FFQ : *Food Frequency Questionnaire* / IMC : Indice de Masse Corporelle / MA : Maladie d'Alzheimer / MCI : *Mild Cognitive Impairment* / PL : Produits Laitiers /SQFFQ : *Semi-Quantitative Food Frequency Questionnaire*

Tableau 6. Etudes épidémiologiques évaluant l'association entre la consommation de produits laitiers et les biomarqueurs du vieillissement cérébral à l'IRM, classées par ordre décroissant d'année de publication (recherche bibliographique de 2009 à 2018).

Etude : auteur, pays, date	Design	Population : N, âge	Outils de mesure de la consommation de PL et traitement statistique	Critères d'évaluation	Résultats principaux
Staubo <i>et al.</i> Etats-Unis 2017 (168)	Transversal	N=672 (cognitivement sains) Age ≥70 ans	FFQ Etude principale MeDi PL considérés individuellement : cutoff : médiane	Volume - hippocampe Épaisseur corticale : - signature de la MA + régions d'intérêt	Pas d'association
Pelletier <i>et al.</i> France 2015 (283)	Transversal décalage exposition, évènement (9 ans)	N=146 (non déments) Age ≥65 ans	T0 : FFQ Etude principale MeDi PL considérés individuellement : cutoff : médiane	T9 : Volume - MG totale - SB totale Microstructure - fraction d'anisotropie, diffusivités moyenne, radiale et axiale	Consommation + haute de PL associée à des valeurs + fortes de <u>diffusivité radiale</u> et + faibles de <u>fraction d'anisotropie</u> (suggérant une <b>altération de l'intégrité de la SB</b> )
Gu <i>et al.</i> Etats-Unis 2015 (167)	Transversal	N=674 (non déments) Age ≥65 ans	FFQ Etude principale MeDi PL considérés individuellement : cutoff : médiane	Volume - cérébral total - MG totale - SB totale + régions d'intérêt Épaisseur corticale : - signature de la MA + régions d'intérêt	Pas d'association
Titova <i>et al.</i> Suède 2013 (284)	Transversal décalage exposition, évènement (5 ans)	N=194 (cognitivement sains) Age 70 ans	T0 : FFQ Etude principale MeDi PL considérés individuellement : cutoff : médiane	T5 : Volume - cérébral total - MG totale - SB totale	Pas d'association

Abréviations : FFQ : *Food Frequency Questionnaire* / MA : Maladie d'Alzheimer / MeDi : régime de type méditerranéen / MG : Matière Grise / PL : Produits Laitiers / SB : Substance Blanche

### 1.3.3.1 Association entre les consommations de produits laitiers et le déclin cognitif

Données synthétisées dans le Tableau 4.

En ce qui concerne les études ayant pour évènement d'intérêt les performances cognitives, seules 2 études longitudinales, permettant l'évaluation du déclin cognitif au cours du temps, ont été répertoriées (260,270). A cela s'ajoutent 5 études transversales (étude des performances cognitives à un moment donné) (258,264,268,273,285), dont deux ayant un « décalage », c'est-à-dire, un délai entre la mesure d'exposition aux produits laitiers et la mesure de l'évènement (264,273).

Pour résumer ici les données disponibles, les échantillons, les outils de mesure de l'exposition et leur traitement statistique, les tests cognitifs utilisés et les résultats principaux seront présentés successivement.

Les échantillons étaient constitués de quelques centaines d'individus (258,268,270) à des milliers (264,273,285), voire dizaine de milliers (260), avec des tranches d'âges allant de la période de moitié de vie (260,268,285) à des âges plus avancés (264,270,273).

Les outils de mesure ayant été utilisés pour recueillir les données de consommation de produits laitiers, étaient variés.

Un *Food Frequency Questionnaire* (FFQ) permettait pour Petruski-Ivleva *et al.* (260) de recueillir des fréquences habituelles de consommation. La précision des portions consommées était également recueillie dans cette étude.

Un rappel des 24h permettait quant à lui pour Kesse-Guyot *et al.* (264) le recueil des tailles de portions consommées la veille de l'entretien. Otsuka *et al.* (270), avait utilisé ce même type de questionnaire pour les consommations des 3 derniers jours.

Un *Semi-Quantitative Food Frequency Questionnaire* (SQFFQ) ou un *Brief-type self-administered Diet History Questionnaire* (BDHQ) permettaient enfin pour Kim & Yun (258), Ogata *et al.* (268), Crichton *et al.* (285), et Vercambre *et al.*(273), le recueil de fréquences habituelles de consommation ainsi que des tailles de portions habituellement consommées.

La définition des produits laitiers et les produits laitiers d'intérêt étaient très hétérogènes d'une étude à une autre.

Pour Kim & Yun (258), les produits laitiers totaux incluaient le lait uniquement « low-fat » et normal, deux types de yaourts, mais aussi le lait de soja. Cependant, les sous-types étaient distingués dans les

analyses, ce qui nous permettait de faire un focus sur les produits laitiers tels que nous les définissons ici en France. Nous notons ici, l'absence du fromage.

Petruski-Ivleva *et al.* (260) considéraient dans les produits laitiers totaux, le lait à tous niveaux de teneurs en matière grasse totale, les yaourts, les fromages blancs, le fromage, mais aussi les crèmes glacées et le beurre. Le lait était par ailleurs étudié de manière indépendante.

Kesse-Guyot *et al.* (264) s'intéressaient aux produits laitiers totaux incluant le lait, les yaourts, les fromages blancs, le fromage mais aussi les desserts lactés et la crème. Comme Petruski-Ivleva *et al.* (260), le lait considéré seul était une seconde exposition d'intérêt.

Ogata *et al.* (268) intégraient dans les produits laitiers totaux, le lait « full-fat » et « low-fat » ainsi que les yaourts. Similairement à Kim & Yun (258), le fromage n'était pas considéré dans cette étude.

Dans l'étude d'Otsuka *et al.* (270) nous n'avons pas pu identifier quels étaient précisément les produits laitiers totaux dont ils faisaient référence.

Crichton *et al.* (285) avaient considérés plusieurs sous-types de produits laitiers, lait, yaourt, fromage, tous catégorisés selon leur teneur en matières grasses. La catégorie des produits laitiers totaux incluait également la crème et les desserts lactés.

Enfin, Vercambre *et al.* (273) se sont intéressés à trois sous-groupes distincts de produits laitiers : (i) lait et yaourt, (ii) fromage, (iii) desserts lactés et crèmes glacées.

Concernant les performances cognitives, plusieurs tests ont pu être utilisés dans ces travaux. Kim & Yun (258) dans son étude transversale et Otsuka *et al.* (270) dans son étude longitudinale, se sont par exemple appuyés sur le *Mini Mental State Examination* (MMSE), qui évalue le fonctionnement cognitif global. Kim & Yun (258) a ainsi pu identifier les individus MCI au moment de l'enquête (individus MCI définis précédemment), et Otsuka *et al.* (270) a pu évaluer l'évolution du déclin cognitif au cours du temps.

En parallèle, Vercambre *et al.* (273) a également utilisé une échelle (DECO (274)) permettant de cibler les participants qui souffraient de déclin cognitif, à un temps donné.

Petruski-Ivleva *et al.* (260) a utilisé quant à elle un score composite global défini à partir des z-scores standardisés de plusieurs tests cognitifs, afin d'étudier l'évolution d'un déclin cognitif global au cours des 24 ans de suivis.

Enfin, trois auteurs se sont concentrés sur des performances cognitives plus spécifiques à un temps donné. C'est le cas de Kesse-Guyot *et al.* (264) avec les mémoires de travail et verbale, d'Ogata *et al.* (268) avec la mémoire à court terme et de Crichton *et al.* (285) avec la perception, la mémoire et la

fonction motrice évaluées par le *Cognitive Failures Questionnaire* (CFQ) (271) et le fonctionnement de la mémoire au quotidien évalué par le *Memory Functioning Questionnaire* (MFQ) (272).

Ces études sur les performances cognitives font état de résultats discordants.

Globalement, les trois études menées en Asie (258,268,270) rapportaient des effets bénéfiques des produits laitiers sur la cognition.

En effet, Kim & Yun (258) trouvaient que des consommations plus élevées de lait et produits laitiers totaux, de lait « low-fat » et normal, de yaourt de type liquide, de yaourt de type caillé, étaient associées à un risque moindre de MCI au moment de l'enquête.

Pour Ogata *et al.* (268) une consommation élevée de produits laitiers (sans considération du fromage) au moment de l'étude était associée à une meilleure mémoire à court terme chez les hommes.

Enfin, Otsuka *et al.* (270) rapportait une association entre l'augmentation d'un écart type (soit 128g/j) de produits laitiers et un risque de déclin cognitif diminué au cours du suivi chez les femmes.

En revanche, d'autres travaux étaient discordants à ces résultats.

L'étude australienne de Crichton *et al.* (285), qui détaillait les associations de chacun des sous-types de produits laitiers, en plus selon leur teneur en matières grasses totales, et selon le sexe, rapportait des associations tantôt bénéfiques des produits laitiers sur la cognition (yaourt total, yaourt « low-fat » chez les hommes et fromage « low-fat » chez les femmes), tantôt délétères (produits laitiers totaux « reduced fat », lait « reduced fat », lait « whole fat » chez les hommes et fromage total chez les femmes).

Si nous nous intéressons aux résultats où les produits laitiers étaient délétères sur la cognition, nous pouvons retenir l'étude américaine de Petruski-Ivleva *et al.* (260), qui montrait que les individus consommant le plus fréquemment des produits laitiers totaux (incluant crème glacée et beurre), avaient une diminution plus importante du score composite global de cognition au cours des 24 ans de suivis par rapport à ceux qui en consommaient le moins fréquemment. Egalement, une consommation de plus d'un verre de 237mL de lait total par jour (ou même de « skim/low-fat » milk) était associée à une diminution plus importante du score composite global de cognition au cours du suivi par rapport à une consommation presque nulle.

L'étude française de Kesse-Guyot *et al.* (264), rapportait que 13 ans après l'enquête alimentaire, chez les femmes, une consommation de produits laitiers au-delà des recommandations (incluant les desserts lactés et la crème), par rapport à une consommation la respectant, était associée à une performance moindre de la mémoire de travail. La consommation la plus élevée de lait était associée

à une performance moindre de la mémoire verbale, tous sexes confondus, par rapport à la plus faible consommation.

Enfin, l'étude française de Vercambre *et al.* (273), ne trouvait pas d'association ni entre l'apport en lait et yaourt, ni entre l'apport en fromage et le déclin cognitif évalué 13 ans après l'enquête diététique. Seul un effet délétère des desserts lactés et crèmes glacées était observé. Ce résultat ne nous intéressera pas par la suite.

Il semble important de retenir des différences entre hommes et femmes. Comme nous venons de le rapporter, quatre études avaient fait une distinction du sexe dans ses analyses, avec une association bénéfique des produits laitiers en population masculine (268) et une association bénéfique (270) et une délétère en population féminine (260). Dans l'étude de Crichton *et al.* (285), le sexe avait une influence ou bénéfique ou délétère, selon le sous-type de produits laitiers étudié.

### 1.3.3.2 Association entre la consommation de produits laitiers et le risque de démence toutes causes et/ou de maladie d'Alzheimer

Données synthétisées dans le Tableau 5.

Lorsque l'évènement d'intérêt était la démence toutes causes ou la maladie d'Alzheimer plus précisément, seules 3 études ont été retenues sur notre période de sélection : 2 études longitudinales qui évaluaient ainsi l'incidence au cours du temps (275,282) et une étude transversale qui étudiait la prévalence à un temps donné (276). Etaient concernés environ un (282) à deux milliers de personnes âgées (276), mais, la plus large étude avait inclus près de 15 milliers de personnes (275).

Comme précédemment, pour résumer ici les données disponibles, les outils de mesure de l'exposition et leur traitement statistique et les résultats principaux seront présentés successivement.

Concernant le recueil des données de consommation alimentaire, deux études avaient utilisées un questionnaire de fréquence FFQ (275,276), et la dernière un questionnaire de fréquence semi-quantitatif (SQFFQ) pour plus de précisions (282).

Tomata *et al.* (275) s'intéressait particulièrement à 3 modèles alimentaires dont le « high-dairy pattern » riche en yaourt, fromage, beurre, margarine, mais aussi caractérisé par de fortes consommations de thé noir, thé chinois, et pauvre en riz. Le lait n'était pas considéré dans ce régime alimentaire.

Pilleron *et al.* (276) incluait lait, yaourt et fromage dans les produits laitiers totaux.

Enfin il n'y avait pas de précisions dans la dernière étude d'Ozawa *et al.* (282), si ce n'était le fait de considérer conjointement lait et produits laitiers totaux (282).

La démence toutes causes était étudiée dans ces 3 études, celle d'Ozawa *et al.* (282) s'est par ailleurs concentrée également sur la maladie d'Alzheimer et la démence vasculaire.

Aucune association n'avait été trouvée entre le « high dairy pattern » (sans considération du lait) et l'incidence de la démence (suivi moyen de 4.9 (ET 1.5) ans) (275).

En transversal, il n'y avait pas de relation entre l'exposition aux produits et la prévalence de la démence dans l'étude de Pilleron *et al.* (276).

Enfin, l'étude d'Ozawa *et al.* (282) après un simple ajustement sur l'âge et le sexe, observait des risques de démences toutes causes, de maladie d'Alzheimer, de démences vasculaires plus faibles pour les apports en produits laitiers les plus élevés par rapport aux plus faibles consommations. Lorsque des facteurs d'ajustement de mode de vie, clinique et alimentaire étaient ajoutés, seule l'association bénéfique des produits laitiers sur la maladie d'Alzheimer était maintenue.

Deux études (une non significative et une positive) avaient été menées au Japon (275,282) et la dernière (non significative) en Afrique (276).

### 1.3.3.3 Association entre les consommations de produits laitiers et les biomarqueurs IRM

Données synthétisées dans le Tableau 6.

Comme précédemment, pour résumer ici les études retenues dans la synthèse bibliographique, les outils de mesure de l'exposition et leur traitement statistique et les résultats principaux seront présentés successivement.

Les quatre études disponibles en 2018 (dont les échantillons étaient constitués de quelques centaines de personnes toutes âgées de  $\geq 65$  ans) pour lesquelles les événements d'intérêt étaient des biomarqueurs IRM distinctifs de la neurodégénérescence, étaient initialement des études transversales sur la diète méditerranéenne (167,168,283,284), dont deux avec un délai entre l'exposition aux produits laitiers et la mesure des événements IRM d'intérêts (283,284).

Comme les auteurs se sont intéressés dans un second temps aux composantes de ce régime prises individuellement, des résultats étaient spécifiquement attribuables aux produits laitiers. Ceux-ci étaient tous mesurés à partir d'un FFQ et cet outil de recueil permettait la création d'une variable binaire basée sur la médiane de fréquence de consommation en produits laitiers, des échantillons en question. Aucun détail n'était apporté dans ces articles sur la composition précise du groupe des produits laitiers. Il est vraisemblable que les produits laitiers totaux aient été considérés (comme préconisé dans la construction du score d'adhérence au régime Méditerranéen).

Dans trois des 4 études retenues, aucune association n'était observée entre la fréquence de consommation de produits laitiers et les structures cérébrales comme les volumes de matière grise ou de substance blanche totales (167,284), des volumes spécifiques à des régions d'intérêt (167,168,284) ou l'épaisseur corticale de la signature de la maladie d'Alzheimer (167,168). L'étude de Pelletier *et al.* (283) suggérait que plus les produits laitiers avaient été fréquemment consommés, 9 ans avant l'examen IRM, plus l'intégrité de la substance blanche était altérée (diffusivités radiale plus élevée et fraction d'anisotropie plus faible, dans le corps et le genou du corps calleux).

Nous pourrions noter que deux études avaient été menées aux Etats-Unis (167,168) et deux en Europe (283,284) dont une en France sur la cohorte 3C (283).

#### 1.3.3.4 Bilan de l'état de l'art

Ainsi, cette analyse de l'état de l'art a montré une grande hétérogénéité des résultats, pouvant s'expliquer en partie par :

- le design des études qui évaluaient l'évènement d'intérêt à un moment donné, ou l'évolution de l'évènement d'intérêt au cours du temps,
- une évaluation hétérogène de la consommation de produits laitiers, cette consommation étant soit considérée comme une fréquence journalière, soit comme un apport quantitatif journalier,
- une définition des produits laitiers plus ou moins sommaire, et avec ou sans fromage, avec ou sans lait, avec ou sans desserts lactés, crèmes glacées, beurre etc, parfois même avec l'inclusion de boisson à base de soja,
- la catégorisation de ces consommations par les auteurs, elle aussi très variée (basée sur des recommandations, ou catégorisées en variables binaires, en terciles, en quartiles statistiques et selon l'échantillon ou avec un seuil défini a priori),



- l'hétérogénéité des outils utilisés pour la mesure des performances cognitives ou du déclin cognitif, des biomarqueurs IRM d'intérêts,
- enfin de manière générale, des cultures, des modes de consommation, et de vie très variés, d'un pays à un autre.

## 1.4 Hypothèses et objectifs

### 1.4.1 Hypothèses de la thèse

Du fait d'effets bénéfiques des produits laitiers sur les maladies chroniques métaboliques telles que l'hypertension (22), le diabète de type 2 (23–26) ou les maladies cardiovasculaires (29,286,287), également connues comme des facteurs de risque de démence, et étant donné que les produits laitiers sont constitués d'une combinaison de composés nutritifs alimentaires possiblement capables de protéger le cerveau au cours du vieillissement, comme des peptides bioactifs, le calcium ou la vitamine B12, l'hypothèse qui motive ce travail est qu'une plus forte consommation de produits laitiers pourrait être associée, directement ou indirectement, à une diminution du risque de développer un déclin cognitif et une démence (195).

L'émergence de cette hypothèse est renforcée par le comportement particulier des français vis à vis des produits laitiers et notamment par leur consommation spécifique de fromage (188) et par les discordances de la littérature qui nous amènent à investiguer et tenter de clarifier la relation entre les produits laitiers et leurs sous-types, et la cognition.

## 1.4.2 Objectifs spécifiques de la thèse

L'objectif principal de la thèse était d'étudier, par une approche épidémiologique, l'effet des produits laitiers sur la santé cérébrale en général, chez les participants âgés de 65 ans et plus de la cohorte Trois-Cités Bordeaux, initiée en 1999.

Le peu de données disponibles sur les habitudes alimentaires des personnes âgées françaises et en particulier sur les consommations de produits laitiers, a conduit à notre premier objectif :

- décrire les caractéristiques sociodémographiques et cliniques, les apports alimentaires et nutritionnels des consommateurs de produits laitiers.

Les résultats contradictoires mis en avant par la revue de littérature au sujet de l'association entre les produits laitiers et les fonctions cognitives, a permis la définition de notre deuxième objectif :

- étudier l'association entre la consommation de produits laitiers totaux et sous-types, des biomarqueurs sanguins de la consommation de produits laitiers, et le déclin cognitif, l'incidence de la démence toutes causes et de la maladie d'Alzheimer.

Enfin, l'étude des marqueurs précoces du vieillissement cérébral issus d'imagerie cérébrale nous semblait pertinente pour mieux saisir la relation entre les produits laitiers et le vieillissement cognitif, et alors qu'aucune étude n'avait encore étudiée cette association spécifique. Notre troisième objectif était donc le suivant :

- étudier l'association entre la consommation de produits laitiers totaux et sous-types et des marqueurs de la neurodégénérescence : le volume de matière grise totale, le volume de matière grise dans le lobe temporal médian, l'épaisseur corticale dans la signature de la maladie d'Alzheimer définie par Dickerson *et al.*(88).

## 2 METHODES

### 2.1 Cohorte des Trois Cités

#### 2.1.1 Présentation, objectif, population

Dans le cadre de cette thèse, l'ensemble des travaux a été réalisé à partir des données de l'étude française des Trois-Cités (288). Il s'agit d'une cohorte prospective en cours, initiée en 1999 à Bordeaux, Dijon et Montpellier et dont l'objectif principal était d'étudier les facteurs de risque vasculaires associés à la démence chez des sujets âgés de 65 ans ou plus et non institutionnalisés. Pour leur inclusion, les individus ont été sélectionnés aléatoirement sur les listes électorales des trois villes (ou de leur périphérie) et invités par courrier à participer à l'étude (n=34 922). Parmi eux, 76% ont pu être contactés avec succès et 37% ont signé un formulaire de consentement éclairé. Au total, 9 294 personnes ont participé à la visite d'inclusion entre janvier 1999 et mars 2001, dont 2 104 à Bordeaux (Figure 15), 4 931 à Dijon et 2 259 à Montpellier.

Le protocole d'étude a été approuvé initialement par le Comité Consultatif de Protection des Personnes qui se prêtent à une Recherche Biomédicale de l'hôpital universitaire Kremlin-Bicêtre.

Dans cette cohorte prospective, des visites de suivi ont été réalisées tous les 2 ou 3 ans. L'étude est toujours en cours à Bordeaux tandis qu'à Dijon et Montpellier, les suivis ont pris fin (en 2012 et 2016 respectivement). Les questionnaires, examens et mesures étaient communs aux trois centres. Dans le cadre d'études ancillaires, des données supplémentaires spécifiques à chaque centre pouvaient être collectées. Par exemple, les travaux de thèse ont porté exclusivement sur les participants du centre de Bordeaux, car il a fait l'objet d'une étude nutritionnelle approfondie, incluant le dosage de biomarqueurs nutritionnels à l'inclusion, et la mise en œuvre d'une enquête nutritionnelle détaillée comprenant un *Food Frequency Questionnaire* (FFQ) et un rappel des 24h (au premier suivi, T2) (Figure 15).

C'est ce temps de suivi T2 qui constituera le temps de départ de nos analyses, du fait de l'enquête alimentaire réalisée à ce moment-là.

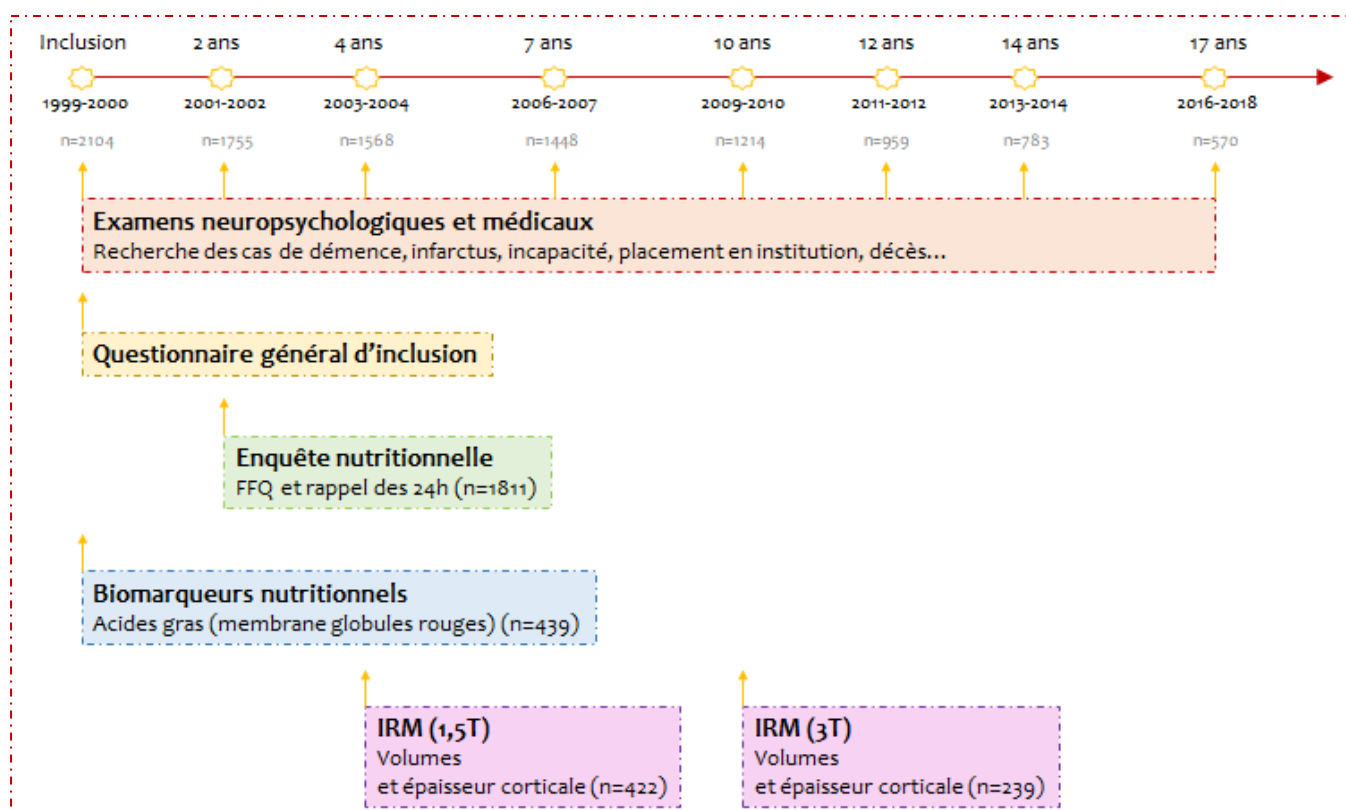


Figure 15. Schéma du recueil des données mises à profit dans le cadre de cette thèse dans la cohorte des Trois-Cités, Bordeaux, 1999-2018.

## 2.1.2 Données nutritionnelles

### 2.1.2.1 Produits laitiers

Nous distinguerons tout le long de ce travail, trois sous-types de Produits Laitiers (PL) :

- le lait,
- les PL frais :
  - o incluant les yaourts, les fromages blancs et les petits suisses,
- le fromage.

Les produits laitiers dans leur ensemble (PL totaux) seront aussi considérés.

### 2.1.2.1.1 Fréquentiel alimentaire

Un FFQ détaillé a été administré à T2 dans le centre de Bordeaux (Figure 15). Il a permis de mesurer les fréquences de consommation hebdomadaire de 148 aliments et boissons catégorisées initialement en 11 classes et ce, pour chacun des 3 repas et 3 collations constituant la journée. Le processus de codage des données relatives aux fréquences de consommation des produits laitiers est détaillé dans la Figure 16.

**A Identification des variables d'intérêt et principe général des noms de variable**

Principe général des noms de variable (LAIT - CAFLE - THELE - CHICO - CHOCO - YAOUR - FROM) :

Lait (L) PL frais (Y) Fromage (F)

- L  
A l'occasion du pdj / entre pdj et midi / entre midi et soir / entre soir et nuit que buvez-vous ? Café au lait / Thé au lait / Chocolat au lait / Chicoré / Lait nature ou avec céréales (hors café, chicorée ou thé au lait)  
A l'occasion du repas du midi / soir que buvez-vous ? Lait
- Y / F  
A l'occasion du pdj / entre pdj et midi / entre midi et soir / entre soir et nuit que mangez-vous ? Yaourts ou fromage blanc / Fromage  
A l'occasion du repas du midi / soir que mangez-vous ? Yaourts / Fromage

**NOM ALIMENT + suivi \_ numéro du repas**

Ex :  $\underbrace{\text{LAIT1}_2}_{\text{lait / suivi S1 / au déjeuner}}$       1 : petit déjeuner      4 : collation matin  
2 : déjeuner (midi)      5 : collation après-midi  
3 : diner (soir)      6 : collation soir/nuit

**B Recueil des données alimentaires et codage en fréquence de consommation hebdomadaire**

**Principe général du codage des variables**

Pour L - Y - F considérés séparément, quantification hebdomadaire de la fréquence de consommation pour chacun des 6 repas et collations (fois / semaine)

Codage de fréquence de consommation hebdomadaire	Jamais ou <1 par mois	Nb de fois par mois			Nb de fois par semaine							
		1	2	3	1	2	3	4	5	6	7	
Initial (qualitatif)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	11	21	22	23	31	32	33	34	35	36	37	
Revu (fois/sem) (quantitatif)	0	0.25	0.5	0.75	1	2	3	4	5	6	7	

**C Fréquence de consommation journalière et catégorisation des individus**

**Fréquence journalière :**

cumul des quantités hebdomadaires de chacun des 6 repas et collations /7 (fois / j) :

LAITSUM - YAOURSUM - FROMSUM

Les PL totaux sont la somme des 3 sous-types de PL : PLSUM.

Catégorisation en 3 groupes des individus de l'échantillon grâce aux quartiles de consommation : faibles (≈ 25%), moyens (≈ 50%), grands (≈ 25%) consommateurs.

Répartition des fréquences de consommation journalière (fois/j)	PL totaux	Lait	PL frais	Fromage
Faibles consommateurs Q1	≤2	0	<0,5	≤0,5
Moyens consommateurs Q2-Q3	]2-4[	]0-1[	]0,5-1,5[	]0,5-1,5[
Grands consommateurs Q4	≥4	>1	>1,5	>1,5

Figure 16. Processus de codage des données de produits laitiers issues du fréquentiel alimentaire

dispensé au premier suivi (T2) dans l'étude Trois-Cités Bordeaux.

Une procédure d'imputation multiple a été utilisée pour éviter une perte d'information ou un biais d'information des apports en produits laitiers en cas d'attribution d'une valeur nulle (289).

#### 2.1.2.1.2 Rappel des 24h

Un rappel des 24h a complété l'enquête alimentaire de T2 dans le centre de Bordeaux (Figure 15). Il a permis de recueillir l'ensemble des aliments et boissons consommés la veille de l'entretien (hors week-end) et d'estimer leurs quantités (290). Ces quantités étaient estimées à partir d'un manuel de photographies (291), édité pour l'étude SU.VI.MAX (292), et basées sur sept tailles de portions proposées pour 236 aliments et boissons. Une table de correspondance permettait ensuite la conversion de ces portions en grammage. Enfin, le logiciel spécifique BILNUT (SCDA Nutrisoft, Cerelles, France) qui comprenait diverses tables de composition des aliments (293–295), permettait une estimation des apports en nutriments consommés la veille de l'entretien :

- macronutriments :
  - glucides,
  - lipides :
    - AGS,
    - AGMI,
    - AGPI,
      - omega-3,
      - omega-6,
  - protéines,
    - animales,
    - végétales,
- micronutriments :
  - fibres, calcium, fer, phosphore, zinc,
  - vitamines B1, B2, PP, B5, B6, folates, B12, C, D, E.

Le rappel des 24h permettait également d'estimer l'apport calorique total. La méthodologie employée a été validée par confrontation de l'apport alimentaire en graisses estimé par le rappel des 24h et les concentrations plasmatiques en triglycérides mesurées à l'inclusion (290,296).

Concernant les produits laitiers, le Tableau 7 recense ceux qui ont été consommés et identifiés dans le rappel des 24h. La définition d'une portion et la catégorisation des consommateurs selon la recommandation du PNNS de 2001 (186) sont présentées dans la Figure 17.



Tableau 7. Produits laitiers consommés et identifiés dans le rappel des 24h administré au premier suivi (T2) dans l'étude Trois-Cités Bordeaux.

LAIT	PL FRAIS	FROMAGE	FROMAGE
AL10000 LAIT ENTIER UHT	AL10400 YAOURT NATURE ENTIER	AL11110 CAMEMBERT 50% MG	AL11160 REBLOCHON
AL10300 LAIT ENTIER POUDRE	AL10450 YAOURT ENTIER AUX FRUITS	AL11111 CAMEMBERT 40% MG	AL11170 MAROILLES
	AL10430 YAOURT ENTIER AROMATISE	AL11120 CAMEMBERT 25% MG	AL11180 MUNSTER
AL10010 LAIT DEMI-ECREME UHT	AL10470 YAOURT BIO NATURE	AL11900 FROMAGE PATE FERME 45% MG	AL11200 ROUY
	AL10480 YAOURT BIO FRUITS/FIBRES	AL11700 FROMAGE PATE FERME 25% MG	AL11210 BRIE
AL10020 LAIT ECREME UHT		AL11130 FROMAGE PATE MOLLE 60% MG	AL11220 CARRE DE L'EST
AL10320 LAIT ECREME POUDRE	AL10410 YAOURT NATURE ½ ECREME	AL11100 FROMAGE PATE MOLLE 45%MG	AL11310 BEAUFORT
	AL10440 YAOURT ½ ECREME AROMATISE	AL11140 FROMAGE PATE MOLLE 25% MG	AL11320 COMTE
AL10100 LAIT CONC N/SUCRE 7.5%MG		AL13500 FROMAGE FONDU 70% MG	AL11330 PARMESAN
AL10110 LAIT CONC SUCRE 9% MG	AL10420 YAOURT NATURE MAIGRE	AL13510 FROMAGE FONDU 65% MG	AL11710 BONBEL-BABYBEL
	AL10460 YAOURT ECREME AUX FRUITS	AL13520 FROMAGE FONDU 45% MG	AL11720 CANTAL
		AL13530 FROMAGE FONDU 25% MG	AL11740 EDAM
	AL18001 ACTIMEL	AL10900 FROMAGE FRAIS ½ SEL 60%MG	AL11750 GOUDA
		AL10910 FROMAGE FRAIS ½ SEL 40%MG	AL11760 MORBIER
	AL10720 PETITS SUISSSES 60% MG	AL10920 FROMAGE FRAIS SALE 70% MG	AL11101 MOZARELLE
		AL14050 FROMAGE CHEVRE PATE MOLLE	AL11150 COULOMMIERS
	AL10510 FROMAGE FRAIS 40% MG	AL14060 FROMAGE CHEVRE SEC	AL11780 SAINT NECTAIRE
	AL10710 PETITS SUISSSES 40% MG	AL14100 FROMAGE CHEVRE ½ SEC	AL11770 FROMAGE DES PYRENEES
		AL14000 FROMAGE CHEVRE FRAIS	AL11790 TOME DE MONTAGNE
	AL10520 FROMAGE FRAIS 30% MG	AL14110 CHABICHOU	AL11610 BLEU
	AL10610 FROMAGE FRAIS 30%MG AROMA	AL14120 CROTTIN DE CHEVRE	
	AL10750 PETITS SUISSSES AUX FRUITS	AL14150 SELLES SUR CHER	
		AL14160 SAINTE MAURE	
	AL10530 FROMAGE FRAIS 20% MG	AL11280 TRIPLE CREME 75% MG	
		AL11300 FROMAGE PATE DURE	
	AL10540 FROMAGE FRAIS 0% MG	AL11340 FROMAGE A RACLETTE	
	AL10620 FROMAGE FRAIS 0%MG AROMAT	AL11600 FROMAGE PATE PERSILLEE	

A		Définition d'une portion de PL	
		1 portion =	
<b>LAIT</b>			
	liquide	150 mL	
	en poudre entier	18 g	
	en poudre écrémé	15 g	
	concentré	15 g	
<b>PL FRAIS</b>			
	Yaourt	125 g	
	Fromage blanc - petits suisses	100 g	
<b>FROMAGE</b>		30 g	

B		Catégorisation des consommateurs de PL totaux selon la recommandation du PNNS	
<b>Catégorisation des consommateurs</b>		(portions/j)	
	Très faibles consommateurs	[0 ; 0,5[	
	Faibles consommateurs	[0,5 ; 2,5]	
	<b>Consommateurs à la recommandation*</b>	<b>]2,5 ; 4,5[</b>	
	Grands consommateurs	≥ 4,5	
*Recommandation française pour les personnes âgées : 3 à 4 portions par jour. PNNS 2001			

Figure 17. Définition d'une portion de produits laitiers et catégorisation des consommateurs des données issues du rappel des 24h et dispensé au premier suivi (T2) dans l'étude Trois-Cités Bordeaux.

### 2.1.2.2 Autres biomarqueurs nutritionnels

A ce jour, l'utilisation de biomarqueurs sanguins des consommations alimentaires spécifiques est sous développée en épidémiologie, du fait de son coût. Pourtant, elle permet de renforcer les résultats obtenus à partir des déclarations de consommation, par le reflet des apports alimentaires à plus ou moins long terme. Par exemple, le dosage des acides gras dans le sérum représente l'apport alimentaire de quelques heures à quelques jours ; dans le plasma, d'un à deux mois ; et dans les globules rouges (érythrocytes) de plusieurs mois (297,298). A noter que l'usage de ces biomarqueurs sanguins permet aussi de s'affranchir du biais d'information (sous-déclaration connue lors des entretiens Rappel 24H) et de la variabilité liée à la biodisponibilité des nutriments présents lors du recueil des habitudes de consommations.

Dans la cohorte 3C-Bordeaux, une partie des individus inclus à T0 (n=439) disposait d'une mesure des acides gras présents dans les membranes des globules rouges (Figure 15). Il semble aujourd'hui bien établi que les deux AGS C15:0 et C17:0 (acide pentadécylrique et acide margarique) représentent des marqueurs pertinents de l'exposition aux consommations de produits laitiers (299,300).

Dans nos analyses descriptives, nous avons décrit la part des acides gras C15:0, C17:0 et la part de la somme de ces deux acides gras :  $\sum C15:0+C17:0$ , sur les acides gras totaux.

Dans les modèles statistiques, C15:0, C17:0 et  $\sum C15:0+C17:0$  ont été modélisés comme des variables continues et standardisées (équivalent à l'augmentation d'un écart-type (ET)).

## 2.1.3 Données cognitives

### 2.1.3.1 Tests neuropsychologiques

Les performances cognitives ont été évaluées à chaque visite de suivi à domicile (Figure 15) par des neuropsychologues, à l'aide d'une batterie de tests neuropsychologiques validés et couvrant différents domaines cognitifs dont la mémoire, l'attention, le langage et les capacités visuo-spatiales.

Dans nos travaux le déclin cognitif est un évènement d'intérêt principal. Quatre tests cognitifs de 3C évaluant différents pans de la mémoire ont été utilisés dans ce travail de thèse : le *Mini Mental State Examination* (MMSE), l'*Isaacs Set Test* (IST), le *Benton Visual Retention Test* (BVRT), ainsi que le *Free and Cued Selective Reminding Test* (FCSRT) décrits ci-après (Figure 18):

- le MMSE est un test évaluant le fonctionnement cognitif global, axé sur 30 questions et interrogeant spécifiquement l'orientation temporelle et spatiale, l'apprentissage et la mémoire, l'attention et le calcul, la praxie (c'est-à-dire la coordination et l'adaptation des mouvements volontaires) ainsi que le langage (259). Cet outil est généralement utilisé pour dépister et suivre l'évolution de troubles cognitifs. Il discrimine une démence modérée d'un individu cognitivement sain. Il est cependant peu sensible pour détecter des troubles cognitifs légers ou des stades précoces de démence du fait de son effet plafond.

Le score au MMSE est compris entre 0 (score le plus bas) et 30 (score le plus élevé).

Ce test a été administré à tous les suivis.

- l'IST est un test évaluant la fluence verbale sémantique (278). La mémoire sémantique peut être perturbée précocement dans la pathogenèse de la démence, et est caractérisée d'un point de vue clinique par une difficulté d'élocution ou l'utilisation de circonlocutions (c.-à-d.,

remplacement d'un terme précis par une expression). Ce test consiste à citer le maximum de mots possibles dans une catégorie sémantique spécifique en un temps donné (15, 30 et 60 secondes). Quatre catégories sémantiques sont successivement proposées : couleurs, animaux, fruits et villes.

Le score à l'IST est compris entre 0 (score le plus bas) à 40 (nous n'avons pas noté les mots au-delà du 10ème énoncé).

Ce test a été administré à tous les suivis. Nous avons utilisé l'IST à 15 secondes, afin d'éviter un effet « plafond ».

- le BVRT est un test évaluant les fonctions visuo-spatiales, l'attention ainsi que la mémoire visuelle de travail (301). Dans ce test, une figure géométrique est présentée pendant 10 secondes au participant qui doit ensuite l'identifier parmi quatre possibilités ; 15 figures sont successivement présentées.

Le score au BVRT est compris entre 0 (score le plus bas) et 15 (score maximum possible).

Ce test a été administré à tous les suivis.

- le FCSRT est un test évaluant la mémoire épisodique verbale (277). Il consiste à présenter 16 mots (4 par 4) en orientant le discours grâce à un mot clé (ou indice sémantique) correspondant à la catégorie à laquelle appartient le mot à retenir (par exemple : « poisson » est l'indice sémantique qui se rapporte au mot « hareng » qu'il faut retenir). Un rappel immédiat est réalisé après chaque session de 4 mots. Ensuite, le participant a 3 essais successifs de rappel des 16 mots, chaque essai commençant par un rappel libre invitant les participants à citer autant de mots que possible, puis, pour les mots oubliés, un indice sémantique est donné par l'examineur pour faciliter le rappel. Un rappel différé qui se déroule de la même manière est réalisé plusieurs minutes plus tard, à la suite de la passation d'un autre test de cognition. Un score de 0 à 16 est donné pour chacun des rappels : trois rappels immédiats, un rappel différé, qu'ils soient libres ou indicés.

Le score que nous utilisons est compris entre 0 (si le participant ne rappelle aucun mot lors des 3 rappels libres) et 48 (si le participant rappelle chaque mot lors des 3 rappels libres).

Ce test a été administré à tous les suivis, excepté à T0 et à T4.



Dans ce travail de thèse (Objectif 2), nous avons considéré un score composite global de cognition, qui combinait les 4 tâches énoncées ci-dessus et grâce auquel nous avons pu étudier le déclin cognitif depuis T2 jusqu'à T17. Ce score a été calculé à chaque suivi à partir des moyennes de Z-scores individuels pour chacun de ces 4 tests.

### 2.1.3.2 Diagnostic de démence

A Bordeaux, à l'inclusion, tous les participants ont été examinés par un neurologue, indépendamment de leurs performances cognitives, afin d'identifier les éventuels cas prévalents de démence.

Pour les visites de suivi, le diagnostic de démence était réalisé selon une procédure en trois étapes :

- suite à la passation des tests cognitifs et fonctionnels par des psychologues, et selon les performances des participants, des cas suspects étaient identifiés ;
- un examen clinique de ces cas suspects de démence était réalisé par un neurologue pour confirmer ou non l'existence d'un trouble cognitif. Les performances aux tests cognitifs, les activités de la vie quotidienne, la sévérité des troubles cognitifs évaluée par l'échelle *Clinical Dementia Rating*, et les éventuelles données d'IRM, permettait au praticien de poser un diagnostic de démence sur les bases des critères du DSM-IV-TR (4), en vigueur au moment de l'étude ;
- une fois le diagnostic posé, un comité d'experts indépendants, composé de neurologues et de gériatres, validait le diagnostic et déterminait l'étiologie associée sur la base des 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.

Dans ce travail de thèse nous avons étudié l'incidence de la démence toute cause et de type maladie d'Alzheimer (probable et possible) entre le suivi à 2 ans et le suivi à 17 ans. Pour rappel, notre temps de départ est défini à partir de l'enquête alimentaire (T2).

### 2.1.4 Données IRM

Des données de neuro-imagerie ont été recueillies à l'inclusion via une étude ancillaire, dans un sous-groupe de l'échantillon total, avec l'objectif d'un examen IRM chez 3 300 participants sur l'ensemble

des trois centres de la cohorte. Dans le cadre de cette thèse, axée sur les données de Bordeaux, nous avons à disposition, trois examens réalisés à T0, à T4 et à T10. Certains critères d'exclusion avaient été définis, comme le port d'un pacemaker ou de certaines valves cardiaques, de clips vasculaires ferromagnétiques, de corps étranger métallique intraoculaire, une claustrophobie, une obésité majeure, une insuffisance respiratoire sévère. Pour notre travail qui se concentre sur les données de 3C-Bordeaux à partir de T2, seules les IRM de T4 et T10 ont été des sources de données pour étudier les volumes cérébraux (Figure 15) (Objectif 3). Au total, 422 individus ont passé l'IRM de T4, et 239 celle de T10.

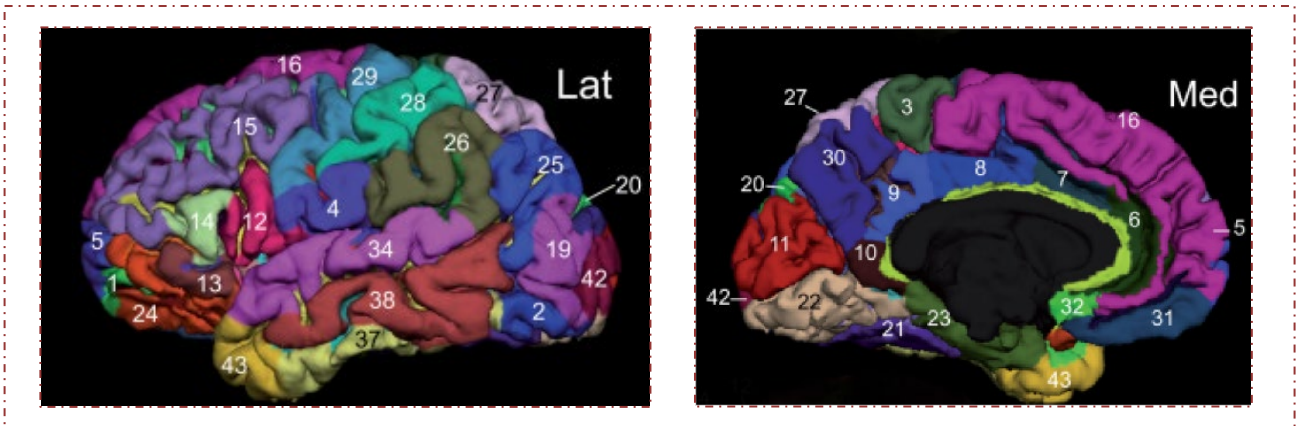
#### 2.1.4.1 Acquisition des images

Les examens IRM, dont la durée était d'environ 25 minutes, ont été réalisés à partir de procédures standardisées, sur un scanner 1.5 Tesla Gyroscan Interra<sup>®</sup> system (Philips Medical System, the Netherlands) pour l'examen de T4, et sur un scanner 3 Tesla Achieva<sup>®</sup> (Philips Medical System, the Netherlands) pour l'examen de T10.

#### 2.1.4.2 Traitement des images

Dans les études épidémiologiques, les données de neuro-imagerie nécessitent un prétraitement des images acquises pour chaque individu par des procédures automatisées implémentées au sein de logiciels spécifiques permettant l'estimation des volumes cérébraux.

Dans le cadre de 3C et notamment des données de neuroimagerie du centre de Bordeaux, le logiciel FreeSurfer 5.1 (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>) a été appliqué au traitement des images. Il permet de délimiter des régions d'intérêt, à partir d'atlas de parcellisation, grâce à une procédure automatisée implémentée dans ce logiciel. L'atlas de parcellisation de Destrieux et al. (302) (Figure 19) a été utilisé pour définir 148 régions cérébrales. Grâce à cette segmentation, les volumes et épaisseurs corticales sont estimés dans ces régions pour chaque participant et sont ensuite analysées en tant que variables dépendantes quantitatives. Ces données prétraitées ont été fournies par le département d'imagerie du Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux (CHU) (Neuro-imagerie et cognition humaine, Institut de Neurosciences Cognitives et Intégratives d'Aquitaine (INCIA), Unité Mixte de Recherche 5287 – Centre National de la Recherche Scientifique, Université de Bordeaux).



**Figure 19. Schéma de parcellisation du cortex cérébral selon l'atlas de Destrieux *et al.* (302).**

Issu de Destrieux *et al.*, Neuroimage, 2010 (302).

*Coupes latérales (Lat) et médiales (Med) qui permettent la localisation de 43 régions corticales (sur les 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].*

### 2.1.4.3 Biomarqueurs IRM d'intérêt

Nous nous sommes intéressés à plusieurs indicateurs du vieillissement cérébral, avec un intérêt particulier pour les régions vulnérables de la maladie d'Alzheimer, des indicateurs quantitatifs de la macrostructure :

- le volume total de matière grise totale en  $\text{cm}^3$  ;
- le volume de matière grise dans le lobe temporal médian en  $\text{cm}^3$  qui inclue l'hippocampe, l'amygdale et le parahippocampe, et qui représente un marqueur validé de la maladie d'Alzheimer (83,84) ;
- l'épaisseur corticale dans la signature de la maladie en mm, définie par Dickerson *et al.* (88) (voir partie 1.1.2.2.2.1).

Le volume intracrânien total en  $\text{cm}^3$  qui représente la somme des volumes de matières blanche et grise totales et du liquide cébrospinal a été utilisé comme variable d'ajustement.



## 2.1.5 Variables d'ajustement

De nombreux facteurs susceptibles de confondre la relation entre l'exposition nutritionnelle et les évènements d'intérêts (cognition, démence, marqueurs IRM de la santé cérébrale), ont dû être pris en compte dans nos diverses analyses.

Ainsi, un facteur qui :

- est associé à l'exposition,
- est associé à l'évènement d'intérêt,
- n'est pas situé sur le chemin causal entre l'exposition et l'évènement d'intérêt (c'est-à-dire affecté ni par l'exposition, ni par l'évènement),
- pourrait fausser l'estimation de l'association entre l'exposition et l'évènement d'intérêt,

est appelé facteur de confusion et considéré dans les modèles statistiques comme une variable d'ajustement.

Certains facteurs, généralement identifiés sur la base des connaissances issues de la littérature, qui seraient très associés à l'exposition ou à l'évènement d'intérêt, sont généralement considérés parmi les variables d'ajustement et ajoutés systématiquement dans les modèles statistiques.

On appelle par ailleurs, facteur modificateur d'effet, une variable qui, selon sa valeur, modifierait l'association entre l'exposition et l'évènement, par exemple si une association significative était retrouvée chez les hommes mais pas chez les femmes, chez des individus souffrant d'un type de pathologie mais pas chez ceux qui n'en souffriraient pas, etc. Cet effet peut être testé statistiquement par le biais d'une interaction entre cette variable et l'exposition d'intérêt du modèle. Si cette interaction s'avère significative, que la variable modifie donc la relation entre l'exposition et l'évènement, alors les analyses seront ensuite stratifiées sur ce facteur modificateur d'effet, afin d'étudier l'association exposition/évènement dans chacune des strates.

L'ensemble des variables d'ajustements décrites ci-dessous a été identifié *a priori* sur la base de la littérature. En effet, il est recommandé de ne pas réaliser la sélection des variables d'ajustement, uniquement en fonction de la présence d'une association statistiquement significative avec l'évènement, cette association étant trop dépendante de la constitution et de la taille de l'échantillon. La stratégie d'ajustement employée tout au long de ce travail a consisté à l'ajout par séquences, de blocs de variables d'ajustement sélectionnées conjointement pour leur pertinence mutuelle.

### 2.1.5.1 Facteurs sociodémographiques

L'âge, le sexe et le niveau d'éducation sont des facteurs de risque majeurs pour la santé cérébrale et sont très associés au comportement alimentaire et à la nutrition (le niveau d'éducation est aussi considéré comme un indicateur du statut socio-économique de l'individu) : choix alimentaires, réduction de l'appétit, modification de l'alimentation, absorption des nutriments pouvant être altérée avec l'âge.

### 2.1.5.2 Facteur génétique

La présence de l'allèle APOEε4 est un facteur de risque majeur dans le développement de la maladie d'Alzheimer. Nous avons considéré la présence d'au moins un allèle APOEε4 comme facteur d'ajustement dans nos analyses puisque celui-ci est susceptible d'entraîner un biais de confusion en cas de déséquilibre, dû au hasard, de sa prévalence entre les populations exposée et non exposée. Le génotype APOE a été mesuré au Génopôle de Lille pour l'ensemble de la cohorte 3C à partir des prélèvements sanguins effectués à l'inclusion (303). Chaque individu était considéré porteur du gène s'il possédait au moins un allèle ε4.

### 2.1.5.3 Facteurs cardio-métaboliques

Trois facteurs de risque cardio-métaboliques ont été considérés comme facteurs de confusion dans notre travail :

- le diabète : l'individu était considéré diabétique lorsqu'il indiquait être suivi et/ou traité pour du diabète. L'association produits laitiers - diabète est très documentée dans la littérature (23,24,27) ;
- un antécédent d'hospitalisation pour AVC, pour ne considérer que les cas les plus sévères d'AVC avec possiblement des séquelles ;
- la corpulence basée sur le « *Global Leadership Initiative on Malnutrition criteria* » (304) et catégorisée de la façon suivante :
  - insuffisance pondérale si :
    - IMC <20 kg/m<sup>2</sup> pour les <70 ans,
    - ou IMC <22 kg/m<sup>2</sup> pour les ≥70 ans ;

- normale si :
  - IMC [20-27] kg/m<sup>2</sup> pour les <70 ans,
  - ou IMC [22-27] kg/m<sup>2</sup> pour les ≥70 ans ;
- surpoids/obésité si :
  - IMC >27 kg/m<sup>2</sup> (305).

Ainsi, ces facteurs de risque de démence peuvent également jouer sur l'alimentation et la nutrition des individus de diverses manières : perte d'appétit, troubles des capacités d'absorption, de transport et de métabolisme des nutriments, ou encore modification de l'alimentation suite à des recommandations spécifiques (surpoids/obésité, diabète).

#### 2.1.5.4 Autre indicateur de santé

La polymédication représente un indicateur de l'état de santé générale des individus. Pour chaque suivi, l'ensemble des traitements médicamenteux pris de manière régulière au cours du mois précédent l'entretien a été recueilli à partir d'une liste ouverte de 15 médicaments. Les individus ont été par la suite catégorisés de manière binaire selon la médiane du nombre de médicaments consommés.

## 2.2 Analyses statistiques

Les logiciels statistiques employés tout au long de ce travail de thèse ont été SAS statistical software program (version 9.3; SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) et Rstudio (version 3.6.2).

Différentes méthodologies statistiques ont été utilisées.

Du point de vue des statistiques descriptives :

- pour les comparaisons de fréquence : test du Khi-deux ;
- pour les comparaisons de moyenne : test ANOVA, et lorsque le résultat donnait une différence statistiquement significative, le test Tukey-Kramer post hoc était utilisé pour comparer les moyennes de chaque sous-groupes entre elles.

Ces tests ont été principalement utilisés pour la description des consommateurs de produits laitiers, qui constituait notre objectif 1 de travail.

Dans cette thèse nous avons également cherché à étudier la variation d'une variable d'intérêt Y (évènement que l'on cherche à expliquer, variable dépendante) en fonction d'une variable d'exposition  $X_e$  (avec  $e = (1, \dots, E)$ ) (variable explicative, indépendante) et ajusté sur les facteurs d'ajustement, de confusion,  $X_c$  (avec  $c = (1, \dots, C)$ ).

Ainsi, du point de vue des statistiques inférentielles, selon la nature de la variable d'intérêt Y et le design de l'étude (transversal ou longitudinal avec données répétées au cours du temps pour un même participant), différents modèles statistiques ajustés (appelés aussi modèles multivariés) ont été utilisés :

- Y quantitative continue dans une étude transversale : modèle de régression linéaire pour l'étude des volumes cérébraux et de l'épaisseur corticale (Objectif 3)
- Y quantitative continue dans une étude longitudinale avec données répétées au cours du temps pour un même participant : modèle linéaire mixte pour l'étude de l'évolution des performances cognitives au cours du temps (grâce au recueil des scores obtenus aux tests neuropsychologiques à chacun des suivis (Objectif 2)). Ce modèle inclut des effets fixes qui sont égaux pour tous les individus et qui représentent la trajectoire moyenne de l'échantillon, ainsi que des effets aléatoires qui correspondent aux trajectoires individuelles, c'est-à-dire à l'écart d'un individu par rapport à la tendance de l'échantillon. Ce type de modèle permet ainsi la prise en compte de la corrélation intra-individuelle liée aux données répétées et la perte d'information pour certains individus du fait d'une non-participation à certaines visites de suivi ou d'une sortie d'étude pour abandon ou décès par exemple. Dans nos analyses, les paramètres que nous interpréterons sont l'intercept qui est équivalent au niveau moyen du score composite global de cognition à l'inclusion et la pente qui correspond à l'évolution moyenne de ce score au cours du temps ;
- Y : délai jusqu'à la survenue d'un évènement d'intérêt binaire dans une étude longitudinale : modèle de Cox à risque proportionnel utilisé pour l'étude de l'incidence de la démence toutes causes et la maladie d'Alzheimer (Objectif 2). Il est le modèle de référence pour l'analyse des données de survie (306). Il exprime le risque instantané de survenue d'un évènement Y en fonction du temps et d'un ensemble de variables explicatives  $X_e$  et  $X_c$ .

De la même manière, des précisions sur la variable d'exposition principale sont nécessaires :

- $X_e$  a été choisie dans un premier temps comme la fréquence de consommation de produits laitiers totaux (et sous-types) ; information recueillie dans le FFQ. Avec cette stratégie, nous avons choisi de contraster les individus pour mieux les comparer : faible fréquence de consommateurs, pour le premier quartile de distribution, fréquence modérée pour les quartiles de distribution 2 et 3, et forte fréquence pour le dernier quartile de distribution ;
- $X_e$  a aussi été considérée sous la forme de quantités consommées dans un deuxième temps, grâce aux données recueillies dans l'enquête rappel des 24h. Le choix d'analyser ces données quantitatives nous a permis de confronter nos données aux recommandations en vigueur au moment de l'enquête (3 à 4 portions par semaine, qui ont été catégorisées par 2.5 – 4.5 portions dans notre échantillon). Le choix d'analyser seulement en deuxième intention les quantités (et donc les portions) de produits laitiers consommés a été dicté par l'enquête elle-même qui n'a été proposée qu'une fois aux participants (la limite de validité étant 3 rappels de 24h à plusieurs semaines / mois d'intervalle) ;
- $X_e$  a enfin été définie par les biomarqueurs reflète des consommations de produits laitiers, à savoir les concentrations en AGS C15:0 et C17:0 circulants (en % des lipides totaux mesurés).

De manière générale, pour les analyses inférentielles, toutes les données manquantes des variables d'exposition  $X_e$ , ou des facteurs d'ajustement  $X_c$ , pouvant conduire à la perte d'information ou à une information biaisée par l'attribution d'une valeur nulle, ont été imputées. Cette procédure visait à l'attribution d'une valeur pour toute donnée manquante dû au hasard, par la méthode de spécification entièrement conditionnelle (M=10 itérations) (289).

Enfin, pour éviter un biais de test multiple et atténuer le taux de fausse découverte, la correction pour tests multiples de Benjamini-Hochberg a été appliquée lorsqu'un même modèle était reproduit plus de deux fois à l'identique avec pour seul changement l'exposition (par exemple lorsqu'était étudié l'effet des produits laitiers totaux puis de chacun des sous-types de produits laitiers sur un même évènement) (307).

### 3 RESULTATS

Dans ce chapitre, seront présentés l'ensemble des résultats que j'ai obtenus pour répondre à mes objectifs, qui étaient :

- Décrire les consommateurs de produits laitiers de la cohorte 3C, tant sur le plan sociodémographique, qu'alimentaire et clinique.

Le travail portant sur les aspects sociodémographique, alimentaire et nutritionnel a été publié dans le journal *Nutrients* en 2020. Des résultats complémentaires, qui ne sont pas dans l'article sont présentés ici, pour compléter la description et répondre de la manière la plus précise possible à mon objectif.

- Investiguer l'association entre consommation de produits laitiers et performances cognitives et risque de démence au cours du temps.

Ce travail a fait l'objet d'une publication, soumise pour avis aux co-auteurs en décembre 2021. Là aussi, des résultats complémentaires qui portent sur les biomarqueurs de consommation de produits laitiers (acides gras circulants) sont présentés dans le manuscrit, mais ne sont pas dans l'article.

- Investiguer l'association entre consommation de produits laitiers et marqueurs précoces de neurodégénérescence.

Ce travail a fait l'objet d'une publication, soumise pour avis aux co-auteurs en janvier 2022.

## 3.1 Description de notre échantillon d'étude selon l'exposition : les produits laitiers

### 3.1.1 Contexte et questions de recherche

Dans le but d'appréhender au mieux les caractéristiques des individus avec lesquels nous allons travailler, il nous a semblé nécessaire de les caractériser dans le détail selon l'exposition d'étude : les produits laitiers.

L'alimentation étant soumise à l'influence de nombreux facteurs individuels et de l'environnement, ce premier travail visait à répondre aux questions suivantes :

- Qui sont les consommateurs de produits laitiers de la cohorte 3C ?
- Les facteurs de mode de vie, comme l'âge, le sexe ou ... sont-ils des déterminants de la consommation de produits laitiers ?
- Quels sont les autres caractéristiques alimentaires des forts / faibles consommateurs de produits laitiers ?
- Quels sont les apports nutritionnels des forts / faibles consommateurs de produits laitiers ?
- Quelles sont les caractéristiques cliniques des forts / faibles consommateurs de produits laitiers ?

Ce premier travail a nécessité de choisir entre les données disponibles du FFQ et du rappel des 24H : nous avons décidé que notre exposition principale serait la fréquence de consommation des produits laitiers, à partir du FFQ ; le rappel des 24H n'ayant été administré qu'une fois. Néanmoins, les données de consommation de nutriments sont issues de ce rappel.

Le premier article présenté ici fait donc état des résultats obtenus à partir de la fréquence de consommation des produits laitiers totaux et des sous-types de produits laitiers, et ne présentent pas les caractéristiques cliniques des individus (pour que le message de l'article soit le plus clair possible).

Article

# Socio-Demographic Characteristics, Dietary, and Nutritional Intakes of French Elderly Community Dwellers According to Their Dairy Product Consumption: Data from the Three-City Cohort

Hermine Pellay <sup>1,2</sup>, Corinne Marmonier <sup>2</sup>, Cécilia Samieri <sup>1</sup> and Catherine Féart <sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup> INSERM, University Bordeaux, BPH, U1219, F-33000 Bordeaux, France; hermine.pellay@u-bordeaux.fr (H.P.); cecilia.samieri@u-bordeaux.fr (C.S.)

<sup>2</sup> CNIEL, Service Recherche Nutrition-Santé, F-75009 Paris, France; cmarmonier@cniel.com

\* Correspondence: catherine.feart-couret@u-bordeaux.fr

Received: 22 September 2020; Accepted: 4 November 2020; Published: 7 November 2020



**Abstract:** Few data are available regarding dietary habits of the elderly, especially about dairy products (DPs) (total DP and milk, fresh DP, and cheese), whereas these are part of healthy habits. The aim was to describe the socio-demographic characteristics, food, and nutritional intakes of elderly DP consumers. The sample consisted of 1584 participants from the Three-City-Bordeaux cohort (France), who answered a food frequency questionnaire and a 24-h dietary recall. Socio-demographic characteristics, practice of physical activity, Body Mass Index, and polymedication were registered. The sample was 76.2 years (SD 5.0 years) on average, 35% were in line with the French dietary guidelines for DP (3 or 4 servings of DP/day), while 49% were below, and 16% above. Women were significantly more likely to declare the highest total DP ( $\geq 4$  times/day), milk ( $>1$  time/day), and fresh DP ( $>1.5$  times/day) frequency consumption. The highest cheese frequency consumers ( $>1.5$  times/day) were more likely men, married, and ex-smokers. The highest frequency of fresh DP intake was significantly associated with the lowest energy and lipid intakes, and that of cheese with the highest consumption of charcuteries, meat, and alcohol. This cross-sectional analysis confirmed that the socio-demographics and dietary characteristics varied across DP sub-types consumed, which encourages individual consideration of these confounders in further analyses.

**Keywords:** dairy products; energy intake; food intakes; nutrient intakes; aging; population-based cohort

## 1. Introduction

Longevity has remarkably increased over the past decades, notably in developed countries. In France, healthy life expectancy was 63.9 years on average in 2018 and life expectancy at birth is expected to increase by 5 years between 2018 and 2050 for both genders. Moreover, it is estimated that more than one person out of four will be 65 years old in 2050 [1]. This increased proportion of older adults will result in increasing demands of healthcare and medical services. Therefore, maintaining healthy aging represents a tremendous social and economic challenge across the world [2].

Eating a well-balanced diet coupled with regular physical activity are well-known lifestyle factors to promote health; this holds to all age groups but is specifically crucial for healthy aging, which depends on lowering the risk of non-communicable diseases and on maintaining physical and mental capacities in the elderly [3]. Because of age-related physical, physiological, and psychosocial changes, meeting



the nutritional needs of older adults through diet can be challenging. Dietary guidelines recommend a well-balanced diet including major food groups for appropriate intake of essential macro- and micro-nutrients [4,5]. As several nutrients (including vitamins D, B1, and B2; calcium; magnesium; and selenium) have been identified at risk of inadequate intake among older adults, it suggests that attention should be paid to the consumption of their main providers [6]. Therefore, dairy products (DPs), which provide proteins of high quality, and numerous nutrients, vitamins, and minerals [6–9], are part of most food-based dietary guidelines that promote a healthy diet [10–12]. Note that DP as a whole are a heterogeneous food group, which encompass milk, fresh DP (yogurt/cottage cheese/petit suisse), and cheese, and their nutrient contents vary according to the sub-type [13] and that lactose intolerance or allergies might reduce their consumption.

Regarding health, a higher DP consumption has been associated with several age-related benefits, such as a lower risk of death, hypertension, type 2 diabetes, and metabolic syndrome and improved bone health [14–19]. The type of DP appears as a key component of such associations [20,21]. For instance, in a meta-analysis on 938,415 participants and 93,518 mortality cases, Guo et al. reported a lack of association between total dairy (high- or low-fat) and milk with the risk of death, while an inverse association between total fermented dairy (including sour milk products, yogurt, or cheese; +20 g/day) and a significant 2% reduced risk of all-cause mortality and cardiovascular diseases [22]. Moreover, the foods consumed in combination with DP (i.e., the food matrix) [23], the dairy structure, and the SFA contents of these DPs appear also as key factors of potential DP-related health outcomes [24]. Although the DP fats content is mostly saturated (65%), it does not seem to adversely affect cardiovascular risk, while debate still remains regarding the SFA recommendations that should be applied, particularly among older adults [5,25–28].

To our knowledge, few studies so far have assessed the contribution of DP consumption on nutritional status (limited to vitamin and nutrient status) in older adults; these few existing studies have highlighted that DP consumption significantly contributed to the protein, SFA, B-, and D vitamins status depending on the DP sub-type among this vulnerable population [29,30]. No study has yet characterized, as a whole, the sociodemographic criteria, dietary patterns (i.e., describing the food group intakes), and nutrient intakes of elderly dairy consumers. Several reports have nevertheless pointed out the need for carefully considered gender, socio-demographic, socio-economic status, and lifestyle characteristics, which might improve the efficiency of targeted public health messages among the oldest old [31–33]. Therefore, the present study aimed to describe the socio-demographic characteristics, dietary habits, and nutrient intakes according to the frequency of consumption of total DP and DP sub-types of French older adults.

## 2. Methods

### 2.1. Study Overview

The Three-City Study (3C) is an ongoing population-based study conducted in three French cities (Bordeaux, Dijon, Montpellier, France). This cohort was initiated in 1999–2000 to study the vascular risk factors of dementia [34]. Its protocol was approved by the Consultative Committee for the Protection of Persons participating in Biomedical Research at Kremlin-Bicêtre and all participants gave written informed consent. Participants were randomly sampled from electoral rolls. To be eligible, participants had to be 65 years and older at the time of recruitment and not institutionalized. Among the 9294 participants, 2104 were from the Bordeaux center where the initial data collection was completed in 2001–2002 (wave 1) with a comprehensive dietary survey among 1755 participants.

## 2.2. Assessment of Food and Nutrient Intakes

### 2.2.1. Dairy Products

A team of trained dietitians visited all participants at home between 2001 and 2002. Two types of dietary surveys were administered during face-to-face interviews to assess dietary habits. First, a Food Frequency Questionnaire (FFQ) allowed assessment of the daily frequency consumption of 148 foods and beverages (with frequencies assessed in 11 classes, from “never or less than once a month” to “7 times per week”) during each of the six meals/snacks of the day, as previously detailed [35]. Regarding DP, the following items were considered: consumption of “coffee with milk”, “tea with milk”, “chocolate”, “chicory”, “natural milk or with cereal”, and “milk” were considered by adding each response in a single variable called “milk”; those of “yogurt and cottage cheese” were considered as the “fresh DP category” while those of “cheese” were classified as the “cheese” category.

In addition to the FFQ, a 24-h dietary recall was administered at home [36]. Briefly, it allowed estimation of the total amount of all foods and beverages spontaneously ingested the day before the interview, and during and between meals; the 24-h recall was complementary to the FFQ, as it provided greater detail in the food items evaluated along with the quantities consumed daily. No weekend day was recorded. Photographs were used to precisely assess quantities [36]. Therefore, the total amount of DP and of each DP sub-type can account for servings (i.e., amount) and then be compared with the French recommended dietary allowances (RDAs) applied in 2001 and still in progress today [4].

Using the 24-h dietary recall, 673 foods and beverages were spontaneously reported and we identified 7 items that could be attributed to the “milk” category (expressed in mL); 19 items that could be attributed to the “fresh DP category”, including cottage cheese and petit-suisse (expressed in g); and 47 items that could be attributed to the “cheese” category (expressed in g). For each DP subclass, a typical serving was defined as follows: 150 mL of milk (category of milk); 15 g of concentrated milk/skimmed and semi skimmed milk powder (category of milk); 18 g of whole milk powder (category of milk); 125 g of yogurt (category of fresh DP); 100 g of cottage cheese/petit-suisse (category of fresh DP); and 30 g of cheese.

Data about food intakes from both dietary surveys were significantly correlated in an independent sub-sample of the 3C study [37].

### 2.2.2. Other Food Groups Intake

From the FFQ, we also considered the daily frequency consumption of 19 predetermined food groups, as follows: cereals/bread, pulses, pasta, potatoes, rice, biscuits/cakes, sweets/chocolate/soda, pizza/sandwich, raw vegetables/salad, cooked vegetables, fruits, charcuterie, fish/seafood, eggs, meat, poultry, coffee, tea, and alcohol [35]. As for DPs, all items were again recorded in 11 classes for each of the 3 main meals and 3 between-meal snacks.

### 2.2.3. Energy and Nutrient Intakes

From the 24-h dietary recall, as previously described, we used the BILNUT<sup>®</sup> software (SCDA Nutrisoft, Cerelles, France) to determine the total daily energy intake (without considering the energy provided by the alcohol intake), the daily macronutrients intake (i.e., carbohydrates, fatty acids (SFA, mono-unsaturated fatty acids (MUFAs) and polyunsaturated fatty acids (omega-3 and omega-6 PUFAs), proteins (from animal and vegetable origins)) and the daily micronutrients intake (including those relevant to the DP intake) [36]. We also identified participants consuming  $\geq 1$  g of proteins/kg of body weight/day and those consuming  $\geq 1200$  mg of calcium per day as participants in line with the current RDA for older adults, respectively [11,38,39].

## 2.3. Socio-Demographic and Lifestyle Characteristics

From the 3C database, we retained the following socio-demographic and lifestyle data: sex; age; education (in three categories: no education or primary school, secondary or high school,

university); marital status (in four classes: married; divorced or separated; widowed; single); monthly income (in five classes: very low (less than 750€); low (750€ to 1500€); average (1500€ to 2250€); high (more than 2250€); refused to answer, including those who did not know their monthly income); polymedication, as the number of drugs/day  $\geq 6$ ; social isolation, combining living alone and feeling lonely “often enough” or “frequently”; smoking status (in three classes: never smoker; ex-smoker; current smoker); stoutness according to measured BMI and using the most relevant thresholds for identifying malnutrition among older adults [40] (in three classes: thinness (if BMI  $< 20$  kg/m<sup>2</sup> and age  $< 70$  years) OR (if BMI  $< 22$  kg/m<sup>2</sup> and age  $\geq 70$  years); normal (if BMI (20–27) kg/m<sup>2</sup> and age  $< 70$  years) OR (if BMI (22–27) kg/m<sup>2</sup> and age  $\geq 70$  years); overweight/obesity if BMI  $> 27$  kg/m<sup>2</sup>); and practice of physical activity (in three classes: yes, no, no answer) [36,39].

#### 2.4. Statistical Analyses

The SAS statistical software program (version 9.3; SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) was used for statistical analyses.

We chose to divide the studied sample according to the usual frequency of consumption of (i) total DPs and (ii) milk, fresh DPs, and cheese, both evaluated by the FFQ: 3 categories per DP intakes were built, based on the quartile distribution of consumptions (low frequency: first quartile; moderate frequency: quartiles 2 and 3; high frequency: fourth quartile). This categorization ensured the identification of the most infrequent and frequent consumers. The FFQ database was preferred to define the main exposure, since a single 24-h dietary recall was available.

Then, socio-demographic characteristics, lifestyle, and dietary data (i.e., mean daily energy, macro- and micro-nutrient intakes from the 24-h recall, DPs, and all other food group consumptions from the FFQ) were described according to the 3 categories of frequency of consumption of total DPs and of DP subtypes.

Chi-Squared and ANOVA tests were used as appropriate. The Tukey–Kramer post hoc test was used to compare each mean between them (if ANOVA provided significant results). Statistical significance of different tests was accepted at  $p$ -value  $< 0.05$ .

### 3. Results

Among 1755 participants enrolled in the 3C Bordeaux cohort and followed at wave 1, 1606 answered the FFQ and 1658 answered the 24-h dietary recall, leading to a studied sample of 1584 participants with no missing data on the main exposure (i.e., total DP, milk, fresh DP, and cheese consumption) for the present analysis. The studied sample was 76.2 years old (SD 5.0 years) on average (ranging from 67.7 to 94.9 years), and 62.0% were women.

#### 3.1. Total Dairy Products

Based on FFQ data, we stratified the sample as low daily frequency consumers of total DPs, such as those who consumed  $\leq 2$  times DPs per day ( $n = 394$ , 24.9% of the sample), moderate consumers who consumed 2–4 times DPs per day ( $n = 820$ , 51.8%), and high consumers who consumed  $\geq 4$  times DP per day ( $n = 370$ , 23.3%) (Table 1). Regarding the socio-demographic characteristics and lifestyle data, participants with the highest daily DP frequency intake were significantly more likely to be women (68.1% for the highest DP intake tertile, 56.6% for the lowest one), never smokers (68.4% for the highest DP intake tertile, 53.0% for the lowest one), and less often physically inactive (49.7% for the highest DP intake tertile, 59.7% for the lowest one) (Table 1).

**Table 1.** Socio-demographic and lifestyle characteristics across increasing daily frequency consumption of dairy products among elderly community dwellers from the 3C study, Bordeaux (France), 2001–2002, *n* = 1584.

	Total Dairy Products (Time/Day)				Milk (Time/Day)				Fresh Dairy Products (Time/Day)				Cheese (Time/Day)			
	≤2 <i>n</i> = 394	2–4 <i>n</i> = 820	≥4 <i>n</i> = 370	<i>p</i>	0 <i>n</i> = 456	0–1 <i>n</i> = 766	>1 <i>n</i> = 362	<i>p</i>	<0.5 <i>n</i> = 428	0.5–1.5 <i>n</i> = 770	>1.5 <i>n</i> = 386	<i>p</i>	≤0.5 <i>n</i> = 317	0.5–1.5 <i>n</i> = 831	>1.5 <i>n</i> = 436	<i>p</i>
<b>Sex, women</b>	223 (56.6)	507 (61.8)	252 (68.1)	0.005	279 (61.2)	439 (57.3)	264 (72.9)	<0.0001	201 (47.0)	503 (65.3)	278 (72.0)	<0.0001	225 (70.9)	531 (63.9)	226 (51.8)	<0.0001
<b>Age (years) (m (SD))</b>	75.7 (4.9)	76.4 (5.0)	76.2 (4.9)	0.08	75.8 (4.7) ‡	76.1 (5.0)	76.7 (5.2)	0.03	75.9 (5.0)	76.3 (4.9)	76.3 (5.1)	0.38	75.9 (5.4)	76.3 (4.9)	76.1 (4.7)	0.21
<b>Education</b>	0.32				0.28				0.63				0.67			
<b>No/primary</b>	123 (31.2)	284 (34.7)	119 (32.3)		139 (30.5)	267 (34.9)	120 (33.2)		140 (32.8)	267 (34.7)	119 (30.9)		95 (30.1)	284 (34.2)	147 (33.8)	
<b>Secondary or High</b>	191 (48.5)	384 (46.9)	192 (52.0)		223 (48.9)	360 (47.1)	184 (51.0)		207 (48.5)	361 (46.9)	199 (51.7)		163 (51.6)	392 (47.2)	212 (48.7)	
<b>University</b>	80 (20.3)	151 (18.4)	58 (15.7)		94 (20.6)	138 (18.0)	57 (15.8)		80 (18.7)	142 (18.4)	67 (17.4)		58 (18.3)	155 (18.6)	76 (17.5)	
<b>Marital status</b>	0.43				0.58				<0.0001				0.03			
<b>Married</b>	222 (56.3)	454 (55.4)	181 (48.9)		247 (54.2)	424 (55.3)	186 (51.4)		261 (61.0)	425 (55.2)	171 (44.3)		160 (50.5)	436 (52.5)	261 (59.9)	
<b>Divorced/separated</b>	26 (6.6)	60 (7.3)	34 (9.2)		42 (9.2)	51 (6.7)	27 (7.5)		29 (6.8)	53 (6.9)	38 (9.8)		23 (7.3)	62 (7.4)	35 (8.0)	
<b>Widowed</b>	122 (31.0)	254 (31.0)	129 (34.9)		141 (30.9)	242 (31.6)	122 (33.7)		117 (27.3)	232 (30.1)	156 (40.5)		118 (37.2)	275 (33.1)	112 (25.7)	
<b>Single</b>	24 (6.1)	52 (6.3)	26 (7.0)		26 (5.7)	49 (6.4)	27 (7.5)		21 (4.9)	60 (7.8)	21 (5.4)		16 (5.0)	58 (7.0)	28 (6.4)	
<b>Monthly income</b>	0.25				0.29				<0.0001				0.12			
<b>Very low</b>	25 (6.3)	56 (6.8)	30 (8.1)		34 (7.4)	49 (6.4)	28 (7.7)		18 (4.2)	63 (8.2)	30 (7.8)		19 (6.0)	61 (7.3)	31 (7.1)	
<b>Low</b>	108 (27.4)	245 (29.9)	122 (33.0)		122 (26.8)	232 (30.3)	121 (33.4)		123 (28.7)	216 (28.0)	136 (35.2)		91 (28.7)	261 (31.4)	123 (28.2)	
<b>Average</b>	104 (26.4)	211 (25.7)	83 (22.4)		113 (24.8)	207 (27.0)	78 (21.5)		118 (27.6)	204 (26.5)	76 (19.7)		83 (26.2)	199 (24.0)	116 (26.6)	
<b>High</b>	124 (31.5)	257 (31.4)	100 (27.0)		147 (32.2)	228 (29.8)	106 (29.3)		142 (33.2)	243 (31.6)	96 (24.9)		89 (28.1)	262 (31.5)	130 (29.8)	
<b>Refused answer</b>	33 (8.4)	51 (6.2)	35 (9.5)		40(8.8)	50 (6.5)	29 (8.0)		27 (6.3)	44 (5.7)	48 (12.4)		35 (11.0)	48 (5.8)	36 (8.3)	
<b>Drugs/day ≥6</b>	148 (37.6)	308 (37.6)	163 (44.0)	0.08	168 (36.8)	305 (39.8)	146 (40.3)	0.50	153 (35.7)	306 (39.7)	160 (41.4)	0.22	122 (38.5)	322 (38.7)	175 (40.1)	0.86
<b>Social isolation</b>	38 (9.7)	57 (7.0)	32 (8.8)	0.25	41 (9.0)	49 (6.5)	37 (10.4)	0.06	42 (9.9)	44 (5.8)	41 (10.8)	0.004	32 (10.2)	71 (8.7)	24 (5.5)	0.049
<b>Smoking status</b>	<0.0001				0.0005				<0.0001				0.02			

Table 1. Cont.

	Total Dairy Products (Time/Day)				Milk (Time/Day)				Fresh Dairy Products (Time/Day)				Cheese (Time/Day)			
	≤2 n = 394	2–4 n = 820	≥4 n = 370	p	0 n = 456	0–1 n = 766	>1 n = 362	p	<0.5 n = 428	0.5–1.5 n = 770	>1.5 n = 386	p	≤0.5 n = 317	0.5–1.5 n = 831	>1.5 n = 436	p
<b>Never smoker</b>	209 (53.0)	546 (66.6)	253 (68.4)		265 (58.1)	482 (62.9)	261 (72.1)		219 (51.2)	521 (67.7)	268 (69.4)		213 (67.2)	542 (65.2)	253 (58.0)	
<b>Ex-smoker</b>	152 (38.6)	236 (28.8)	105 (28.4)		160 (35.1)	241 (31.5)	92 (25.4)		175 (40.9)	215 (27.9)	103 (26.7)		86 (27.1)	244 (29.4)	163 (37.4)	
<b>Current smoker</b>	33 (8.4)	38 (4.6)	12 (3.2)		31 (6.8)	43 (5.6)	9 (2.5)		34 (7.9)	34 (4.4)	15 (3.9)		18 (5.7)	45 (5.4)	20 (4.6)	
<b>Stoutness <sup>1</sup></b>	0.51				0.98				0.91				0.23			
<b>Thinness</b>	45 (11.7)	90 (11.3)	45 (12.5)		52 (11.8)	84 (11.3)	44 (12.5)		50 (12.0)	87 (11.5)	43 (11.6)		35 (11.4)	93 (11.5)	52 (12.3)	
<b>Normal</b>	174 (45.3)	403 (50.5)	174 (48.5)		213 (48.3)	367 (49.1)	171 (48.4)		198 (47.5)	377 (50.0)	176 (47.6)		135 (43.8)	398 (49.2)	218 (51.4)	
<b>Overweight/obesity</b>	165 (43.0)	305 (38.2)	140 (39.0)		176 (39.9)	296 (39.6)	138 (39.1)		169 (40.5)	290 (38.5)	151 (40.8)		138 (44.8)	318 (39.3)	154 (36.3)	
<b>Physical activity</b>	0.18				0.19				0.29							
<b>Yes</b>	103 (26.1)	224 (27.3)	102 (27.6)	0.02	127 (27.9)	196 (25.6)	106 (29.3)		111 (25.9)	214 (27.8)	104 (26.9)		89 (28.1)	221 (26.6)	119 (27.3)	
<b>No</b>	235 (59.7)	458 (55.9)	184 (49.7)		251 (55.0)	444 (58.0)	182 (50.3)		256 (59.8)	412 (53.5)	209 (54.2)		174 (54.9)	476 (57.3)	227 (52.1)	
<b>Missing</b>	56 (14.2)	138 (16.8)	84 (22.7)		78 (17.1)	126 (16.4)	74 (20.4)		61 (14.3)	144 (18.7)	73 (18.9)		54 (17.0)	134 (16.1)	90 (20.6)	

Values are n (%) except where mentioned <sup>1</sup> Stoutness was based on Body Mass Index (kg/m<sup>2</sup>) and on “Global Leadership Initiative on Malnutrition” criteria: thinness (if BMI < 20 and if < 70 years) OR (if BMI < 22 AND if ≥ 70 years)/normal (if BMI (20–27) AND if < 70 years) or (if BMI (22–27) AND if ≥ 70 years)/overweight-obesity if BMI > 27 <1% missing values for social isolation and BMI, (1–5)% missing values for education † mean value of low category was significantly different from high category (pairwise comparisons Tukey–Kramer test). BMI, Body Mass Index; SD, standard deviation.

Participants who declared the highest daily DP frequency intake also significantly reported a higher total energy intake (around +200 kcal/day for the highest DP intake tertile compared with the lowest one), and higher consumption of all macronutrients (including SFAs among total fatty acids and proteins from animal sources among total proteins) compared with others. Consistently, we observed that micronutrient intakes, such as calcium, phosphorus, zinc, and vitamins B1, B2, and B12, were significantly higher among participants with the highest frequency consumption of total DP, compared with others (Table 2).

In the study of all food groups recorded in the FFQ database, when the frequency of consumption of total DP was highest, the frequency of consumption of biscuits, sweets, and cooked vegetables was highest, while the frequency of consumption of charcuterie, meat, coffee, and alcohol was lowest (Table 3).

The consumed amounts of milk, fresh DPs, and cheese were significantly higher when the daily frequency consumption of total DP was the highest (Table 4). Participants with the highest frequency of total DP per day consumed 187 mL (SD 185 mL) of milk, 123 g (SD 111 g) of fresh DP, and 53 g (SD 45 g) of cheese per day on average.

### 3.2. Sub-Type of Dairy Products Consumed (Milk, Fresh DP, Cheese)

Based on the FFQ data, we stratified the studied sample as low daily frequency consumers of milk, fresh DP, and cheese when participants reported consuming 0 time/day for milk, and <0.5 time/day for fresh DP or cheese, respectively. The high frequency was respectively defined for consumptions of >1 time/day of milk, and >1.5 time/day of fresh DP or cheese (Table 1).

#### 3.2.1. Milk

Regarding the socio-demographic characteristics of milk consumers, we observed that the mean age of participants and proportions of women and never smokers were significantly higher with the highest frequency consumption of milk (i.e., 76.7 years for the highest milk intake tertile vs. 75.8 years for the lowest ones, 72.9% women for the highest milk intake tertile vs. 61.2% for the lowest ones, 72.1% never smokers for the highest milk intake tertile vs. 58.1% for the lowest ones) (Table 1).

With regard to the daily frequency of milk consumption, marginal but significantly lower energy intake was observed among non-consumers of milk with 100 kcal/day less than other consumers (Table 2).

Mean intakes of carbohydrates, SFAs (+1.7 g/day between the highest milk intake tertile and the lowest ones), and proteins (+3.3 g/day between the highest milk intake tertile and the lowest ones) from animal sources were significantly higher with the higher frequency of milk consumption, while the total PUFAs, in particular the omega-6 PUFAs, intake was lower with a higher frequency of milk consumption (all *p*-value global < 0.05). The proportion of participants in line with the RDA for proteins significantly increased with the frequency of milk intake. Calcium, phosphorus, and vitamin B2 were the only micronutrients provided by DP whose intakes were higher with the higher frequency of milk consumption. The proportion of participants in line with the RDA for calcium significantly increased with the frequency of milk intake. Moreover, the frequency consumption of milk was not significantly associated with the frequency consumption of cheese, but the higher the frequency of milk consumption, the higher the frequency of fresh DP, biscuit, and sweet intakes (Table 3). On the other hand, a higher frequency of milk intake was significantly associated with a lower frequency intake of charcuterie, meat, coffee, and alcohol. A U-shaped relationship was observed between milk and tea intake (Table 3). The frequency consumption of all other food groups was not significantly associated with that of milk. Finally, the frequency of milk intake was not significantly associated with the amount of cheese consumed but was significantly associated with higher amounts of milk and fresh DP intake (Table 4).

**Table 2.** Daily energy, macro- and micro-nutrient intakes across increasing daily frequency consumption of dairy products among elderly community dwellers from the 3C study, Bordeaux (France), 2001–2002, *n* = 1584.

	Total Dairy Products (Time/Day)				Milk (Time/Day)				Fresh Dairy Products (Time/Day)				Cheese (Time/Day)			
	≤2 <i>n</i> = 394	2–4 <i>n</i> = 820	≥4 <i>n</i> = 370	<i>p</i>	0 <i>n</i> = 456	0–1 <i>n</i> = 766	>1 <i>n</i> = 362	<i>p</i>	<0.5 <i>n</i> = 428	0.5–1.5 <i>n</i> = 770	>1.5 <i>n</i> = 386	<i>p</i>	≤0.5 <i>n</i> = 317	0.5–1.5 <i>n</i> = 831	>1.5 <i>n</i> = 436	<i>p</i>
<b>Energy (Kcal)</b>	1624 (545) †	1697 (528) §	1830 (549)	<0.0001	1645 (550) †	1745 (539)	1716 (532)	0.007	1755 (536)	1693 (539)	1692 (554)	0.049	1509 (483) †‡	1698 (535) §	1878 (542)	<0.0001
<b>Macronutrients</b>																
<b>Carbohydrates (g)</b>	182.9 (70.4) †‡	193.8 (67.2) §	211.6 (72.4)	<0.0001	183.0 (70.0) †‡	198.8 (70.1)	203.3 (67.5)	<0.0001	191.5 (69.8)	194.6 (68.1)	200.7 (73.4)	0.18	183.4 (67.0) †‡	195.1 (69.8)	204.2 (71.2)	0.0001
<b>Total Fatty Acids (g)</b>	56.8 (27.8) †	59.2 (27.2) §	64.6 (28.3)	0.0001	58.2 (27.8)	61.1 (27.5)	59.3 (28.2)	0.11	63.2 (28.3) †‡	58.9 (27.3)	58.2 (27.8)	0.005	48.4 (21.9) †‡	60.1 (28.3) §	67.7 (27.7)	<0.0001
<b>SFA (g)</b>	23.4 (12.8) †‡	25.4 (12.7) §	29.1 (13.6)	<0.0001	24.6 (13.3)	26.1 (12.6)	26.3 (13.7)	0.03	26.8 (13.2)	25.4 (12.8)	25.2 (13.5)	0.07	19.7 (10.5) †‡	25.6 (12.9) §	30.4 (13.4)	<0.0001
<b>MUFA (g)</b>	20.6 (10.9)	21.3 (11.1)	22.3 (11.1)	0.06	20.8 (11.0)	21.9 (11.2)	20.9 (11.0)	0.16	22.9 (11.0) †‡	21.0 (11.0)	20.5 (11.2)	0.0002	17.6 (9.0) †‡	21.6 (11.5) §	23.7 (11.0)	<0.0001
<b>PUFA (g)</b>	8.7 (6.7)	8.2 (5.7)	8.6 (5.9)	0.51	8.4 (5.9)	8.7 (6.2)	7.9 (5.8)	0.01	9.1 (6.8) †	8.2 (5.7)	8.3 (5.5)	0.04	7.5 (5.2) †‡	8.6 (6.4)	8.9 (5.7)	<0.0001
<b>Omega-3 PUFA (g)</b>	1.35 (1.68)	1.18 (1.29)	1.26 (1.35)	0.28	1.29 (1.53)	1.27 (1.46)	1.12 (1.11)	0.22	1.42 (1.63) †	1.15 (1.33)	1.21 (1.28)	0.0002	1.07 (1.21)	1.27 (1.53)	1.30 (1.30)	<0.0001
<b>Omega-6 PUFA (g)</b>	6.7 (5.8)	6.4 (4.9)	6.6 (6.2)	0.79	6.5 (5.2)	6.7 (5.3)	6.1 (5.1)	0.01	7.0 (5.9)	6.3 (5.0)	6.3 (4.8)	0.13	5.7 (4.7) †‡	6.6 (5.5)	6.9 (5.0)	<0.0001
<b>Proteins (g)</b>	71.2 (26.8) †	74.6 (26.0) §	81.6 (28.0)	<0.0001	73.3 (28.3)	76.1 (26.3)	76.5 (26.3)	0.053	76.3 (26.3)	74.7 (26.9)	75.8 (27.6)	0.39	67.5 (23.6) †‡	74.2 (26.6) §	83.4 (27.7)	<0.0001
<b>≥1 g total protein/kg, n (%)</b>	183 (46.8)	447 (55.2)	251 (68.6)	<0.0001	231 (51.2)	426 (56.3)	224 (62.4)	0.006	240 (56.6)	418 (54.6)	223 (59.0)	0.37	138 (43.8)	442 (54.0)	301 (69.5)	<0.0001
<b>Animal sources (g)</b>	49.9 (23.6) †	53.1 (23.7) §	59.8 (24.8)	<0.0001	52.1 (25.2)	54.2 (23.8)	55.4 (23.7)	0.04	53.9 (23.2)	53.2 (24.5)	55.0 (24.7)	0.41	48.1 (21.8) †‡	52.6 (23.9) §	60.4 (25.1)	<0.0001
<b>Vegetable sources (g)</b>	21.2 (9.4)	21.5 (8.9)	21.9 (9.2)	0.56	21.2 (9.6)	21.9 (9.0)	21.2 (8.4)	0.13	22.4 (9.3) †	21.5 (8.9)	20.7 (9.2)	0.02	19.4 (8.0) †‡	21.6 (9.2) §	23.0 (9.3)	<0.0001
<b>Micronutrients</b>																
<b>Fibers (g)</b>	17.4 (7.8)	17.4 (7.7)	17.5 (8.2)	0.99	17.5 (8.2)	17.4 (7.6)	17.3 (8.0)	0.90	18.1 (7.6) †	17.3 (7.4)	16.8 (8.8)	0.009	16.4 (7.5) †	17.2 (7.7) §	18.5 (8.2)	0.001
<b>Calcium (mg)</b>	671 (373) †‡	854 (397) §	1096 (469)	<0.0001	752 (410) †‡	868 (419) §	1001 (459)	<0.0001	785 (436) †‡	859 (432) §	966 (420)	<0.0001	711 (328) †‡	847 (415) §	1012 (492)	<0.0001
<b>≥1200 mg Calcium, n (%)</b>	31 (7.9)	131 (16.0)	122 (33.0)	<0.0001	63 (13.8)	123 (16.1)	98 (27.1)	<0.0001	62 (14.5)	127 (16.5)	95 (24.6)	0.0003	25 (7.9)	136 (16.4)	123 (28.2)	<0.0001
<b>Iron (mg)</b>	11.0 (6.1)	11.0 (5.4)	11.3 (5.7)	0.63	11.0 (6.0)	11.1 (5.3)	10.9 (5.7)	0.38	11.7 (6.2) †	11.0 (5.5)	10.5 (5.2)	0.001	10.1 (4.5) †	10.9 (5.6) §	12.1 (6.2)	<0.0001
<b>Phosphorus (mg)</b>	998 (381) †‡	1093 (360) §	1272 (412)	<0.0001	1045 (401) †‡	1115 (369) §	1187 (407)	<0.0001	1089 (382) †	1101 (391)	1157 (396)	0.03	980 (316) †‡	1094 (386) §	1241 (410)	<0.0001
<b>Zinc (mg)</b>	7.6 (7.0)	7.0 (6.1) §	8.1 (7.5)	0.02	8.4 (7.7)	6.8 (6.0)	7.5 (6.6)	0.07	7.2 (6.4)	7.3 (6.3)	7.8 (7.7)	0.99	6.8 (6.8)	7.4 (6.8)	7.9 (6.4)	<0.0001
<b>Vit B1 (mg)</b>	0.97 (0.44) †	1.00 (0.42) §	1.10 (0.47)	0.0002	0.98 (0.44)	1.04 (0.45)	1.03 (0.43)	0.02	1.03 (0.45)	1.00 (0.42)	1.05 (0.47)	0.23	0.99 (0.43)	1.01 (0.44)	1.06 (0.44)	0.04
<b>Vit B2 (mg)</b>	1.36 (0.62) †‡	1.54 (0.67) §	1.81 (0.82)	<0.0001	1.45 (0.75) †‡	1.56 (0.66) §	1.71 (0.74)	<0.0001	1.44 (0.69) †‡	1.56 (0.70) §	1.69 (0.74)	<0.0001	1.48 (0.64) †	1.52 (0.64) §	1.70 (0.86)	<0.0001

Table 2. Cont.

	Total Dairy Products (Time/Day)				Milk (Time/Day)				Fresh Dairy Products (Time/Day)				Cheese (Time/Day)			
	≤2 n = 394	2–4 n = 820	≥4 n = 370	p	0 n = 456	0–1 n = 766	>1 n = 362	p	<0.5 n = 428	0.5–1.5 n = 770	>1.5 n = 386	p	≤0.5 n = 317	0.5–1.5 n = 831	>1.5 n = 436	p
<b>Vit PP (mg)</b>	14.7 (6.9)	14.4 (6.6)	14.4 (7.3)	0.58	15.0 (7.5)	14.5 (6.5)	13.8 (6.7)	0.06	15.1 (6.8)	14.3 (6.5)	14.1 (7.5)	0.03	13.8 (6.3) †	14.3 (6.7) §	15.4 (7.4)	0.003
<b>Vit B5 (mg)</b>	3.6 (1.6) †‡	4.1 (1.6) §	4.7 (2.0)	<0.0001	3.7 (1.9) †‡	4.1 (1.6) §	4.5 (1.8)	<0.0001	3.9 (1.8) †	4.1 (1.6)	4.3 (1.9)	0.005	3.9 (1.6) †	4.0 (1.7) §	4.4 (2.0)	0.0002
<b>Vit B6 (mg)</b>	1.40 (0.58) †	1.43 (0.56) §	1.52 (0.62)	0.046	1.42 (0.61)	1.46 (0.58)	1.43 (0.56)	0.33	1.47 (0.59)	1.42 (0.53)	1.45 (0.65)	0.55	1.38 (0.54) †	1.41 (0.57) §	1.55 (0.61)	<0.0001
<b>Vit B12 (µg)</b>	5.5 (9.6)	5.3 (10.4)	6.2 (12.8)	0.03	6.1 (12.9)	5.2 (9.6)	5.6 (10.5)	0.49	5.8 (10.1)	5.7 (10.8)	5.1 (11.7)	0.002	4.9 (9.3) †	5.2 (9.3) §	6.8 (14.1)	<0.0001
<b>Vit C (mg)</b>	75.9 (57.2) †	83.6 (60.9)	87.6 (63.9)	0.02	78.2 (60.5)	83.2 (59.7)	86.9 (63.4)	0.03	77.6 (60.0)	82.9 (57.2)	87.5 (68.0)	0.04	86.3 (64.6)	81.5 (57.7)	82.0 (63.8)	0.44
<b>Vit D (µg)</b>	1.81 (3.31)	1.70 (2.60)	1.73 (2.49)	0.002	1.87 (3.34)	1.69 (2.54)	1.66 (2.40)	0.61	1.95 (3.44)	1.61 (2.32)	1.74 (2.75)	0.35	1.67 (2.58)	1.77 (3.07)	1.72 (2.26)	0.009
<b>Vit E (mg)</b>	6.4 (4.9)	6.5 (4.3)	6.5 (4.8)	0.15	6.5 (4.9)	6.7 (4.5)	6.0 (4.2)	0.02	6.5 (4.7)	6.4 (4.2)	6.6 (5.1)	0.99	6.2 (5.0)	6.5 (4.5)	6.5 (4.5)	0.01

Daily intakes are derived from the 24-h dietary recall and expressed as mean (Standard Deviation), except where mentioned Abbreviations: SFA Saturated Fatty Acids, MUFA Monounsaturated Fatty Acids, PUFA Polyunsaturated Fatty Acids, Vit Vitamin Missing values for (1–5)% regarding the consumption of proteins >1 g/d † mean value of low category was significantly different from middle category (pairwise comparisons Tukey–Kramer test) ‡ mean value of low category was significantly different from high category (pairwise comparisons Tukey–Kramer test) § mean value of middle category was significantly different from high category (pairwise comparisons Tukey–Kramer test).



**Table 3.** Mean weekly food groups’ frequency consumption based on the daily frequency consumption of total dairy products and dairy product subtypes among elderly community dwellers from the 3C study, Bordeaux (France), 2001–2002, *n* = 1584.

Frequency (Time/Week)	Total Dairy Products (Time/Day)				Milk (Time/Day)				Fresh Dairy Products (Time/Day)				Cheese (Time/Day)			
	≤2 <i>n</i> = 394	2–4 <i>n</i> = 820	≥4 <i>n</i> = 370	<i>p</i>	0 <i>n</i> = 456	0–1 <i>n</i> = 766	>1 <i>n</i> = 362	<i>p</i>	<0.5 <i>n</i> = 428	0.5–1.5 <i>n</i> = 770	>1.5 <i>n</i> = 386	<i>p</i>	≤0.5 <i>n</i> = 317	0.5–1.5 <i>n</i> = 831	>1.5 <i>n</i> = 436	<i>p</i>
Milk	2.0 (3.2) †‡	6.3 (3.9) §	11.2 (6.5)	<0.0001	/	/	/	/	5.6 (5.3) †‡	6.6 (5.5)	6.6 (5.8)	0.003	6.9 (6.2) ‡	6.5 (5.4)	5.7 (5.2)	0.02
Fresh DP	3.3 (3.6) †‡	7.2 (4.5) §	11.0 (5.0)	<0.0001	6.7 (5.6) ‡	7.0 (4.9) §	7.9 (5.0)	0.0005	/	/	/	/	8.6 (5.7) †‡	7.0 (4.6) §	6.1 (5.5)	<0.0001
Cheese	5.8 (4.2) †‡	7.4 (4.2) §	10.5 (4.7)	<0.0001	8.1 (4.9)	7.7 (4.5)	7.3 (4.5)	0.11	8.8 (4.7) †‡	7.4 (4.1)	7.1 (5.2)	<0.0001	/	/	/	/
Cereals, bread	18.2 (5.5)	18.6 (5.2)	18.9 (5.7)	0.18	18.2 (5.7)	18.7 (5.1)	18.8 (5.5)	0.23	18.8 (5.0) ‡	18.9 (5.1) §	17.8 (6.2)	0.02	17.5 (6.0) †‡	18.4 (5.3) §	19.7 (4.8)	<0.0001
Pulses	0.6 (0.7)	0.6 (0.6)	0.6 (0.8)	0.92	0.6 (0.6)	0.6 (0.7)	0.6 (0.6)	0.91	0.7 (0.8) ‡	0.6 (0.6)	0.5 (0.6)	0.001	0.5 (0.7) ‡	0.6 (0.6)	0.7 (0.8)	0.002
Pasta	2.0 (1.5)	2.0 (1.4)	2.3 (1.8)	0.17	2.1 (1.5)	2.1 (1.4)	2.2 (1.7)	0.83	2.1 (1.5)	2.0 (1.4)	2.3 (1.8)	0.34	2.0 (1.4) ‡	2.0 (1.4) §	2.4 (1.7)	0.004
Potatoes	2.4 (1.6)	2.7 (1.7)	2.7 (1.8)	0.07	2.6 (1.7)	2.6 (1.7)	2.7 (1.7)	0.62	2.7 (1.6)	2.6 (1.7)	2.5 (1.7)	0.40	2.4 (1.6) ‡	2.6 (1.7) §	2.9 (1.8)	0.0002
Rice	1.3 (1.4)	1.3 (1.1)	1.4 (1.3)	0.09	1.4 (1.3)	1.3 (1.2)	1.3 (1.2)	0.83	1.2 (1.2)	1.3 (1.2)	1.4 (1.3)	0.04	1.2 (1.2)	1.3 (1.2)	1.4 (1.3)	0.02
Biscuits, cakes	1.7 (3.0) ‡	2.2 (3.5) §	2.7 (4.1)	0.0006	1.8 (3.1) ‡	2.2 (3.4) §	2.8 (4.2)	0.0003	2.0 (3.0)	2.2 (3.6)	2.4 (3.9)	0.18	2.0 (3.3)	2.3 (3.7)	2.2 (3.4)	0.39
Sweets, chocolate, soda	7.8 (6.2) ‡	8.7 (6.7) §	10.2 (8.1)	0.0006	7.6 (6.2) †‡	8.8 (6.8) §	10.4 (8.0)	<0.0001	8.4 (6.2)	9.0 (6.9)	8.9 (7.8)	0.53	7.8 (6.6) ‡	9.0 (7.0)	9.3 (7.1)	0.01
Pizza, sandwich	0.4 (0.7)	0.4 (0.8)	0.5 (0.9)	0.51	0.4 (0.8)	0.4 (0.7)	0.5 (0.9)	0.56	0.4 (0.6)	0.4 (0.8)	0.5 (1.0)	0.66	0.4 (0.7)	0.4 (0.8)	0.4 (0.7)	0.65
Raw vegetables, salad	8.7 (5.0)	9.3 (5.1)	8.9 (5.7)	0.07	9.1 (5.3)	9.1 (5.0)	9.0 (5.6)	0.62	8.9 (5.3)	9.0 (4.9)	9.3 (5.8)	0.70	8.7 (5.5)	9.2 (5.0)	9.1 (5.4)	0.12
Cooked vegetables	9.5 (4.3) †‡	10.3 (4.2)	10.6 (4.6)	0.01	9.8 (4.4)	10.4 (4.3)	10.1 (4.3)	0.09	9.8 (4.4)	10.2 (4.1)	10.5 (4.7)	0.15	10.2 (4.5)	10.0 (4.1)	10.4 (4.6)	0.56
Fruits	13.4 (7.1)	13.5 (6.5)	13.5 (7.3)	0.53	13.6 (7.3)	13.4 (6.5)	13.5 (7.0)	0.78	13.4 (6.5)	13.4 (6.9)	13.7 (7.2)	0.89	13.1 (6.6)	13.7 (7.0)	13.4 (6.8)	0.46
Charcuterie	1.9 (2.4)	1.6 (2.1)	1.5 (2.3)	0.03	1.9 (2.6) ‡	1.7 (2.1) §	1.3 (1.8)	0.01	2.1 (2.5) †‡	1.6 (2.1) §	1.2 (2.1)	<0.0001	1.4 (2.0) ‡	1.5 (2.0) §	2.0 (2.7)	0.0005
Fish, seafood	2.9 (1.8)	2.9 (1.7)	2.8 (1.8)	0.86	2.9 (1.9)	2.9 (1.7)	2.7 (1.7)	0.17	2.8 (1.7)	2.9 (1.7)	2.9 (1.9)	0.68	2.9 (1.9)	2.8 (1.7)	2.9 (1.8)	0.74
Eggs	1.4 (1.1) †	1.5 (1.1)	1.5 (1.2)	0.01	1.4 (1.0)	1.5 (1.2)	1.5 (1.1)	0.59	1.4 (1.2)	1.5 (1.0)	1.5 (1.1)	0.03	1.5 (1.1)	1.5 (1.0)	1.5 (1.3)	0.79
Meat	5.1 (2.7) †	4.6 (2.3)	4.9 (2.5)	0.04	5.0 (2.5) ‡	4.8 (2.5)	4.5 (2.3)	0.04	5.4 (2.6) †‡	4.6 (2.3)	4.6 (2.4)	<0.0001	4.7 (2.6) ‡	4.6 (2.3) §	5.3 (2.5)	<0.0001
Poultry	1.8 (1.2)	1.8 (1.2)	1.9 (1.4)	0.61	1.9 (1.3)	1.7 (1.2)	1.8 (1.3)	0.49	1.7 (1.2)	1.8 (1.3)	1.9 (1.4)	0.44	1.7 (1.3) ‡	1.7 (1.2) §	2.0 (1.4)	0.02

Table 3. Cont.

Frequency (Time/Week)	Total Dairy Products (Time/Day)				Milk (Time/Day)				Fresh Dairy Products (Time/Day)				Cheese (Time/Day)			
	≤2 n = 394	2–4 n = 820	≥4 n = 370	p	0 n = 456	0–1 n = 766	>1 n = 362	p	<0.5 n = 428	0.5–1.5 n = 770	>1.5 n = 386	p	≤0.5 n = 317	0.5–1.5 n = 831	>1.5 n = 436	p
Coffee	6.9 (5.5) †‡	5.3 (4.7)	5.0 (5.3)	<0.0001	8.1 (5.6) †‡	4.8 (4.6)	4.5 (4.5)	<0.0001	5.4 (5.0)	5.7 (4.9)	6.0 (5.6)	0.46	5.3 (5.1)	5.7 (4.9)	5.9 (5.6)	0.33
Tea	2.8 (4.6)	2.6 (4.3)	2.9 (4.9)	0.92	3.3 (4.6) †	2.4 (4.4)	2.8 (4.7)	0.0006	2.2 (4.2) †‡	2.9 (4.6)	3.1 (4.7)	0.002	2.9 (4.7)	2.8 (4.6)	2.5 (4.2)	0.28
Alcohol	11.9 (13.6) †‡	9.6 (10.9)	8.9 (10.6)	0.009	11.4 (13.7) ‡	10.6 (11.2) §	6.9 (8.5)	<0.0001	13.4 (14.0) †‡	9.3 (10.5) §	7.6 (9.9)	<0.0001	8.0 (10.1) ‡	8.9 (9.9) §	13.4 (14.6)	<0.0001

† mean value of the low category was significantly different from the middle category (pairwise comparisons Tukey–Kramer test). ‡ mean value of the low category was significantly different from the high category (pairwise comparisons Tukey–Kramer test) § mean value of the middle category was significantly different from the high category (pairwise comparisons Tukey–Kramer test). Values are mean (Standard Deviation) Abbreviations: DP Dairy Products.

Table 4. Mean daily dairy product (and subtypes) intakes based on the weekly frequency consumption of total dairy products and dairy product subtypes among elderly community dwellers from the 3C study, Bordeaux (France), 2001–2002, n = 1584.

Daily Intake	Total Dairy Products (Time/Day) *				Milk (Time/Day)				Fresh Dairy Products (Time/Day)				Cheese (Time/Day)			
	≤2 n = 394	2–4 n = 820	≥4 n = 370	p	0 n = 456	0–1 n = 766	>1 n = 362	p	<0.5 n = 428	0.5–1.5 n = 770	>1.5 n = 386	p	≤0.5 n = 317	0.5–1.5 n = 831	>1.5 n = 436	p
Milk (mL)	43.1 (105.4) †‡	111.5 (145.1) §	186.7 (185.3)	<0.0001	78.8 (107.6) †‡	126.5 (147.2) §	217.3 (181.3)	<0.0001	97.7 (144.7)	119.3 (162.8)	113.5 (150.8)	0.02	122.4 (160.2)	111.3 (151.4)	105.9 (159.2)	0.10
Fresh Dairy Products (g)	43.2 (84.3) †‡	83.1 (99.0) §	122.6 (110.9)	<0.0001	42.9 (44.9)	80.1 (97.8)	91.9 (104.2)	0.04	15.1 (47.2) †‡	80.3 (88.4) §	161.3 (116.8)	<0.0001	103.0 (116.9) †‡	82.5 (96.7) §	67.1 (98.6)	<0.0001
Cheese (g)	33.1 (40.6) †‡	39.3 (39.4) §	52.6 (45.2)	<0.0001	11.4 (13.7)	39.6 (39.3)	41.1 (42.3)	0.83	48.1 (43.9) †‡	39.3 (40.9)	36.3 (39.6)	<0.0001	10.6 (22.4) †‡	38.1 (36.7) §	68.3 (44.1)	<0.0001

\* French Dairy Products intake recommendations at the date of the dietary surveys (2001) were 3–4 servings of DP/day (whatever the subclass) Daily consumed amounts are derived from the 24-h dietary recall and expressed as mean (Standard Deviation) † mean value of the low category was significantly different from the middle category (pairwise comparisons Tukey–Kramer test) ‡ mean value of the low category was significantly different from the high category (pairwise comparisons Tukey–Kramer test) § mean value of the middle category was significantly different from the high category (pairwise comparisons Tukey–Kramer test).

### 3.2.2. Fresh DP

Second, regarding the frequency consumption of fresh DP, sex, marital status, and income were all significantly associated with fresh DP intake: participants with the highest fresh DP frequency consumption were more often women (72.0% for the highest fresh DP intake tertile vs. 47.0% for the lowest ones), widowed (40.5% for the highest fresh DP intake tertile vs. 27.3% for the lowest ones), and reported the lowest incomes. Among other characteristics, the frequency of consumption of fresh DP was significantly associated with social isolation and smoking status; the moderate consumers being less isolated (+1% of isolated participants with highest fresh DP intakes compared with the lowest ones), and the lowest fresh DP consumers more often being current or ex-smokers than the others (Table 1).

The frequency of fresh DP intake was significantly associated with the reported daily total energy intake of participants; a higher mean energy intake was reported among participants with the lowest frequency consumption of fresh DP. The consumption of total fatty acids, including MUFAs, total PUFAs, and omega-3 PUFAs, proteins from vegetable origins, and fiber were significantly lower among participants with the highest frequency consumption of fresh DP (Table 2). Again, the reported consumptions of calcium, phosphorus, and vitamin B2, in part provided by DP, were the highest when the frequency of fresh DP consumption was the highest. The higher frequency consumption of fresh DP was significantly associated with lower intakes of fiber, iron, and vitamins PP and B12 (Table 2). The proportion of participants in line with the RDA for calcium, but not for protein, significantly increased with the frequency of fresh DP intake.

The frequency consumption of fresh DP was significantly positively associated with that of milk while inversely associated with that of cheese (Table 3). The consumed amount of fresh DP was significantly higher among participants with the highest frequency consumption of milk and lower among participants with the highest frequency consumption of cheese, compared with the lowest frequency consumers (92 g/day vs. 43 g/day on average and 67 g/day vs. 103 g/day on average, respectively) (Table 4). In the study of all food groups recorded in the FFQ database, when the frequency of consumption of fresh DP was highest, the frequency consumption of rice, eggs, and tea was highest, while the frequency consumption of cereals, pulses, charcuterie, meat, and alcohol was lowest. The frequency consumption of all other food groups was not significantly associated with that of fresh DP (Table 3).

### 3.2.3. Cheese

Third, regarding the frequency of cheese intake, participants with the highest report were significantly more often men (48.2% men for the highest cheese intake tertile vs. 29.1% for the lowest ones) and married (59.9% married men for the highest cheese intake tertile vs. 50.5% for the lowest ones). The frequency consumption of cheese was significantly associated with social isolation and smoking status: participants with the highest frequency of cheese intake were less often isolated (5.5% for the highest cheese intake tertile vs. 10.2% for the lowest ones) and never smokers (58.0% for the highest cheese intake tertile vs. 67.2% for the lowest ones) (Table 1).

The reported daily total energy intake of participants was significantly associated with their cheese intake, as the highest consumers reported 370 kcal/day more than the lowest consumers on average. The consumption of carbohydrates, total and all sub-types fatty acids, proteins (from animal and vegetable sources), fiber, calcium, phosphorus, zinc, and all vitamins provided in part by DP were higher among participants with the highest frequency of cheese consumption (Table 2). The proportion of participants in line with the RDA for proteins and calcium significantly increased with the frequency of cheese intake. The frequency of consumption of cheese was inversely significantly associated with that of milk and fresh DP. This association was only observed regarding the consumed amount of fresh DP (67 g/day vs. 103 g/day on average for the highest vs. the lowest frequency of cheese consumption categories) but not the consumed amount of milk (Table 4).

When the frequency of consumption of cheese was highest, the frequency consumption of cereals, pulses, pasta, potatoes, rice, sweets, charcuterie, meat, poultry, and alcohol was highest. The frequency consumption of all other food groups was not significantly associated with that of cheese (Table 3).

#### 4. Discussion

In this large sample of French elderly community dwellers, we observed that DP frequency consumption was associated with several socio-demographic, dietary characteristics, and lifestyle factors, with specificities according to each DP sub-type. Gender and smoking status appeared as key factors both associated with total DP and each DP sub-type intake, while marital status and social isolation were only associated with fresh DP and cheese frequency consumption, in the opposite direction. Overall, it appears from these results that cheese consumers differed from that of milk and fresh DP: a higher cheese frequency consumption was observed among men, married, less isolated, and more often smokers. Regarding dietary data, both food group and nutrient intakes differed according to the DP sub-type consumed. The fresh DP frequency consumers exhibited different dietary patterns than milk or cheese consumers as observed on the frequency consumptions of cereals, pulses, sweets and chocolate, eggs, and tea. As a consequence, these differences were also observed on a majority of nutrients, except for calcium, phosphorus, and vitamin B2, whose consumptions were always significantly higher regardless of the higher frequency of milk, fresh DP, or cheese consumption.

Few studies have characterized DP consumers, particularly among older adults in France [9,41]. In a previous study focusing on elderly people enrolled in a population-based cohort in south-east France and implemented in 2002 (i.e., at the same time as the present dietary survey) [29], DP consumption appeared as a major provider of both SFA and protein (mainly from animal sources) intakes. This was in accordance with results from the present study, while we added that among DP sub-types, the highest frequency consumption of fresh DP was not the main provider of these particular nutrients. Indeed, specific DP dietary patterns were observed here, since higher frequency consumers of fresh DP were also higher frequency consumers of milk, while higher frequency consumers of cheese were the lowest frequency consumers of milk and fresh DP.

Interestingly, from a recent national survey [42], it appeared that among participants aged 55 to 79 years in 2014, only 19% were aware of the French national guidelines, and 64% reported lower estimates than guidelines. The same results were reported earlier in another national sample of French elderly participants, suggesting that the advancement of knowledge, and possibly, as a consequence, of eating habits, may not yet have improved over time [43]. However, being high consumers of total DP or DP sub-types significantly increased the proportion of participants in line with the national total protein and calcium RDA. This would suggest (i) encouraging the consumption of total DP and particularly of milk and cheese, among this vulnerable population, to ensure adequate intake of protein and calcium [6], and (ii) modifying the guidelines about DP among older adults. However, this would also encourage a higher SFA intake, already above the recommendations among this sample as previously reported [36] and which may be not desired [25–27]. On the other hand, the various dietary patterns of DP consumers, whatever the sub-type, hence the multiple providers of SFA, complexed the picture further [23,28]. The best way to communicate about these recommendations on total DP, DP sub-types, and protein and calcium intake remains a public health challenge [5]. Indeed, when comparing the present results established on a sample of older people 67 years and over in 2001 with recent ones, we emphasize the secular trend for a decreased consumption of total DP over time in France. However, we also already described that the intake of major food groups appeared relatively stable during a follow-up in 3C-Bordeaux [44]. Despite the traditional French culinary cultural habits, two national surveys (i.e., the INCA2 and INCA3 studies) also reported that skipping breakfast (usually associated with a higher consumption of milk) becomes common, as well the simplification of main meals characterized by a single dish and therefore the absence of dessert, and possibly of yogurt [9,45].

Regarding the dietary patterns of the studied sample, we observed that the other recorded food groups' intake was distinctive features of each DP sub-type consumer. Briefly, the highest frequency

consumers of milk faced a “biscuits and snacking” pattern, already identified among this cohort [35], of mainly women, who we could imagine dipping their biscuits in the milk. For the highest frequency consumers of fresh DP, we would be in the presence of a “low total energy intake” pattern, described as widowed and isolated women with low incomes. This can be compared with the “small eaters” pattern already characterized among this cohort [35]. For the highest frequency consumers of cheese, their overall dietary pattern referred to a “bon vivant” pattern, mainly characterized by men, who we could imagine consuming cheese in a friendly atmosphere, eating a piece of bread, a piece of sausage, drinking wine, and smoking. This last pattern could be compared with the “charcuterie-meat-alcohol” dietary pattern already identified by another statistical approach in this cohort but considering total DP intakes [35]. Here, it appears that “cheese” could be considered as the fourth component of such a dietary pattern, also known as the “traditional pattern” or “western diet” [46], and encourages a split of the total DP food group as separated components to build data-driven dietary patterns. It should be acknowledged that high cheese consumption is a hallmark of French dietary habits. Already, in 2009, Sofi et al. reported that Greece and France were countries from the Mediterranean basin with the highest consumption of cheese [47]. More recently, a report among the SHARE database reported considerable heterogeneity in DP consumption across Europe, with higher levels in central and northern countries and in Spain, and the lowest prevalence of dairy intake in eastern European countries [48]. Finally, the EFSA survey also reported that France and Italy were both countries with a large consumption of cheese, and that France is represented by low consumers of milk [49]. Altogether, the present results were in line with these previous observations.

As expected, several socio-demographic and lifestyle characteristics were associated with the consumption of total DP in the present studied sample, and our data added details on their associations with DP sub-types. Indeed, gender is a largely recognized factor associated with dietary habits, and our results confirmed that men were more likely high-frequency cheese consumers than women, who in turn were more often classified as higher milk and fresh DP frequency consumers in this sample [35,50]. An association between the frequency consumption of cheese and income would have been expected [51]: the maxim ‘there is no good meal without cheese’ appears as a key determinant of the dietary habits of these French participants, whatever the expensive costs of cheese [36]. Decreased perceived attractiveness of food with increased age in terms of taste, appetite, and palatability of food was also commonly admitted [52]. It may encourage elderly persons to choose more tasty cheese in addition to their traditional habits. Finally, smoking status was also differentially associated with the frequency of DP sub-types, as already observed in a previous study reporting that French and worldwide yogurt consumers, more often never smokers, had a better quality diet and lifestyle than non-consumers [53]. Across Europe, gender and age have also been associated with different total DP intakes, with women being greater consumers than men and older adults of 80 years and more being lesser consumers than their younger counterparts [48]. Among environmental factors, the influence of family relations on DP intakes has been reported, such as, for instance, the similarity between mothers and daughters in dairy-related dietary patterns [54]. In the present study, family relations were only assessed by marital status (including married, widowed, or separated and single people). The influence of family relations on DP intakes was illustrated by the fact that men were more often married and cheese consumers, and women more often widowed and fresh DP consumers.

We acknowledge that the accuracy of food intake assessment is crucial in dietary studies, and that performing a single 24-h dietary recall may have induced underestimations of nutrient intakes and intra-individual variations. This methodology also prevented us from assessing the possible loss of vitamins, minerals, and energy between the two surveys. However, a large sample size, even a single dietary survey, may be used to determine the average intake in defined subgroups of a population [55]. Moreover, results from the present study were in line with a previous national report (i.e., INCA 3 study, implemented in 2017 and using a quantitative dietary approach), where the consumed amounts of milk, fresh DP, and cheese were quite similar [42]. Finally, the 24-h dietary recall was administered at the same time as a comprehensive FFQ to collect weekly eating habits, and both surveys exhibited

a high concordance between several food groups and nutrient intakes [37,44,56]. Since the present study is cross-sectional and observational, it prevented us from drawing definite conclusions on the associations between DP intakes and socio-demographics, lifestyle, or dietary data and some residual confounding could also explain our observations. The delay of 18 years between the 2 dietary surveys might have decreased the relevance of the present findings, while (i) the French RDA applied in 2001 for older adults is still in progress in 2020, (ii) the DP (and mainly cheese) intakes are part of the hallmark of French dietary habits [47], and it is unlikely that the characteristics of DP consumers have changed dramatically during this period, and (iii) understanding the correlates of DP consumption in year 2001–2002 can still inform today's DP consumption in the context of the life course approach of nutrition on health. Therefore, collecting this much data appears valuable and can still be informative. Finally, the representative nature of the sample needs to be established before our results can be extended to a larger sample of French elderly as a whole and conclusions drawn with regard to the prevention of inappropriate nutrient intake. Therefore, our results cannot be generalized to populations from different geographic areas with different socio-demographic backgrounds and/or cultural dietary habits. The strengths of the present study included the large sample size, the use of complementary dietary surveys, and the involvement of elderly community dwellers for whom DP recommendations appeared essential to prevent inadequate nutrient intake and possibly disease onset. Finally, this kind of study about non-dietary factors related to total DP and DP sub-type intakes remains strongly limited.

Thanks to the present cross-sectional study, it was possible to identify socio-demographic characteristics and lifestyle factors associated with quantitative and qualitative DP intakes in a French elderly group. It appears that each DP sub-type was also part of distinctive dietary patterns, which encourages individual consideration of these food groups in further analyses on nutrient adequacy among older adults.

**Author Contributions:** Conceptualization, C.F.; Formal analysis, H.P.; Funding acquisition, C.F.; Methodology, C.M., C.S. and C.F.; Supervision, C.F.; Validation, C.M. and C.S.; Writing – original draft, H.P. and C.F.; Writing–review and editing, C.M., C.S. and C.F. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** This research was funded by the Centre National Interprofessionnel de l'Economie Laitière (CNIEL) grant number (2018-170).

**Acknowledgments:** The 3C Study is conducted under a partnership agreement between the Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), the Victor Segalen–Bordeaux II University and the Sanofi-Synthelabo Company. The Fondation pour la Recherche Médicale funded the preparation and initiation of the study. The 3C-Study is also supported by the Caisse Nationale Maladie des Travailleurs Salariés, Direction Générale de la Santé, Conseils Régionaux of Aquitaine and Bourgogne, Fondation de France, Ministry of Research INSERM Programme 'Cohortes et collections de données biologiques', the Mutuelle Générale de l'Education Nationale, the Fondation Plan Alzheimer (FCS 2009–2012), and the Caisse Nationale pour la Solidarité et l'Autonomie (CNSA).

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest regarding the presented work.

## References

1. DoEaS, U.N. World Population Prospects: The 2017 Revision, Key Findings and Advance Tables. Available online: [https://population.un.org/wpp/Publications/Files/WPP2019\\_10KeyFindings.pdf](https://population.un.org/wpp/Publications/Files/WPP2019_10KeyFindings.pdf) (accessed on 17 May 2020).
2. World Health Organization. "Aging Well" Must Be a Global Priority. 2014. Available online: <https://www.who.int/news-room/detail/06-11-2014--ageing-well-must-be-a-global-priority> (accessed on 29 October 2020).
3. Di Ciaula, A.; Portincasa, P. The environment as a determinant of successful aging or frailty. *Mech. Ageing Dev.* **2020**, *188*, 111244. [CrossRef]
4. France, S.P. Manger Bouger. Available online: <https://www.mangerbouger.fr/PNNS> (accessed on 29 October 2020).
5. van Staveren, W.A.; de Groot, L.C. Evidence-based dietary guidance and the role of dairy products for appropriate nutrition in the elderly. *J. Am. Coll. Nutr.* **2011**, *30*, 429S–437S. [CrossRef] [PubMed]



6. ter Borg, S.; Verlaan, S.; Hemsworth, J.; Mijnarends, D.M.; Schols, J.M.; Luiking, Y.C.; de Groot, L.C. Micronutrient intakes and potential inadequacies of community-dwelling older adults: A systematic review. *Br. J. Nutr.* **2015**, *113*, 1195–1206. [[CrossRef](#)]
7. Quann, E.E.; Fulgoni, V.L., 3rd; Auestad, N. Consuming the daily recommended amounts of dairy products would reduce the prevalence of inadequate micronutrient intakes in the United States: Diet modeling study based on NHANES 2007–2010. *Nutr. J.* **2015**, *14*, 90. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
8. Pereira, P.C. Milk nutritional composition and its role in human health. *Nutrition* **2014**, *30*, 619–627. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
9. Coudray, B. The contribution of dairy products to micronutrient intakes in France. *J. Am. Coll. Nutr.* **2011**, *30*, 410S–414S. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
10. Estaquio, C.; Castetbon, K.; Kesse-Guyot, E.; Bertrais, S.; Deschamps, V.; Dauchet, L.; Peneau, S.; Galan, P.; Hercberg, S. The French National Nutrition and Health Program score is associated with nutritional status and risk of major chronic diseases. *J. Nutr.* **2008**, *138*, 946–953. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
11. Estaquio, C.; Kesse-Guyot, E.; Deschamps, V.; Bertrais, S.; Dauchet, L.; Galan, P.; Hercberg, S.; Castetbon, K. Adherence to the French Programme National Nutrition Sante Guideline Score is associated with better nutrient intake and nutritional status. *J. Am. Diet. Assoc.* **2009**, *109*, 1031–1041. [[CrossRef](#)]
12. Savaiano, D.A.; Hutkins, R.W. Yogurt, cultured fermented milk, and health: A systematic review. *Nutr. Rev.* **2020**. [[CrossRef](#)]
13. Gaucheron, F. Milk and dairy products: A unique micronutrient combination. *J. Am. Coll. Nutr.* **2011**, *30*, 400S–409S. [[CrossRef](#)]
14. Rizzoli, R. Dairy products, yogurts, and bone health. *Am. J. Clin. Nutr.* **2014**, *99*, 1256S–1262S. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Dehghan, M.; Mente, A.; Rangarajan, S.; Sheridan, P.; Mohan, V.; Iqbal, R.; Gupta, R.; Lear, S.; Wentzel-Viljoen, E.; Avezum, A.; et al. Association of dairy intake with cardiovascular disease and mortality in 21 countries from five continents (PURE): A prospective cohort study. *Lancet* **2018**, *392*, 2288–2297. [[CrossRef](#)]
16. Trichia, E.; Luben, R.; Khaw, K.T.; Wareham, N.J.; Imamura, F.; Forouhi, N.G. The associations of longitudinal changes in consumption of total and types of dairy products and markers of metabolic risk and adiposity: Findings from the European Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Norfolk study, United Kingdom. *Am. J. Clin. Nutr.* **2020**, *111*, 1018–1026. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Thorning, T.K.; Raben, A.; Tholstrup, T.; Soedamah-Muthu, S.S.; Givens, I.; Astrup, A. Milk and dairy products: Good or bad for human health? An assessment of the totality of scientific evidence. *Food Nutr. Res.* **2016**, *60*, 32527. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
18. Bhavadharini, B.; Dehghan, M.; Mente, A.; Rangarajan, S.; Sheridan, P.; Mohan, V.; Iqbal, R.; Gupta, R.; Lear, S.; Wentzel-Viljoen, E.; et al. Association of dairy consumption with metabolic syndrome, hypertension and diabetes in 147 812 individuals from 21 countries. *BMJ Open Diabetes Res. Care* **2020**, *8*. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
19. Guo, J.; Givens, D.I.; Astrup, A.; Bakker, S.J.L.; Goossens, G.H.; Kratz, M.; Marette, A.; Pijl, H.; Soedamah-Muthu, S.S. The Impact of Dairy Products in the Development of Type 2 Diabetes: Where Does the Evidence Stand in 2019? *Adv. Nutr.* **2019**, *10*, 1066–1075. [[CrossRef](#)]
20. Ding, M.; Li, J.; Qi, L.; Ellervik, C.; Zhang, X.; Manson, J.E.; Stampfer, M.; Chavarro, J.E.; Rexrode, K.M.; Kraft, P.; et al. Associations of dairy intake with risk of mortality in women and men: Three prospective cohort studies. *BMJ* **2019**, *367*, l6204. [[CrossRef](#)]
21. Drouin-Chartier, J.P.; Li, Y.; Ardisson Korat, A.V.; Ding, M.; Lamarche, B.; Manson, J.E.; Rimm, E.B.; Willett, W.C.; Hu, F.B. Changes in dairy product consumption and risk of type 2 diabetes: Results from 3 large prospective cohorts of US men and women. *Am. J. Clin. Nutr.* **2019**, *110*, 1201–1212. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. Guo, J.; Astrup, A.; Lovegrove, J.A.; Gijsbers, L.; Givens, D.I.; Soedamah-Muthu, S.S. Milk and dairy consumption and risk of cardiovascular diseases and all-cause mortality: Dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur. J. Epidemiol.* **2017**, *32*, 269–287. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Astrup, A.; Geiker, N.R.W.; Magkos, F. Effects of Full-Fat and Fermented Dairy Products on Cardiometabolic Disease: Food Is More Than the Sum of Its Parts. *Adv. Nutr.* **2019**, *10*, 924S–930S. [[CrossRef](#)]

24. Thorning, T.K.; Bertram, H.C.; Bonjour, J.P.; de Groot, L.; Dupont, D.; Feeney, E.; Ipsen, R.; Lecerf, J.M.; Mackie, A.; McKinley, M.C.; et al. Whole dairy matrix or single nutrients in assessment of health effects: Current evidence and knowledge gaps. *Am. J. Clin. Nutr.* **2017**, *105*, 1033–1045. [[CrossRef](#)]
25. Kris-Etherton, P.M.; Krauss, R.M. Public health guidelines should recommend reducing saturated fat consumption as much as possible: YES. *Am. J. Clin. Nutr.* **2020**. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Krauss, R.M.; Kris-Etherton, P.M. Public health guidelines should recommend reducing saturated fat consumption as much as possible: NO. *Am. J. Clin. Nutr.* **2020**. [[CrossRef](#)]
27. Krauss, R.M.; Kris-Etherton, P.M. Public health guidelines should recommend reducing saturated fat consumption as much as possible: Debate Consensus. *Am. J. Clin. Nutr.* **2020**. [[CrossRef](#)]
28. Astrup, A.; Magkos, F.; Bier, D.M.; Brenna, J.T.; de Oliveira Otto, M.C.; Hill, J.O.; King, J.C.; Mente, A.; Ordovas, J.M.; Volek, J.S.; et al. Saturated Fats and Health: A Reassessment and Proposal for Food-Based Recommendations: JACC State-of-the-Art Review. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2020**, *76*, 844–857. [[CrossRef](#)]
29. Carriere, I.; Delcourt, C.; Lacroux, A.; Gerber, M.; Group, P.S. Nutrient intake in an elderly population in southern France (POLANUT): Deficiency in some vitamins, minerals and omega-3 PUFA. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* **2007**, *77*, 57–65. [[CrossRef](#)]
30. Laird, E.; Casey, M.C.; Ward, M.; Hoey, L.; Hughes, C.F.; McCarroll, K.; Cunningham, C.; Strain, J.J.; McNulty, H.; Molloy, A.M. Dairy Intakes in Older Irish Adults and Effects on Vitamin Micronutrient Status: Data from the TUDA Study. *J. Nutr. Health Aging* **2017**, *21*, 954–961. [[CrossRef](#)]
31. Hiza, H.A.; Casavale, K.O.; Guenther, P.M.; Davis, C.A. Diet quality of Americans differs by age, sex, race/ethnicity, income, and education level. *J. Acad. Nutr. Diet.* **2013**, *113*, 297–306. [[CrossRef](#)]
32. Kang, M.; Park, S.Y.; Shvetsov, Y.B.; Wilkens, L.R.; Marchand, L.L.; Boushey, C.J.; Paik, H.Y. Sex differences in sociodemographic and lifestyle factors associated with diet quality in a multiethnic population. *Nutrition* **2019**, *66*, 147–152. [[CrossRef](#)]
33. Touvier, M.; Mejean, C.; Kesse-Guyot, E.; Vergnaud, A.C.; Hercberg, S.; Castetbon, K. Sociodemographic and economic characteristics associated with dairy intake vary across genders. *J. Hum. Nutr. Diet.* **2011**, *24*, 74–85. [[CrossRef](#)]
34. Group, C.S. Vascular factors and risk of dementia: Design of the Three-City Study and baseline characteristics of the study population. *Neuroepidemiology* **2003**, *22*, 316–325. [[CrossRef](#)]
35. Samieri, C.; Jutand, M.A.; Feart, 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. *J. Am. Diet. Assoc.* **2008**, *108*, 1461–1471. [[CrossRef](#)]
36. Feart, C.; Jutand, M.A.; Larrieu, S.; Letenneur, L.; Delcourt, C.; Combe, N.; Barberger-Gateau, P. 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*, 1046–1057. [[CrossRef](#)]
37. Simermann, J.; Barberger-Gateau, P.; Berr, C. Validation d'un questionnaire de fréquence de consommation alimentaire dans une population âgée. In Proceedings of the 25e Congrès Annuel de la Société Française de Nutrition Clinique et Métabolisme SFNEP, Montpellier, France, 28–30 November 2007; pp. S69–S70.
38. Martin, A. The 'apports nutritionnels conseillés (ANC)' for the French population. *Reprod Nutr. Dev.* **2001**, *41*, 119–128. [[CrossRef](#)]
39. Rahi, B.; Colombet, Z.; Gonzalez-Colaco Harmand, M.; Dartigues, J.F.; Boirie, Y.; Letenneur, L.; Feart, C. Higher Protein but Not Energy Intake Is Associated With a Lower Prevalence of Frailty Among Community-Dwelling Older Adults in the French Three-City Cohort. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* **2016**, *17*, 672 e677–672 e611. [[CrossRef](#)]
40. Cederholm, T.; Jensen, G.L.; Correia, M.; Gonzalez, M.C.; Fukushima, R.; Higashiguchi, T.; Baptista, G.; Barazzoni, R.; Blaauw, R.; Coats, A.; et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition—A consensus report from the global clinical nutrition community. *Clin. Nutr.* **2019**, *38*, 1–9. [[CrossRef](#)]
41. Dubuisson, C.; Lioret, S.; Touvier, M.; Dufour, A.; Calamassi-Tran, G.; Volatier, J.L.; Lafay, L. Trends in food and nutritional intakes of French adults from 1999 to 2007: Results from the INCA surveys. *Br. J. Nutr.* **2010**, *103*, 1035–1048. [[CrossRef](#)]
42. Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de L'alimentation, INCA 3: Evolution des Habitudes et Modes de Consommation, de Nouveaux Enjeux en Matière de Sécurité Sanitaire et de Nutrition. Available online: <https://www.anses.fr/fr/content/inca-3-evolution-des-habitudes-et-modes-de-consommation-de-nouveaux-enjeux-en-matiere-de-securite-sanitaire-et-de-nutrition> (accessed on 29 October 2020).



43. Escalon, H.; Bossard, C.; dir Beck, F. Baromètre santé nutrition 2008. In *Baromètres Santé, 2009*; Denis, S., Ed.; Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (INPES): Saint-Denis, France, 2008; p. 424. ISBN 978-2-9161-9205.
44. Pelletier, A.; Barul, C.; Feart, C.; Helmer, C.; Bernard, C.; Periot, O.; Dilharreguy, B.; Dartigues, J.F.; Allard, M.; Barberger-Gateau, P.; et al. Mediterranean diet and preserved brain structural connectivity in older subjects. *Alzheimers Dement.* **2015**, *11*, 1023–1031. [[CrossRef](#)]
45. Charby, J.; Héble, P.; Vaudaine, S. Les produits laitiers en France: Évolution du marché et place dans la diète. *Cah. Nutr. Diététique* **2017**, *52*, S25–S34. [[CrossRef](#)]
46. Tucker, K.L.; Dallal, G.E.; Rush, D. Dietary patterns of elderly Boston-area residents defined by cluster analysis. *J. Am. Diet. Assoc.* **1992**, *92*, 1487–1491.
47. Sofi, F. The Mediterranean diet revisited: Evidence of its effectiveness grows. *Curr. Opin. Cardiol.* **2009**, *24*, 442–446. [[CrossRef](#)]
48. Ribeiro, I.; Gomes, M.; Figueiredo, D.; Lourenco, J.; Paul, C.; Costa, E. Dairy Product Intake in Older Adults across Europe Based On the SHARE Database. *J. Nutr. Gerontol. Geriatr.* **2019**, *38*, 297–306. [[CrossRef](#)]
49. European Food Safety Authority. EFSA Supporting Publication. *EN* **2017**, 1351. [[CrossRef](#)]
50. Scali, J.; Richard, A.; Gerber, M. Diet profiles in a population sample from Mediterranean southern France. *Public Health Nutr.* **2001**, *4*, 173–182. [[CrossRef](#)]
51. Darmon, N.; Briend, A.; Drewnowski, A. Energy-dense diets are associated with lower diet costs: A community study of French adults. *Public Health Nutr.* **2004**, *7*, 21–27. [[CrossRef](#)]
52. Roberts, S.B.; Rosenberg, I. Nutrition and aging: Changes in the regulation of energy metabolism with aging. *Physiol. Rev.* **2006**, *86*, 651–667. [[CrossRef](#)]
53. Ginder-Coupez, V.; Hébel, P. Le yaourt, un marqueur “universel” de la qualité de la diète ? *Cah. Nutr. Diététique* **2017**, *52*, S35–S47. [[CrossRef](#)]
54. Wadolowska, L.; Ulewicz, N.; Sobas, K.; Wuenstel, J.W.; Slowinska, M.A.; Niedzwiedzka, E.; Czlapka-Matyasik, M. Dairy-Related Dietary Patterns, Dietary Calcium, Body Weight and Composition: A Study of Obesity in Polish Mothers and Daughters, the MODAF Project. *Nutrients* **2018**, *10*, 90. [[CrossRef](#)]
55. Willett, W. *Nutritional Epidemiology*, 2nd ed.; Oxford University Press: Oxford, NY, USA, 1998; p. 514.
56. Feart, C.; Peuchant, E.; Letenneur, L.; Samieri, C.; Montagnier, D.; Fourrier-Reglat, A.; Barberger-Gateau, P. Plasma eicosapentaenoic acid is inversely associated with severity of depressive symptomatology in the elderly: Data from the Bordeaux sample of the Three-City Study. *Am. J. Clin. Nutr.* **2008**, *87*, 1156–1162. [[CrossRef](#)]

**Publisher’s Note:** MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



© 2020 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Avant de poursuivre la présentation des résultats additionnels que j'ai pu obtenir à la suite de cette analyse, une représentation schématique de ces nombreux résultats me semble pertinente.

Ainsi, globalement, voici le tableau de synthèse que nous pouvons élaborer (Tableau 8) :

**Tableau 8. Résumé des caractéristiques sociodémographiques et des apports nutritionnels selon la fréquence de consommation quotidienne de produits laitiers chez les sujets âgés de l'étude des Trois-Cités Bordeaux, 2001-2002 (n= 1 584).**

	PL totaux	Lait	PL frais	Fromage
<b>Répartition freq de conso / j</b>	Q1 : ≤2 Q2-Q3 : ]2-4[ Q4 : ≥4	Q1 : 0 Q2-Q3 : ]0-1] Q4 : >1	Q1 : <0,5 Q2-Q3 : [0,5-1,5] Q4 : >1,5	Q1 : ≤0,5 Q2-Q3 : ]0,5-1,5] Q4 : >1,5
<b>Socio-démographie :</b>	++ ♀	++ ♀	++ ♀	-- ♀
+ fréq de conso / j est élevée		++ âge		
	++ non fumeurs	++ non fumeurs	++ non fumeurs	-- non fumeurs
	-- non actifs		-- en couple	++ en couple
			-- hauts revenus	-- isolés
<b>Apport alimentaire :</b>	++ lait		++ lait	-- lait
+ fréq de conso / j est élevée	++ PL frais	++ PL frais	-- fromage	-- PL frais
	++ fromage		-- céréales	++ céréales
	++ biscuits	++ biscuits	-- lég secs	++ lég secs
	++ confiseries	++ confiseries		++ confiseries
	++ lég cuits			
	-- charcuterie	-- charcuterie	-- charcuterie	++ charcuterie
	-- café	-- viande	-- viande	++ viande, volaille
		-- café	++ thé	
	-- alcool	-- alcool	-- alcool	++ pâtes, pdt, riz
				++ alcool
<b>Apport nutritionnel :</b>	++ kcal		-- kcal	++ kcal
+ fréq de conso / j est élevée	++ glucides T	-- glucides T		++ glucides
	++ lipides T (AGS)	++ AGS	-- lipides T (AGMI-AGPI)	++ lipides T (AGS, AGMI, AGPI)
	++ protéines T (animales)	++ protéines animales	-- protéines végétales	++ protéines T (animales, végétales)
			-- fibres	++ fibres
	++ calcium	++ calcium	++ calcium	++ calcium
			-- fer	++ fer
	++ phosphore	++ phosphore	++ phosphore	++ phosphore
				++ zinc
	++ Vit B1, B2, B5, B6, C	++ Vit B1, B2, B5, C	++ Vit B2, B5, C	++ Vit B1, B2, PP, B5, B6, B12, E
	-- Vit D		-- Vit PP, B12	

### 3.1.2 Résultats complémentaires et discussion

Lors de l'enquête nutritionnelle administrée dans 3C-Bordeaux, nous avons proposé un rappel des 24h. Les quantités d'aliments et de boissons consommés, rapportés de manière spontanée par les participants, ont été converties en quantités de nutriments consommés grâce à une table de composition. Nous avons donc disposé de données quantitatives qui nous ont permis de comparer les consommations spontanées des participants à la recommandation en vigueur en 2001, exprimée en portions de produits laitiers totaux par jour, à savoir 3 à 4 portions par jour.

Pour notre analyse, nous avons « élargi » ces seuils, en considérant que des consommations de produits laitiers totaux de 2,5 à 4,5 portions par jour étaient en adéquation avec la recommandation.

Dans notre échantillon, un peu plus d'un tiers des individus respectait la recommandation (548 sur les 1584 de notre échantillon), environ une personne sur 10 ne consommait jamais ou presque de produits laitiers, et la majorité, soit plus de 40% consommait entre 1 et 2 produits laitiers par jour. Enfin, 16% de l'échantillon (253 personnes sur les 1584 de notre échantillon) dépassaient la recommandation, avec une consommation supérieure à 4,5 portions par jour.

Par la suite, les caractéristiques sociodémographiques et nutritionnelles des participants, selon leur adéquation à la recommandation ont été décrites.

#### 3.1.2.1 Caractéristiques sociodémographiques

Le Tableau 9 décrivait les caractéristiques sociodémographiques de l'échantillon selon la recommandation en produits laitiers.

Globalement, le sexe, la consommation de tabac et la pratique d'une activité physique étaient des facteurs de mode de vie associés au fait de suivre ou non la recommandation en produits laitiers. En effet, la proportion de femmes était moindre dans les catégories les plus élevées de consommation. De plus, plus les individus avaient un apport élevé de produits laitiers, meilleur était le mode de vie : ils fumaient moins et étaient plus actifs.

Tableau 9. Caractéristiques socio-démographiques et de mode de vie, selon la quantité quotidienne consommée de produits laitiers chez les sujets âgés de l'étude des Trois-Cités Bordeaux, 2001-2002 (n= 1 584).

	Produits laitiers totaux (portions/j)				p
	[0;0,5[ n=133	[0,5;2,5] n=650	<sup>a</sup> ]2,5;4,5[ n=548	≥4,5 n=253	
<b>Sexe, femmes</b>	<b>91 (68,4)</b>	<b>410 (63,1)</b>	<b>344 (62,8)</b>	<b>137 (54,1)</b>	<b>0,02</b>
Age (années) (m (ET))	75,9 (5,3)	76,5 (5,0)	75,7 (4,9)	76,2 (4,8)	0,07
Education*					0,25
Non ou primaire	48 (36,1)	220 (33,8)	184 (33,7)	74 (29,3)	
Secondaire	62 (46,6)	308 (47,4)	255 (46,7)	142 (56,1)	
Université	23 (17,3)	122 (18,8)	107 (19,6)	37 (14,6)	
Statut marital					0,13
Marié	58 (43,6)	368 (56,6)	298 (54,4)	133 (52,6)	
Divorcé ou séparé	10 (7,5)	40 (6,2)	45 (8,2)	25 (9,9)	
Veuf	54 (40,6)	208 (32,0)	166 (30,3)	77 (30,4)	
Seul	11 (8,3)	34 (5,2)	39 (7,1)	18 (7,1)	
Revenus mensuels (€)					0,09
<750	14 (10,5)	37 (5,7)	43 (7,8)	17 (6,7)	
750-1500	37 (27,8)	181 (27,9)	185 (33,8)	72 (28,5)	
1500-2250	32 (24,1)	184 (28,3)	123 (22,5)	59 (23,3)	
>2250	36 (27,1)	205 (31,5)	160 (29,2)	80 (31,6)	
Refus de répondre	14 (10,5)	43 (6,6)	37 (6,7)	25 (9,9)	
Nombre de médicaments/j ≥6	47 (35,3)	249 (38,3)	213 (38,9)	110 (43,5)	0,39
Isolement social**	12 (9,2)	51 (8,0)	43 (7,9)	21 (8,4)	0,97
<b>Tabagisme</b>					<b>0,0005</b>
<b>Jamais</b>	<b>73 (54,9)</b>	<b>421 (64,8)</b>	<b>364 (66,4)</b>	<b>150 (59,3)</b>	
<b>Ex-fumeur</b>	<b>43 (32,3)</b>	<b>195 (30,0)</b>	<b>161 (29,4)</b>	<b>94 (37,1)</b>	
<b>Fumeur</b>	<b>17 (12,8)</b>	<b>34 (5,2)</b>	<b>23 (4,2)</b>	<b>9 (3,6)</b>	
Corpulence <sup>1**</sup>					0,40
Insuffisance pondérale	19 (14,7)	76 (12,1)	60 (11,2)	25 (10,2)	
Normal	53 (41,1)	315 (50,0)	254 (47,4)	129 (52,4)	
Surpoids/obésité	57 (44,2)	239 (37,9)	222 (41,4)	92 (37,4)	
<b>Activité physique</b>					<b>0,001</b>
<b>Oui</b>	<b>31 (23,3)</b>	<b>160 (24,6)</b>	<b>160 (29,2)</b>	<b>78 (30,8)</b>	
<b>Non</b>	<b>79 (59,4)</b>	<b>399 (61,4)</b>	<b>276 (50,4)</b>	<b>123 (48,6)</b>	
<b>Manquant</b>	<b>23 (17,3)</b>	<b>91 (14,0)</b>	<b>112 (20,4)</b>	<b>52 (20,6)</b>	

Données exprimées en : n(%), sauf lorsque mentionné

Données manquantes : \*\* <1%, \* [1-5]%

<sup>a</sup>Recommandations françaises au moment de l'enquête nutritionnelle (2001) : 3-4portions/j (quel que soit le sous-type)

<sup>1</sup>Corpulence basée sur l'Indice de Masse Corporelle (kg/m<sup>2</sup>): insuffisance pondérale (si IMC <20kg/m<sup>2</sup> ET si < 70ans) OU (si IMC <22kg/m<sup>2</sup> ET si ≥ 70ans) / normale (si IMC [20-27]kg/m<sup>2</sup> ET si < 70ans) OU (si IMC [22-27]kg/m<sup>2</sup> ET si ≥ 70ans) / surpoids/obésité si IMC > 27kg/m<sup>2</sup>

### 3.1.2.2 Apports nutritionnels et alimentaires

Ensuite, nous avons décrit les apports nutritionnels journaliers (en quantité) et alimentaires (en fréquence) des consommateurs de produits laitiers, en catégorisant l'échantillon d'étude en fonction de l'adéquation aux recommandations (données quantitatives du rappel de 24H). Les résultats de ces analyses sont présentés dans les deux tableaux suivants (Tableau 10, Tableau 11).

Tableau 10. Apport énergétique et apports en macro et micronutriments selon la quantité quotidienne consommée de produits laitiers chez les participants âgés de l'étude des Trois-Cités Bordeaux, 2001-2002 (n= 1 584).

	Produits laitiers totaux (portions/j)				p
	[0;0,5[ n=133	[0,5;2,5[ n=650	<sup>¶</sup> ]2,5;4,5[ n=548	≥4,5 n=253	
Kcal	1439 (470) <sup>£¶†</sup>	1564 (478) <sup>¶§</sup>	1802 (541) <sup>¶</sup>	2027 (541)	<0,0001
Glucides (g)	174,4 (59,5) <sup>¶†</sup>	182,1 (66,6) <sup>¶§</sup>	207,1 (71,0)	214,6 (71,7)	<0,0001
Lipides (g)	47,6 (25,7) <sup>¶†</sup>	52,9 (23,6) <sup>¶§</sup>	63,1 (27,2) <sup>¶</sup>	77,2 (30,3)	<0,0001
AGS (g)	18,8 (12,8) <sup>¶†</sup>	21,5 (10,6) <sup>¶§</sup>	27,5 (11,8) <sup>¶</sup>	36,3 (14,4)	<0,0001
AGMI (g)	17,9 (10,2) <sup>¶†</sup>	19,2 (9,8) <sup>¶§</sup>	22,5 (11,2) <sup>¶</sup>	26,6 (12,3)	<0,0001
AGPI (g)	7,2 (4,5) <sup>†</sup>	8,3 (6,2)	8,6 (6,0)	9,1 (5,9)	0,0004
Oméga 3 (g)	1,05 (1,74)	1,21 (1,34)	1,56 (1,45)	1,40 (1,28)	<0,0001
Oméga 6 (g)	5,53 (4,00)	6,50 (5,47)	6,61 (5,27)	6,95 (5,07)	0,003
Protéines (g)	58,1 (23,7) <sup>£¶†</sup>	68,1 (23,4) <sup>¶§</sup>	79,5 (25,1) <sup>¶</sup>	94,6 (27,8)	<0,0001
≥ 1 g de protéines totales/kg*, n(%)	39 (29,8)	295 (46,0)	345 (63,4)	202 (80,5)	<0,0001
Animales (g)	38,3 (22,1) <sup>£¶†</sup>	47,4 (21,2) <sup>¶§</sup>	57,2 (22,3) <sup>¶</sup>	71,3 (25,0)	<0,0001
Végétales (g)	19,7 (8,1) <sup>¶†</sup>	20,6 (8,6) <sup>¶§</sup>	22,2 (9,1)	23,3 (10,4)	0,0001
Fibres (g)	16,3 (7,2) <sup>†</sup>	16,8 (7,4) <sup>§</sup>	17,8 (7,7)	18,7 (9,2)	0,006
Calcium (mg)	392 (202) <sup>£¶†</sup>	634 (220) <sup>¶§</sup>	969 (259) <sup>¶</sup>	1481 (486)	<0,0001
≥ 1200 mg de calcium, n(%)	1 (0,7)	15 (2,3)	88 (16,1)	180 (71,1)	<0,0001
Fer (mg)	10,0 (4,8) <sup>¶†</sup>	10,5 (5,4) <sup>¶§</sup>	11,6 (6,2)	11,9 (5,1)	<0,0001
Phosphore (mg)	746 (26) <sup>£¶†</sup>	944 (272) <sup>¶§</sup>	1193 (304) <sup>¶</sup>	1558 (415)	<0,0001
Zinc (mg)	7,2 (7,7)	7,0 (6,6) <sup>§</sup>	7,5 (6,7)	8,4 (6,2)	<0,0001
VitB1 (mg)	0,94 (0,45) <sup>¶†</sup>	0,94 (0,41) <sup>¶§</sup>	1,06 (0,44) <sup>¶</sup>	1,16 (0,78)	<0,0001
VitB2 (mg)	1,05 (0,42) <sup>£¶†</sup>	1,33 (0,55) <sup>¶§</sup>	1,71 (0,74) <sup>¶</sup>	2,11 (0,71)	<0,0001
VitPP (mg)	13,8 (6,5)	14,2 (6,6)	14,8 (7,0)	14,8 (7,2)	0,29
VitB5 (mg)	3,0 (1,3) <sup>£¶†</sup>	3,6 (1,4) <sup>¶§</sup>	4,4 (1,8) <sup>¶</sup>	5,2 (1,7)	<0,0001
VitB6 (mg)	1,26 (0,58) <sup>¶†</sup>	1,37 (0,56) <sup>¶§</sup>	1,48 (0,56) <sup>¶</sup>	1,61 (0,60)	<0,0001
VitB12 (µg)	4,4 (6,7)	4,5 (8,8) <sup>¶§</sup>	6,6 (13,4)	7,0 (11,1)	<0,0001
VitC (mg)	67,8 (49,8) <sup>£†</sup>	82,9 (64,0)	82,6 (58,7)	89,6 (61,2)	0,004
VitD (µg)	1,74 (3,94)	1,64 (2,37)	1,77 (2,92)	1,90 (2,64)	<0,0001
VitE (mg)	5,8 (4,6)	6,3 (4,4)	6,8 (4,6)	6,7 (4,9)	0,0006

Données exprimées en : moyenne (écart-type), sauf lorsque mentionné

Données manquantes : \* [1-5]%

<sup>¶</sup>Recommandations françaises au moment de l'enquête nutritionnelle (2001) : 3-4portions/j (quel que soit le sous-type)  
Comparaisons par paires, test de Tukey-Kramer :

<sup>£</sup> La valeur moyenne de la catégorie [0;0,5[ portions/j était significativement différente de celle de la catégorie [0,5;2,5[ portions/j

<sup>¶</sup> La valeur moyenne de la catégorie [0;0,5[ portions/j était significativement différente de celle de la catégorie ]2,5;4,5[ portions/j

<sup>†</sup> La valeur moyenne de la catégorie [0;0,5[ portions/j était significativement différente de celle de la catégorie ≥4,5 portions/j

<sup>‡</sup> La valeur moyenne de la catégorie [0,5;2,5[ portions/j était significativement différente de celle de la catégorie ]2,5;4,5[ portions/j

<sup>§</sup> La valeur moyenne de la catégorie [0,5;2,5[ portions/j était significativement différente de celle de la catégorie ≥4,5 portions/j

<sup>¶</sup> La valeur moyenne de la catégorie ]2,5;4,5[ portions/j était significativement différente de celle de la catégorie ≥4,5 portions/j

Globalement, plus les consommations de produits laitiers étaient élevées, plus les apports en chaque macronutriment et micronutriment, à l'exception des apports en vitamine PP étaient élevés, de manière significative. En conséquence, les apports énergétiques totaux journaliers étaient aussi plus élevés.

En ce qui concerne les consommations d'aliments, nous avons décrit les résultats dans le tableau suivant (Tableau 11).

**Tableau 11. Fréquences de consommation moyennes des groupes alimentaires selon la quantité quotidienne consommée de produits laitiers chez les participants âgés de l'étude des Trois-Cités Bordeaux, 2001-2002 (n= 1 584).**

	Produits laitiers totaux (portions/j)				p
	[0;0,5[ n=133	[0,5;2,5] n=650	*]2,5;4,5[ n=548	≥4,5 n=253	
<b>Données quantitatives (basées sur R24h)</b>					
Lait (mL/d)	11,16 (19,51) <sup>£##†</sup>	53,38 (85,04) <sup>‡§</sup>	140,04 (140,85) <sup>¶</sup>	255,30 (230,65)	<0,0001
Produits laitiers frais (g/d)	0,86 (4,71) <sup>£##†</sup>	58,77 (75,17) <sup>‡§</sup>	102,24 (103,19) <sup>¶</sup>	143,00 (136,12)	<0,0001
Fromage (g/d)	0,45 (2,08) <sup>£##†</sup>	23,10 (21,53) <sup>‡§</sup>	47,98 (33,29) <sup>¶</sup>	92,61 (53,14)	<0,0001
<b>Données qualitatives (basées sur le FFQ) (fois/semaine)</b>					
Lait	3,6 (4,1) <sup>£##†</sup>	5,3 (5,3) <sup>‡§</sup>	7,2 (5,2) <sup>¶</sup>	8,7 (6,1)	<0,0001
Produits laitiers frais	5,1 (4,6) <sup>£##†</sup>	6,5 (4,8) <sup>‡§</sup>	7,8 (5,2)	8,2 (5,6)	<0,0001
Fromage	4,9 (4,4) <sup>£##†</sup>	7,0 (4,3) <sup>‡§</sup>	8,3 (4,5) <sup>¶</sup>	9,9 (4,5)	<0,0001
Céréales, pain	17,73 (5,38)	18,49 (5,51)	18,89 (5,46)	18,72 (4,96)	0,043
Légumes secs	0,60 (0,88)	0,58 (0,60)	0,62 (0,66)	0,68 (0,71)	0,078
Pâtes	2,01 (1,56)	2,03 (1,45)	2,18 (1,52)	2,24 (1,71)	0,26
Pommes de terre	2,43 (1,59)	2,59 (1,63)	2,70 (1,70)	2,72 (1,94)	0,45
Riz	1,26 (1,39)	1,34 (1,23)	1,32 (1,28)	1,27 (1,14)	0,53
Biscuits, gâteaux	2,35 (3,27)	2,22 (3,57)	2,12 (3,61)	2,31 (3,50)	0,32
Confiseries, chocolat, soda	7,92 (5,86)	8,59 (6,86)	9,44 (7,11)	8,55 (7,46)	0,047
Pizza, sandwich	0,44 (0,75)	0,44 (0,81)	0,42 (0,75)	0,48 (0,79)	0,50
Légumes crus, salade	7,85 (5,24) <sup>£#</sup>	9,20 (5,30)	9,45 (5,21)	8,57 (4,99)	0,004
Légumes cuits	9,20 (4,27) <sup>£</sup>	10,36 (4,21)	10,24 (4,32)	10,03 (4,73)	0,021
Fruits	12,15 (6,12)	13,67 (6,89)	13,82 (6,79)	13,06 (7,12)	0,020
Charcuterie	1,81 (2,36)	1,72 (2,24)	1,58 (2,18)	1,53 (2,29)	0,37
Poisson, produits de la mer	2,79 (1,83)	2,95 (1,82)	2,84 (1,66)	2,70 (1,81)	0,25
Œufs	1,46 (1,13)	1,47 (1,07)	1,52 (1,20)	1,47 (1,07)	0,91
Viande	5,31 (2,61)	4,76 (2,48)	4,84 (2,38)	4,62 (2,46)	0,065
Volaille	1,74 (1,21)	1,81 (1,27)	1,80 (1,28)	1,77 (1,34)	0,73
Café	6,20 (5,06)	6,03 (5,08) <sup>§</sup>	5,45 (5,33)	4,96 (4,66)	0,009
Thé	3,45 (5,13)	2,92 (4,67)	2,56 (4,42)	2,27 (4,03)	0,10
Alcool	9,50 (11,19)	9,84 (10,94)	9,84 (11,86)	10,92 (12,90)	0,79

Données exprimées en : moyenne (écart-type)

\*Recommandations françaises au moment de l'enquête nutritionnelle (2001) : 3-4portions/j (quel que soit le sous-type)

Comparaisons par paires, test de Tukey-Kramer :

£ La valeur moyenne de la catégorie [0;0,5] portions/j était significativement différente de celle de la catégorie [0,5;2,5] portions/j

# La valeur moyenne de la catégorie [0;0,5] portions/j était significativement différente de celle de la catégorie ]2,5;4,5[ portions/j

† La valeur moyenne de la catégorie [0;0,5] portions/j était significativement différente de celle de la catégorie ≥4,5 portions/j

‡ La valeur moyenne de la catégorie [0,5;2,5] portions/j était significativement différente de celle de la catégorie ]2,5;4,5[ portions/j

§ La valeur moyenne de la catégorie [0,5;2,5] portions/j était significativement différente de celle de la catégorie ≥4,5 portions/j

¶ La valeur moyenne de la catégorie ]2,5;4,5[ portions/j était significativement différente de celle de la catégorie ≥4,5 portions/j

Sans surprise, lait, produits laitiers frais et fromage, étaient plus fréquemment consommés lorsque la quantité journalière en produits laitiers augmentait. Plus les individus consommaient de produits laitiers (quantitativement) et moins ils consommaient de café (fréquence hebdomadaire), un résultat comparable à ce qui avait été montré précédemment quand les participants étaient catégorisés seulement sur la fréquence de consommation de produits laitiers.

Plus les individus avaient des consommations de produits laitiers éloignées des recommandations ( $[0;0,5[$  ou  $\geq 4,5$  portions par jour), moins fréquemment ils consommaient des légumes crus, cuits, des fruits, de confiseries.

Dans l'ensemble, que les participants aient été catégorisés selon leur fréquence de consommation de produits laitiers totaux (résultats présentés dans l'article de *Nutrients*), ou selon leur adéquation en terme de quantité aux recommandations (résultats additionnels présentés ici), nous avons observé de nombreuses similitudes dans nos résultats : si les fréquences de consommation ou les quantités de produits laitiers totaux sont plus élevées, les apports énergétiques totaux, en glucides, en lipides, en protéines, en calcium, en phosphore, en vitamines B1, B2, B5, B6 sont aussi plus élevés. Quand les données quantitatives sont utilisées, on observe en plus que plus les quantités de produits laitiers sont élevées, plus les apports en AGPI oméga 6, en fibres et en fer sont élevés.

Les résultats étaient plus hétérogènes pour la vitamine D : plus la fréquence de consommation de produits laitiers totaux était élevée et moins l'apport en vitamine D l'était. Avec les données du rappel des 24H, et l'adéquation aux recommandations, aucune tendance linéaire n'émanait ; les individus consommant  $\geq 4,5$  portions/j de produits laitiers avaient l'apport en vitamine D le plus élevé de l'échantillon. Comme indiqué dans la partie introductive, aujourd'hui et depuis 2001, lait et produits laitiers sont bien souvent enrichis en vitamine D. Sans cette adjonction, très variable d'un produit laitier à un autre, les produits laitiers sont de faibles contributeurs à l'apport en vitamine D. D'ailleurs, l'enquête alimentaire ayant été passée en 2001-2002, les produits laitiers que nous évaluons n'étaient a priori pas encore enrichis en vitamine D, ou commençaient tout juste à l'être.



### 3.1.2.3 Caractéristiques cliniques

La richesse de la base de données 3C nous a permis également de décrire les caractéristiques cliniques des individus, selon là encore 2 catégorisations pour notre exposition principale : en fonction de leur fréquence de produits laitiers totaux (et sous-types) (Tableau 12) et en fonction de leur adéquation aux recommandations, en terme de portions quantitatives (Tableau 13).

Les données cliniques recueillies dans le cadre de la cohorte 3C pouvaient être mesurées, ou auto-déclarées. A la date de l'enquête alimentaire, les données cliniques étaient majoritairement rapportées par le participant (il n'y a pas eu de prélèvement sanguin qui nous aurait permis de mesurer la glycémie et d'évaluer la présence d'un diabète par ex). Pour minimiser ce biais potentiel, nous avons utilisé deux sources de données : celles recueillies lors de la précédente visite (l'inclusion dans la cohorte), qui a été complétée par des prélèvements biologiques, et des données de consommation médicamenteuse, ce qui nous a permis de valider ou non les déclarations. Pour information, l'hypertension (seuil de 140/90 mmHg) a toujours été mesurée, quel que soit le suivi.

Les données cliniques et syndromes gériatriques que nous avons décrits de manière la plus exhaustive possible, et sans hypothèse *a priori*, sont les suivants : chutes, symptomatologie dépressive (grâce à l'échelle *Center Epidemiologic Studies – Depression scale*) (308), hypertension (seuil de 140/90 mmHg), diabète, hypercholestérolémie, angine de poitrine, trouble du rythme cardiaque, artérite, insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde, asthme, maladie de Parkinson, ostéoporose, dyspnée, marqueurs de perte d'autonomie : échelle de Rosow pour évaluer la grosse mobilité (faire de gros travaux domestiques par ex.) (309), échelle de Lawton pour les activités instrumentales de la vie quotidienne (gérer son budget, prendre les transports en commun, gérer ses médicaments par ex.) (310) et échelle de Katz pour les activités de base de la vie quotidienne (se lever, s'habiller, s'alimenter, par ex.) (311). Un indicateur hiérarchisé de dépendance a été construit à l'aide de ces 3 échelles, et utilisé ici.

Les 2 tableaux suivants sont la présentation de la prévalence de ces syndromes gériatriques et maladies, en fonction de nos 2 expositions d'intérêt.

Tableau 12. Caractéristiques cliniques selon la fréquence de consommation quotidienne de produits laitiers chez les participants âgés de l'étude des Trois-Cités Bordeaux, 2001-2002 (n= 1 584).

	Produits laitiers totaux (fois/j)				Lait (fois/j)				Produits laitiers frais (fois/j)				Fromage (fois/j)			
	≤2 n=394	]2-4[ n=820	≥4 n=370	p	0 n=456	]0-1[ n=766	>1 n=362	p	<0,5 n=428	]0,5-1,5[ n=769	≥1,5 n=387	p	≤0,5 n=317	]0,5-1,5[ n=831	>1,5 n=436	p
Chutes**	126 (32,0)	246 (30,1)	122 (33,1)	0,55	144 (31,6)	233 (30,5)	117 (32,4)	0,80	122 (28,5)	236 (30,7)	136 (35,5)	0,08	101 (32,1)	267 (32,2)	126 (29,0)	0,49
Symptomatologie dépressive <sup>1*</sup>	33 (8,5)	61 (7,5)	35 (9,6)	0,47	42 (9,3)	52 (6,9)	35 (9,8)	0,15	38 (9,0)	56 (7,4)	35 (9,1)	0,48	18 (9,2)	62 (7,6)	38 (8,8)	0,59
Hypertension**	198 (50,4)	424 (52,0)	182 (49,2)	0,66	<b>232 (51,0)</b>	<b>408 (53,5)</b>	<b>164 (45,3)</b>	<b>0,04</b>	212 (49,5)	403 (52,7)	189 (48,8)	0,36	160 (50,6)	414 (50,1)	230 (52,8)	0,66
Diabète**	<b>45 (11,4)</b>	<b>64 (7,8)</b>	<b>44 (11,9)</b>	<b>0,04</b>	43 (9,4)	82 (10,7)	28 (7,7)	0,27	49 (11,4)	68 (8,9)	36 (9,3)	0,34	29 (9,1)	70 (8,4)	54 (12,4)	0,07
Hypercholestérolémie**	140 (35,8)	304 (37,3)	124 (33,6)	0,47	170 (37,5)	281 (36,9)	117 (32,4)	0,25	140 (32,9)	285 (37,3)	143 (37,1)	0,27	113 (36,1)	306 (36,9)	149 (34,4)	0,68
Angine de poitrine**	52 (13,2)	91 (11,2)	52 (14,1)	0,31	58 (12,7)	85 (11,2)	52 (14,6)	0,27	59 (13,9)	90 (11,8)	46 (12,0)	0,55	33 (10,5)	100 (12,1)	62 (14,3)	0,26
Troubles du rythme cardiaque**	69 (17,6)	137 (16,8)	73 (20,0)	0,42	86 (19,0)	128 (16,8)	65 (18,3)	0,61	70 (16,5)	132 (17,3)	77 (20,0)	0,38	48 (15,4)	153 (18,5)	78 (18,1)	0,46
Artérite*	24 (6,2)	43 (5,3)	16 (4,4)	0,54	22 (4,9)	46 (6,1)	15 (4,2)	0,39	30 (7,1)	32 (4,2)	21 (5,5)	0,10	13 (4,2)	50 (6,1)	20 (4,6)	0,33
Insuffisance cardiaque*	17 (4,4)	40 (5,0)	15 (4,1)	0,80	<b>13 (2,9)</b>	<b>46 (6,1)</b>	<b>13 (3,7)</b>	<b>0,02</b>	23 (5,5)	33 (4,4)	16 (4,2)	0,62	13 (4,2)	34 (4,2)	25 (5,8)	0,39
Infarctus du myocarde**	4 (1,0)	12 (1,5)	7 (1,9)	0,60	7 (1,5)	9 (1,2)	7 (1,9)	0,61	6 (1,4)	13 (1,7)	4 (1,0)	0,68	3 (0,9)	14 (1,7)	6 (1,4)	0,64
Asthme**	47 (12,0)	77 (9,4)	44 (12,0)	0,26	55 (12,1)	71 (9,3)	42 (11,7)	0,24	50 (11,7)	72 (9,4)	46 (11,9)	0,31	35 (11,1)	86 (10,4)	47 (10,8)	0,94
Maladie de Parkinson**	8 (2,0)	9 (1,1)	7 (1,9)	0,37	6 (1,3)	10 (1,3)	8 (2,2)	0,47	8 (1,9)	9 (1,2)	7 (1,8)	0,55	4 (1,3)	16 (1,9)	4 (0,9)	0,35
Ostéoporose**	66 (16,7)	131 (16,0)	54 (14,6)	0,71	76 (16,7)	116 (15,2)	59 (16,4)	0,75	53 (12,4)	130 (17,0)	68 (17,6)	0,07	53 (16,8)	140 (16,9)	58 (13,3)	0,22
Dyspnée**	60 (15,3)	105 (12,8)	55 (14,9)	0,42	61 (13,5)	105 (13,7)	54 (15,0)	0,80	63 (14,7)	97 (12,7)	60 (15,5)	0,35	44 (14,0)	125 (15,1)	51 (11,7)	0,26
Indicateur de dépendance*				0,21				0,58				0,17				0,98
Indépendance	153 (40,3)	327 (41,3)	146 (40,7)		181 (41,8)	313 (41,8)	132 (37,8)		170 (41,5)	301 (40,2)	155 (41,5)		123 (39,8)	330 (41,1)	173 (41,4)	
Dépendance 1Rosow <sup>2</sup>	178 (46,8)	337 (42,5)	142 (39,5)		193 (44,6)	310 (41,4)	154 (44,1)		189 (46,1)	323 (43,2)	145 (38,9)		138 (44,6)	344 (42,8)	175 (41,9)	
Dépendance 1Rosow <sup>2</sup> + 1IADL <sup>3</sup>	43 (11,3)	111 (14,0)	64 (17,8)		51 (11,8)	111 (14,8)	56 (16,1)		46 (11,2)	108 (14,4)	64 (17,2)		41 (13,3)	116 (14,4)	61 (14,6)	
Dépendance 1Rosow + 1IADL <sup>3</sup> + 1ADL <sup>4</sup>	6 (1,6)	17 (2,2)	7 (2,0)		8 (1,8)	15 (2,0)	7 (2,0)		5 (1,2)	16 (2,2)	9 (2,4)		7 (2,3)	14 (1,7)	9 (2,1)	

Données exprimées en : n(%)

Données manquantes : \*\* <1%, \* [1-5]%

<sup>1</sup>Basé sur *Center for Epidemiologic Studies-Depression scale* (CES-D) (308) : symptomatologie dépressive si score ≥17 chez les hommes et ≥23 chez les femmes

<sup>2</sup>Rosow and Breslau (309)

<sup>3</sup>*Instrumental Activities of Daily Living* (310)

<sup>4</sup>*Activities of Daily Living* (311)

**Tableau 13. Caractéristiques cliniques selon la quantité quotidienne consommée de produits laitiers chez les participants âgés de l'étude des Trois-Cités Bordeaux, 1999-2000 (n= 1 584).**

	Produits laitiers totaux (portions/j)				p
	[0;0,5[ n=133	[0,5;2,5] n=650	<sup>a</sup> ]2,5;4,5[ n=548	≥4,5 n=253	
Chutes**	44 (33,1)	205 (31,6)	180 (33,0)	65 (25,8)	0,21
Symptomatologie dépressive <sup>1*</sup>	13 (9,9)	50 (7,8)	42 (7,7)	24 (9,6)	0,70
Hypertension**	72 (54,5)	336 (51,9)	279 (51,0)	117 (46,2)	0,37
Diabète**	<b>18 (13,5)</b>	<b>56 (8,7)</b>	<b>45 (8,2)</b>	<b>34 (13,4)</b>	<b>0,04</b>
Hypercholestérolémie**	47 (35,6)	247 (38,3)	194 (35,5)	80 (31,7)	0,32
Angine de poitrine**	13 (9,8)	77 (11,9)	75 (13,8)	30 (12,0)	0,58
Troubles du rythme cardiaque**	27 (20,3)	123 (19,2)	84 (15,4)	45 (17,9)	0,31
Artérite*	6 (4,5)	29 (4,5)	29 (5,3)	19 (7,6)	0,31
Insuffisance cardiaque*	4 (3,0)	30 (4,7)	29 (5,3)	9 (3,6)	0,58
Infarctus du myocarde**	2 (1,5)	8 (1,2)	8 (1,5)	5 (2,0)	0,87
Asthme**	22 (16,5)	65 (10,1)	54 (9,8)	27 (10,7)	0,14
Maladie de Parkinson**	3 (2,3)	7 (1,1)	9 (1,6)	5 (2,0)	0,63
Ostéoporose**	13 (9,8)	107 (16,5)	98 (17,9)	33 (13,1)	0,07
Dyspnée**	21 (15,9)	93 (14,3)	69 (12,6)	37 (14,7)	0,70
Indicateur de dépendance*					<b>0,03</b>
Indépendance	<b>45 (35,1)</b>	<b>244 (38,8)</b>	<b>236 (44,6)</b>	<b>101 (41,2)</b>	
Dépendance 1Rosow <sup>2</sup>	<b>65 (50,8)</b>	<b>286 (45,5)</b>	<b>205 (38,8)</b>	<b>101 (41,2)</b>	
Dépendance 1Rosow <sup>2</sup> + 1IADL <sup>3</sup>	<b>13 (10,2)</b>	<b>93 (14,8)</b>	<b>73 (13,8)</b>	<b>39 (15,9)</b>	
Dépendance 1Rosow + 1IADL <sup>3</sup> + 1ADL <sup>4</sup>	<b>5 (3,9)</b>	<b>6 (0,9)</b>	<b>15 (2,8)</b>	<b>4 (1,6)</b>	

Données exprimées en : n(%)

Données manquantes : \*\* <1%, \* [1-5]%

<sup>a</sup>Recommandations françaises au moment de l'enquête nutritionnelle (2001) : 3-4portions/j (quel que soit le sous-type)

<sup>1</sup>Basé sur *Center for Epidemiologic Studies-Depression scale* (CES-D) (308) : symptomatologie dépressive si score ≥17 chez les hommes et ≥23 chez les femmes

<sup>2</sup>Rosow and Breslau (309)

<sup>3</sup>*Instrumental Activities of Daily Living* (310)

<sup>4</sup>*Activities of Daily Living* (311)

Commentons d'abord les fréquences de consommation de produits laitiers totaux, qui sont les seuls items que nous pouvons confronter aux données quantitatives puisque les recommandations ne distinguent pas le lait, des produits laitiers frais, des fromages.

Considérées en fréquence de consommation, les consommations faibles ou fortes de produits laitiers totaux sont associées aux prévalences les plus fortes de diabète dans cet échantillon (11,4% et 11,9% respectivement). Ce résultat est confirmé lorsque les individus sont catégorisés en fonction de leur adéquation aux recommandations (donnée quantitative) ; plus de 13% des participants dont les consommations sont de 0 à 0,5 portions par jour et au-delà de 4,5 portions par jour (soit, loin des recommandations) présentent un diabète. Même si aucun lien de causalité, ni même le sens de l'association ne peuvent être confirmés ici, des données de la littérature (méta-analyses) indiquaient

une relation plus linéaire : plus la consommation de produits laitiers était élevée, plus le risque d'incidence du diabète diminuait (24,312–314).

Aucun autre signe clinique n'était associé significativement aux fréquences de consommation de produits laitiers totaux, mais, considérés en quantités, les consommations de produits laitiers étaient associées significativement à l'indicateur de dépendance : lorsque la recommandation en produits laitiers était respectée, les individus souffraient moins de dépendance que les autres. Une étude publiée en 2019, indiquait qu'une consommation plus élevée de produits laitiers était associée à un risque plus faible d'incapacité fonctionnelle (315). Ce résultat encourage au respect de la recommandation, les 3 à 4 produits laitiers par jour préconisés notamment pour leurs apports en protéines et calcium nécessaires à la prévention de la sarcopénie et des risques osseux (191–193,316) pouvant conduire à retarder la dépendance de la personne âgée (317,318) (Tableau 13)

Les fréquences de consommation, ou quantités consommées, de produits laitiers totaux n'étaient pas associées significativement aux autres paramètres cliniques étudiés.

Concernant maintenant les fréquences de consommation de lait, nous avons observé que les individus qui consommaient plus fréquemment du lait (>1 fois par jour) souffraient moins d'hypertension que les autres, ce qui s'apparente aux résultats mis en avant par une méta analyse qui indiquait un risque moindre d'hypertension associé à une consommation plus élevée de produits laitiers « low-fat » et de produits laitiers liquides (22) (Tableau 12). La relation fréquence de consommation de lait – signe d'insuffisance cardiaque, bien que significative dans cet échantillon, n'était pas simple d'interprétation (pas de tendance linéaire, la prévalence est la plus forte pour les individus avec les fréquences de consommations modérées de lait). Les fréquences de consommation de lait n'étaient pas associées significativement aux autres paramètres cliniques étudiés.

De plus, les fréquences de consommation de produits laitiers frais et fromage n'étaient pas associées significativement à l'ensemble des paramètres cliniques étudiés.

### 3.1.2.4 Conclusion

La recommandation en matière de produits laitiers préconisée par le PNNS en 2001 de 3 à 4 portions par jour chez les personnes âgées (186), était respectée par 34,6% de notre échantillon, lorsque 49,4% était en deçà et 16,0% était au-dessus. Malgré cette part plutôt faible d'individus dont la consommation était conforme quantitativement à la recommandation, il est important de souligner qu'ils se distinguaient des autres groupes par des fréquences de consommation hebdomadaire plus élevées de céréales et pain, de légumes totaux et de fruits que les autres groupes, mais aussi par une prévalence de diabète moindre, et par des parts d'individus n'ayant jamais fumé, actifs ou étant indépendants, supérieures au reste de l'échantillon. Il semble donc que les personnes qui suivent cette recommandation spécifique aux produits laitiers adoptaient aussi globalement un mode de vie plus sain, y compris sur le plan alimentaire où possiblement ils suivent également les recommandations sur les autres groupes alimentaires (avec plus de fruits et légumes).

Cette analyse transversale montrait que certaines caractéristiques sociodémographiques ou cliniques, et certains apports nutritionnels et alimentaires variaient selon les sous-types de produits laitiers. Globalement, il ressortait de ces résultats que les consommateurs de fromage (en fréquence) différaient sur la majorité des caractéristiques de ceux du lait et des produits laitiers frais. Ainsi, en comparaison avec les consommateurs de lait et produits laitiers frais, une consommation plus fréquente de fromage était observée chez les hommes, chez les individus mariés, moins isolés, et plus souvent fumeurs, chez les individus qui consommaient plus fréquemment de la charcuterie, de la viande, de l'alcool. Des différences dans les apports en nutriments étaient soulignées aussi.

Face à ces résultats, il semble que la prise en compte du groupe des produits laitiers dans sa globalité ne soit pas suffisante pour qualifier les profils des consommateurs. La considération individuelle par sous types de produits laitiers paraît plus appropriée dans les analyses à venir.

On peut ajouter aussi que les concordances observées sur l'ensemble des caractéristiques des individus, qu'ils soient classés selon la fréquence de consommation, ou selon les quantités consommées de produits laitiers totaux renforcent la validité de nos enquêtes nutritionnelles.

## 3.2 Produits laitiers, déclin cognitif, risques de démence et de maladie d'Alzheimer

### 3.2.1 Contexte et questions de recherche

Les individus étant désormais bien caractérisés sur leur exposition, la continuité de ce travail était d'analyser si la consommation en produits laitiers, que nous avons continué d'étudier grâce aux données du FFQ, était associée au déclin cognitif ou au risque de démence toute cause ou de maladie d'Alzheimer, grâce à un suivi des individus jusqu'à 15 ans.

Notre analyse de la littérature a souligné l'absence de consensus évident sur la relation produits laitiers – déclin cognitif / démence. Aussi, de nombreuses questions restaient à explorer :

- Concernant l'exposition, les produits laitiers totaux et parfois certains sous-types étaient analysés dans la littérature : pouvions-nous ajouter des éléments de réflexion pertinents grâce à notre enquête qui permettait de considérer séparément les consommations de produits laitiers totaux de celles de lait / produits laitiers frais / fromage ?
- Concernant l'exposition encore, les données biologiques, considérées comme le reflet objectif des consommations de produits laitiers, étaient-elles une réelle valeur ajoutée (notamment pour limiter les biais de déclaration) dans cette problématique ?
- Alors que certaines analyses précédentes se limitaient à l'analyse d'un test neuropsychologique, l'analyse du déclin cognitif global, appréhendé par l'évaluation de 4 domaines cognitifs dans notre cohorte, à savoir, les fonctions cognitives globales (259), la fluence verbale sémantique (278), les fonctions visuo-spatiales (301), et la mémoire épisodique verbale (277), pouvait-elle enrichir la réflexion ?
- Enfin, dans ce domaine complexe, distinguer le risque de démence toute-cause du risque de maladie d'Alzheimer était-il pertinent ? ou prématuré ?

Ce second travail a bénéficié de la richesse de la base de données 3C, et du design longitudinal de la cohorte (jusqu'à 15 ans de suivi) auquel s'ajoute l'identification clinique des cas incidents de démence et de maladie d'Alzheimer, par un comité de neurologues et gériatres indépendants. Les résultats obtenus dans l'analyse descriptive précédente ont permis de considérer au mieux les facteurs de confusion à prendre en compte : notamment, les fréquences de consommation de charcuterie, viande, et alcool ont été contrôlées dans les modèles les plus ajustés.

Le second article présenté ici (et soumis aux co-auteurs fin 2021, pour une soumission à *Alzheimer & Dementia* courant février 2022) fait donc état des résultats obtenus à la plupart de ces questions. L'analyse des niveaux circulants d'acides gras C15 :0 et C17 :0 fait l'objet de résultats additionnels présentés à la suite de l'article, en raison de l'échantillon plus réduit pour lequel ces mesures étaient disponibles.

1 **Tentative journal: Alz&Dem**

2 **TITLE PAGE**

3 **Title:** Dairy products, cognitive decline and dementia risk over 15y in French older adults

4

5 **Author names and affiliations:**

6 Hermine PELLAY<sup>ab</sup>, Aline THOMAS<sup>a</sup>, Sophie AURIACOMBE<sup>c</sup>, Cécile DELCOURT<sup>a</sup>,

7 Catherine HELMER<sup>a</sup>, Cécilia SAMIERI<sup>a</sup>, Corinne MARMONIER<sup>b</sup>, Catherine FEART<sup>a</sup>

8

9 <sup>a</sup>Univ. Bordeaux, INSERM, Bordeaux Population Health, UMR1219, F-33000 Bordeaux,

10 France

11 <sup>b</sup>CNIEL, Service Recherche Nutrition-Santé, F-75009 Paris

12 <sup>c</sup>CMRR CHU Bordeaux, F-33000 Bordeaux, France

13

14 **Corresponding author:**

15 Catherine FEART, Inserm UMR1219, ISPED, Univ. Bordeaux, CS 61292, 146 rue Léo-

16 Saignat, F-33076 Bordeaux cedex, France

17 Phone: + (33) 5 47 30 42 04

18 e-mail: catherine.feart-couret@u-bordeaux.fr

19

20



21 **ABSTRACT**

22 **INTRODUCTION:** Potential benefits of dairy products (DPs) on cognitive decline and  
23 dementia onset have been suggested.

24 **METHODS:** The study sample consisted of 1,292 participants from the Three-City-Bordeaux  
25 cohort, aged 65+, non-demented at baseline, with assessment of frequency of consumption of  
26 total DPs and DPs sub-types, and followed for up to 15 years.

27 **RESULTS:** The frequency of consumption of DPs (total and sub-types) was not associated  
28 with the cognitive decline. In men only, compared with the lowest frequency, the highest  
29 frequency of consumption of total DPs ( $\geq 4$  times/day) was associated with an increased risk  
30 of dementia and Alzheimer's Disease (hazard ratio (HR)=2.51, 95% confidence interval (CI)  
31 1.37-4.62 and HR=3.38, 95% CI 1.57-7.31, respectively). Similar results were observed  
32 regarding fresh DPs.

33 **DISCUSSION:** Contrary to our hypothesis, a high frequency of consumption of total and  
34 fresh DPs could be associated with a higher risk of dementia in older men, which warrant  
35 further investigation and need to be replicated.

36

37 **Key words**

38 Dairy products; Milk; Fresh dairy products; Cheese; Alzheimer's disease; dementia; cognitive  
39 decline; aging; population-based cohort

## 40 **1. Introduction**

41 The number of people living with dementia worldwide was estimated at nearly 47 million in  
42 2015, and could reach more than 131 million by 2050 (1). To date, there is still no curative  
43 treatment available for Alzheimer's Disease (AD), the main etiology of dementia. However,  
44 several environmental factors including a high level of education (2), vascular risk factors (3),  
45 the maintain of social contact (4), and the practice of physical activity (4) have been identified  
46 as promising modifiable risk factors for delaying dementia (5). Interestingly, some of these  
47 factors are related to dietary habits, supporting that nutrition may help maintaining healthy  
48 cognitive aging and reducing the dementia risk (6–8).

49 Fish, fruits and vegetables (9) or their combination into dietary patterns, such as the  
50 Mediterranean diet (MeDi) (10) or the MIND diet i.e. Mediterranean and DASH (Dietary  
51 Approaches to Stop Hypertension) Intervention for Neurodegenerative Delay diet (11), have  
52 been shown a growing interest as preventive factors in this field (12). Dairy products (DPs),  
53 have been less frequently explored to date, although they are part of many dietary patterns and  
54 of food-based dietary guidelines in many countries (13), with specific DPs recommendations  
55 for the oldest populations in some. Yet DPs are rich in several beneficial nutritional  
56 compounds (proteins, calcium, B vitamins such as B12 or riboflavin, bioactive peptides,  
57 probiotics, ...) which have been identified as potential preventive factors of age-related  
58 cognitive decline thanks to neuroprotective, antioxidant and anti-inflammatory properties  
59 (14,15). Moreover, several studies have shown potential beneficial effects of dairy products,  
60 notably fermented dairy on metabolic chronic diseases such as hypertension (16), type 2  
61 diabetes (17–20) and cardiovascular diseases (21–23) which are also known as risk factors for  
62 dementia. Thus, DPs may directly or indirectly contribute to prevent the cognitive decline and  
63 the dementia risk.

64 To date, the findings from the studies that have evaluated the association between DPs and  
65 cognitive decline and dementia are inconsistent (24–27). Possible explanations of such mixed  
66 results include the cross-sectional design of some analyses or the short duration of  
67 longitudinal studies, which raise questions about potential reverse causality (i.e. diet being  
68 modified in response to insidious neurodegeneration), limiting drawing definite conclusion.  
69 Moreover, the heterogeneity of nutritional composition of studied DPs, so far mainly limited  
70 to DPs overall and milk, but without consideration of other specific DPs. Indeed, DPs are a  
71 heterogeneous food group of solid, semi solid and liquid fermented or non-fermented  
72 products, differing in nutrients and bioactive compounds. Finally, another explanation was the  
73 heterogeneous assessment of cognitive functions.

74 Therefore, the present analysis was designed to investigate the relationships between total  
75 DPs (T-DPs) and DPs sub-types, including milk, fresh DPs (F-DPs) and cheese, with  
76 cognitive decline, and with the incidence of all-cause dementia and AD over up to 15 years, in  
77 a large population-based sample of French older adults.

## 78 **2. Methods**

### 79 2.1 Study population

80 The Three-City Study (3C) is an ongoing population-based study conducted in three French  
81 cities (Bordeaux, Dijon, Montpellier). This prospective cohort on vascular risk factors of  
82 dementia was initiated in 1999–2000. Among the enrolled 9,294 participants aged 65y and  
83 older, 2,104 were from the Bordeaux center. Data collection, performed at home by  
84 neuropsychologists, included sociodemographic information, lifestyle, symptoms and medical  
85 complaints, medical history, medication use, blood pressure, anthropometrical data and  
86 neuropsychological testing. This standard data collection has been repeated in 2001–2002. In  
87 Bordeaux 1,755 participants completed this wave, considered thereafter as the baseline of the  
88 present analysis and were also asked to complete a dietary survey. Six follow-up  
89 examinations were performed 2, 5, 8, 10, 12 and 15 years after this unique dietary survey.  
90 Among the 1,755 participants at baseline, 1,595 answered the dietary survey. After excluding  
91 73 individuals with prevalent dementia, 1,424 participants were re-examined at least once  
92 over time. Finally, we excluded 132 participants with missing data to at least one out of four  
93 cognitive test at baseline. The study sample consisted of 1,292 participants.

### 94 2.2 Assessment of DPs intake

95 Trained dieticians visited all participants at home and administered two dietary surveys to  
96 assess both qualitative and quantitative dietary intakes (i.e. a Food Frequency Questionnaire  
97 (FFQ) and a 24H dietary recall (R24H), respectively). Data from the FFQ allowed assessment  
98 of the frequency of consumption of 148 foods and beverages, in 11 classes, from “never or  
99 less than once a month” to “7 times per week”, during each of the six meals/snacks of the day,  
100 as previously detailed (28). The frequency of consumption of T-DPs and DPs sub-types was  
101 assessed using 8 items. The variable called “milk” in the present analysis included: “coffee

102 with milk”, “tea with milk”, “chocolate”, “chicory”, “natural milk or with cereal”, and “milk”  
103 consumptions; the variable called “F-DPs” included “yogurt and cottage cheese”  
104 consumption; the variable called “cheese” included all types of “cheese” consumption, as  
105 previously described (29). The usual frequencies of consumption of T-DPs and milk, F-DPs,  
106 and cheese, were each studied in three categories, based on the quartile distribution of  
107 frequency of consumption (time per day) (low frequency: first quartile; moderate frequency:  
108 quartiles 2 and 3; high frequency: fourth quartile) (29).

109 Data from the R24H allowed assessment of the total daily energy intake.

### 110 2.3 Assessment of cognitive function and diagnosis of dementia

111 At baseline and at each follow-up, a battery of neuropsychological tests was administered. At  
112 the time of the dietary survey, the battery was constituted of four tests: Mini Mental State  
113 Examination (MMSE), Isaacs Set Test (IST), Benton Visual Retention Test (BVRT) and Free  
114 and Cued Selective Reminding Test (FCSRT). These cognitive tests were administered at  
115 each follow-up visit except for the FCSRT, which was not administered at 2y after the dietary  
116 survey. For each test, higher scores indicated better cognitive performances.

117 We assessed the cognitive decline through a global composite score, as previously used (30).  
118 This global composite cognitive score was computed at baseline and at each follow-up as the  
119 mean of Z-scores of the 4 cognitive tests (when all four tests were administered).

120 The diagnosis of dementia was based on a three-step procedure. At each visit, following the  
121 neuropsychological evaluation, a neurologist examined participants who were suspected of  
122 dementia based on their neuropsychological performances and decline relatively to a previous  
123 examination. All potential cases of dementia were reviewed thereafter by an independent  
124 committee of neurologists to obtain a consensus on the diagnosis according to the criteria of

125 the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition, and etiology was  
126 finally defined, as previously described (31).

#### 127 2.4 Other variables

128 Some variables considered as useful for the description of the studied sample or as potential  
129 confounders were recorded.

130 The baseline interview included socio-demographic and lifestyle characteristics such as age,  
131 sex, education (no education/primary school, secondary/high school, or university), marital  
132 status (married, divorced/separated, widowed, or single), monthly income (<750€, [750;  
133 1500€[, [1500; 2250€[, ≥2250€, or refused to answer, including those who did not know their  
134 monthly income), and smoking (never, former, or current).

135 Clinical variables included presence of at least one ApoE4 allele (ε4 allele of the  
136 apolipoprotein E gene), self-reported diabetes or treatments, stroke hospitalization, number of  
137 medications per day (sample median ≥6), stoutness (based on the Global Leadership Initiative  
138 on Malnutrition criteria (32); i.e. underweight [if BMI <20kg/m<sup>2</sup> and age <70y or if BMI  
139 <22kg/m<sup>2</sup> and age ≥70y], normal [if BMI 20–27kg/m<sup>2</sup> and age <70y or if BMI 22–27kg/m<sup>2</sup>  
140 and age ≥70y], overweight/obesity [if BMI >27kg/m<sup>2</sup>] (33)).

141 Dietary data included total daily energy intake. From the FFQ we retained the mean frequency  
142 of consumption (time/week) of charcuterie, meat and alcohol, known as food groups often  
143 consumed by the lowest milk and F-DPs consumers and by the highest cheese consumers  
144 (28,29). We computed a score to assess the overall diet quality of participants (i.e. a modified  
145 score of MeDi adherence where the DPs consumption was not included) (34).

#### 146 2.5 Statistical analysis

147 The SAS statistical software program (version 9.3; SAS Institute) and Rstudio (version 3.5.1)  
148 were used for statistical analyses.

149 Sex being associated with dietary habits (35) and dementia risk (36), we provided results of  
150 sex-stratified analyses (statistically significant interaction of sex on DPs exposures and  
151 cognitive outcomes was verified).

152 For cognitive decline, four distinct models were performed, relative to the four exposures (i.e.  
153 T-DPs, milk, F-DPs and cheese) considered as three categories of frequency of consumption.  
154 The trajectories of the global composite cognitive score were estimated using a linear mixed  
155 model, over 15 years. Each model included an intercept representing the global composite  
156 cognitive score at baseline, the linear function of time and several covariates (including age,  
157 education, ApoE4 status, diabetes, stroke hospitalization, number of medications per day,  
158 stoutness, frequencies of consumption of charcuterie, meat and alcohol) and their interactions  
159 with time. Additionally, each DPs sub-type was mutually adjusted for the two others (for  
160 instance regarding cheese exposure, the model was additionally adjusted for milk and fresh  
161 DPs frequencies of consumption).

162 Associations between the frequency of consumption of T-DPs and DPs sub-types with the risk  
163 of all-cause dementia and AD over 15 years were performed using multivariable Cox  
164 proportional hazard models (37). In these analyses, the lowest frequency of consumption of  
165 each exposure was chosen as reference. Age, education, and ApoE4 status were considered as  
166 confounders in Models 1; Models 2 were additionally adjusted for diabetes, stroke  
167 hospitalization, number of medications per day, stoutness; and finally Models 3 were  
168 additionally adjusted for frequencies of consumption of charcuterie, meat and alcohol. Again,  
169 when a particular DPs sub-type was considered as the main exposure, the two other DPs sub-  
170 types were considered as covariates.

171 For T-DPs, DPs sub-types and potential confounders, we used the method of multiple  
172 imputation for all inferential analysis in which missing responses are internally imputed under  
173 missing at random mechanism (38). Out of the total sample, 136 participants had at least one  
174 main exposure or confounder imputed data (to note, only 8 missing data regarding the  
175 frequency of consumption of T-DPs).

176 Finally, to avoid a multiple testing bias, a Benjamini–Hochberg correction for a false  
177 discovery rate of 0.05 has been applied (39). In all statistical models, all hypotheses were  
178 tested and satisfied.



### 179 3. Results

180 The studied sample consisted of 1,292 participants (809 women and 483 men) aged 75.5 years  
181 old on average at baseline (SD, 4.6), who were reexamined at least once over 10.4 years on  
182 average (SD, 4.5).

183 The sample was categorized as function of the frequencies of DPs consumption. The lowest  
184 daily frequency consumption of T-DPs was defined as  $\leq 2$  times per day (24.9% of the  
185 sample), the moderate as ]2–4 times[ per day (51.6%), and the highest as  $\geq 4$  times per day  
186 (23.5%). The lowest DPs sub-types frequencies of consumption were respectively defined as  
187 0 time per day for milk,  $< 0.5$  time per day for F-DPs and  $\leq 0.5$  time per day for cheese. The  
188 highest DPs sub-types frequencies of consumption were respectively defined as  $> 1$  time per  
189 day for milk, and  $> 1.5$  time per day for F-DPs or cheese (Table 1).

#### 190 3.1 Description of the studied sample according to sex

191 All socio-demographic and lifestyle characteristics were significantly different between men  
192 and women; the latter being older, less educated, more often widowed, with lower income,  
193 and less often smokers. Women had also less often diabetes but were higher consumers of  
194 medications. For the stoutness, women were more often underweight and less often  
195 overweight/obese than men. Regarding the cognitive performances, men and women  
196 exhibited similar MMSE and IST scores and a similar global composite cognitive score at  
197 baseline, on average, while men significantly exhibited higher BVRT scores and lower  
198 FCSRT scores than women on average. Regarding dietary data, men reported a significantly  
199 higher total daily energy intake than women; women reported significantly lower frequency  
200 of consumption of meat, charcuterie and alcohol than men. On DPs, men consumed  
201 significantly less often milk and F-DPs but more often cheese than women and men reported  
202 an overall lower frequency of consumption of T-DPs than women (Table 1).

203 3.2 Association between the frequency of consumption of T-DPs and DPs sub-types and  
204 cognitive decline

205 Based on a linear mixed model, in men as in women, frequencies of consumption of T-DPs  
206 and DPs sub-types were not associated with the baseline global composite cognitive score of  
207 participants and with the slope of the global composite cognitive score over time, in partly  
208 and fully adjusted models (Figure 1, Supplementary Table S1).

209 3.3 Association between the frequency of consumption of T-DPs and DPs sub-types and  
210 dementia and AD over time

211 During the follow-up, 301 incident dementia cases occurred, including 234 AD.

212 In men, 92 participants out of 483 developed incident all-cause dementia (including 66 AD).  
213 Compared with participants with the lowest frequency of consumption of T-DPs, those with  
214 the highest frequency of consumption had a significantly higher risk of all-cause dementia  
215 (HR=2.51, 95% CI 1.37; 4.62, P for trend across categories=0.02) and of AD (HR=3.38, 95%  
216 CI 1.57; 7.31, P for trend across categories=0.03) in fully adjusted models. When DPs sub-  
217 types were considered individually (and mutually adjusted for the others), the moderate and  
218 the highest frequency of consumption of F-DPs, compared with the lowest frequency of  
219 consumption, were significantly associated with a higher risk of all-cause dementia  
220 (HR=1.99, 95% CI 1.19; 3.34 and HR=2.31, 95% CI 1.24; 4.28 respectively, P for trend  
221 across categories=0.02) and of AD (HR=2.39, 95% CI 1.27; 4.49 and HR=2.44, 95% CI 1.15;  
222 5.16 respectively, P for trend across categories=0.03) in the fully adjusted models. However,  
223 the frequencies of consumption of milk or cheese were not significantly associated with the  
224 risk of all-cause dementia or AD over time in fully adjusted models (Table 2).

225 Among women, 209 participants out of 809 developed incident all-cause dementia (including  
226 168 AD). No association was observed between the frequency of consumption of T-DPs and  
227 DPs sub-types and the risk for all-cause dementia or AD whatever the models (Table 3).

228

#### 229 4. Discussion

230 In this large prospective population-based cohort with long-term follow-up for all-cause  
231 dementia and AD, the highest frequency of consumption of T-DPs ( $\geq 4$  times/day) and the  
232 moderate and the highest frequencies of consumption of F-DPs ( $\geq 0.5$  times/day) were  
233 associated with a higher risk of all-cause dementia and AD, over 15 years, in men. These  
234 significant associations, although driven by a small number of incident cases, were  
235 independent of major confounders including ApoE genotype and dietary factors including  
236 meat, charcuterie and alcohol consumptions. However, no association was observed with the  
237 slope of cognitive decline of men over time. In women, no association between the frequency  
238 of consumption of T-DPs and DPs sub-types and cognitive decline or dementia risk was  
239 observed.

240 Surprisingly, these findings were not in accordance with our hypothesis in which the DPs  
241 consumption would play a beneficial role on cognitive aging.

242 To help understanding such results, we performed a comprehensive literature review  
243 comparison which also provided mixed results (24–27), in part explained by the heterogeneity  
244 of studied samples, the heterogeneity of the definition of DPs exposures, the heterogeneity of  
245 cognitive domains assessed, up to the consideration of confounders. Precisely, when  
246 restricting our analysis to available longitudinal studies, only 3 close studies were retained.  
247 Among them, two Japanese prospective studies reported beneficial effects of DPs  
248 consumption on the cognitive decline and on the dementia risk (40,41) while another analysis  
249 performed in the USA reported opposite results on the cognitive decline (42).

250 First, Otsuka *et al.* reported a 1-SD (+128g/day) increase of milk and DPs intake associated  
251 with a lower cognitive decline evaluated by the MMSE among 272 women. In this analysis,

252 no association between milk and DPs intakes and the cognitive decline was reported among  
253 men. Here, the components of the DPs food group were not detailed (41).

254 In the same way, Ozawa *et al.* reported a significant association between higher milk and DPs  
255 consumptions, considered as quartiles, and a lower risk of all-cause dementia, vascular  
256 dementia and AD among 1,081 participants, followed up to 17 years, when only age and sex  
257 were considered as confounders. However, after additional controls for education, history of  
258 stroke, hypertension, diabetes, cholesterolaemia, BMI, tobacco, physical activity, energy  
259 intake and fruits, fish and meat intakes, this relationship remained significant only for the AD  
260 risk (40). Again, the food products considered as DPs were not described, which prevented us  
261 strictly comparing our results with these ones. Apart from milk, in other Asian studies, soy  
262 milk was sometimes included in the DPs food group (43), while cheese was not (44) which  
263 emphasized the heterogeneity of studied T-DPs exposure across studies.

264 Finally, in the USA study of Petruski-Ivleva *et al.*, a consumption of milk greater than 1 glass  
265 per day (i.e. 237mL/day) was associated with a significant decrease in the cognitive Z-score  
266 of 13,751 participants over a period of 20 years. The association of skim/low-fat milk with  
267 change in cognitive function was similar to that observed with total milk. Interestingly,  
268 participants in the highest quartile of the T-DPs intake experienced a faster rate of cognitive  
269 decline over time than the others. In this study, T-DPs included skim/low-fat and whole milk,  
270 yogurt, ice-cream, cottage cheese, other cheese, and butter (42). As a main difference, we  
271 considered ice-cream and butter as fats and not as DPs in the present analysis.

272 To note, the consumption of F-DPs as part of DPs exposure has never been considered as a  
273 single exposure, which prevented us comparing our results with previous ones (45).

274 To better understand our results, men with the highest frequency consumption of F-DPs were  
275 precisely described. Regarding their dietary habits, they consumed less often charcuterie,

276 meat and alcohol than men with the lowest frequency consumption of F-DPs, which justified  
277 controlling for these dietary intakes. They also consumed more often sandwiches, pizzas,  
278 cakes, and tea than men with the lowest frequency consumption of F-DPs. Moreover,  
279 regarding their nutrient intakes (assessed by the 24H dietary recall), we observed that men  
280 with the highest frequency consumption of F-DPs exhibited a lower intake of B12 vitamin  
281 (data not shown). Interestingly, a higher intake of B12 vitamin is known as a favorable  
282 nutrient for better cognitive performances (46). Although interesting, a single nutrient would  
283 not alone explain our surprising results. Indeed, as Camfield *et al.* suggested, several specific  
284 components of DPs and notably from fermented products, including bioactive peptides,  
285 colostrinin, proline-rich polypeptides,  $\alpha$ -lactalbumin, calcium, and probiotics, might also  
286 promote healthy brain function during aging. In addition, higher cerebral glutathione  
287 concentrations, an antioxidant whose deficit is associated with aging and neurodegeneration,  
288 were associated with greater dairy consumption in older adults (47). Recent preclinical studies  
289 have identified oleamide and dehydroergosterol generated during fermentation and  
290 responsible for reducing microglial inflammatory responses and neurotoxicity (48,49). Ano *et*  
291 *al.*, reported that Trp-Tyr peptides from digested fermented DPs improved memory function  
292 in adults and aged mice (50). Most of these nutrients or bioactive compounds being not  
293 assessed in this cohort which could have helped understanding of the present results. Finally,  
294 among other nutrients of interest, the fat-content of F-DPs is unlikely to fully explained our  
295 results, since it is relatively low and lower than the fat-content of cheese, whose frequency of  
296 consumption was not associated with an increased risk for dementia or AD.

297 Above the dietary characteristics of these participants, we were also interested in their clinical  
298 status. We observed that men with the highest frequency of consumption of F-DPs suffered  
299 less from overweight or obesity and reported more often having recently lose weight than men  
300 with the lowest frequency consumption of F-DPs. Moreover, the highest frequent consumers

301 of F-DPs were less often smokers, suffered more dyspnea and hypercholesterolemia but less  
302 often from arteritis, hypertension and depression than the lowest frequent consumers suffer.  
303 Although interesting, most of these parameters were not controlled for in our analysis because  
304 of the small sample size of this sub-group and our aim to apply the same statistical approaches  
305 to men and women, and whatever the exposures (T-DPs, milk, F-DPs or cheese) and the  
306 outcome (cognitive decline, all-cause dementia or AD). Altogether, these descriptive data on  
307 both dietary habits and clinical characteristics have to be considered as a whole before  
308 drawing definite conclusion on the potential deleterious association of high frequency  
309 consumptions of F-DPs on dementia risk.

310 Some methodological limitations of the present work should be stressed. First, the use of the  
311 FFQ to assess exposures is limited by the lack of portion size and thus do not allow  
312 quantifying the servings consumed. However, numerous food items have been used to  
313 precisely assess each DPs sub-type frequency of consumption and previous analyses in the 3C  
314 cohort already reported a high concordance between frequency and quantity consumed, which  
315 makes an information bias unlikely (29,51). The DPs consumption was not re-evaluated  
316 during the follow-up; nevertheless, intakes of major food groups appeared relatively stable  
317 over time in the 3C Bordeaux cohort (52). We ensured assessing the F-DPs frequency  
318 consumption, while we cannot dismiss a confusion from consumers who might consider dairy  
319 desserts as F-DPs. Therefore, the nutritional composition of the F-DPs sub-type could be  
320 heterogeneous. The small number of dementia cases in some DPs categories is another major  
321 limitation, in part due to the stratification by sex. This limitation might also explain the  
322 difference observed in our controversial results regarding the significant association between  
323 frequency of T-DPs and F-DPs intakes and the risk for dementia among men *vs* the null  
324 association of these compounds with the slope of cognitive decline.

325 Despite these limitations, the strengths of the present study included the large sample size, the  
326 population-based setting and the long duration. No other French cohort of older adults  
327 benefits from such a long follow-up to date. The clinical diagnosis of incident dementia and  
328 AD and the comprehensive exposure of sub-types of DPs and the consideration of each DPs  
329 sub-type mutually adjusted are other strengths, although restricting the comparison with  
330 available literature.

331 In this large prospective study of French older people, while a higher frequency of  
332 consumption of T-DPs and sub-types was not associated with the cognitive decline, the  
333 highest frequency of consumption of T-DPs and the moderate and the highest frequencies of  
334 consumption of F-DPs were associated with a higher risk of all-cause dementia and AD in  
335 men but not women. Replicate this research in different settings is required to increase its  
336 external validity, and before drawing a definite conclusion on the relationships between DPs  
337 intake and changes in cognitive performances or onset of dementia among older adults.



338 **REFERENCES**

- 339 1. World Alzheimer Report 2016 - Improving healthcare for people living with dementia: Coverage,  
340 quality and costs now and in the future. :140.
- 341 2. Stern Y. Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.* 2012  
342 Nov;11(11):1006–12.
- 343 3. Barnes DE, Yaffe K. The Projected Impact of Risk Factor Reduction on Alzheimer's Disease  
344 Prevalence. *Lancet Neurol.* 2011 Sep;10(9):819–28.
- 345 4. Abdin E, Chong SA, Peh CX, Vaingankar JA, Chua BY, Verma S, et al. The mediational role of  
346 physical activity, social contact and stroke on the association between age, education,  
347 employment and dementia in an Asian older adult population. *BMC Psychiatry.* 2017 Mar 20;17.
- 348 5. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, et al. Dementia prevention,  
349 intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *The Lancet.* 2020  
350 Aug;396(10248):413–46.
- 351 6. Lefèvre-Arbogast S, Thomas A, Samieri C. Dietary factors and brain health. *Curr Opin Lipidol.*  
352 2021 Dec 9;
- 353 7. Samieri C, Yassine HN, Melo van Lent D, Lefèvre-Arbogast S, van de Rest O, Bowman GL, et al.  
354 Personalized nutrition for dementia prevention. *Alzheimers Dement.* 2021 Nov 10;
- 355 8. Flanagan E, Lamport D, Brennan L, Burnet P, Calabrese V, Cunnane SC, et al. Nutrition and the  
356 ageing brain: Moving towards clinical applications. *Ageing Research Reviews.* 2020  
357 Sep;62:101079.
- 358 9. Barberger-Gateau P, Raffaitin C, Letenneur L, Berr C, Tzourio C, Dartigues JF, et al. Dietary  
359 patterns and risk of dementia: The Three-City cohort study. *Neurology.* 2007 Nov  
360 13;69(20):1921–30.
- 361 10. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean Diet and  
362 Survival in a Greek Population. *New England Journal of Medicine.* 2003 Jun 26;348(26):2599–  
363 608.
- 364 11. Morris MC, Tangney CC, Wang Y, Sacks FM, Barnes LL, Bennett DA, et al. MIND diet slows  
365 cognitive decline with aging. *Alzheimers Dement.* 2015 Sep;11(9):1015–22.
- 366 12. Chen X, Maguire B, Brodaty H, O'Leary F. Dietary Patterns and Cognitive Health in Older Adults: A  
367 Systematic Review. *Journal of Alzheimer's Disease.* 2019 Jan 1;67(2):583–619.
- 368 13. Comerford KB, Miller GD, Boileau AC, Masiello Schuette SN, Giddens JC, Brown KA. Global  
369 Review of Dairy Recommendations in Food-Based Dietary Guidelines. *Front Nutr.* 2021;8:671999.
- 370 14. Camfield DA, Owen L, Scholey AB, Pipingas A, Stough C. Dairy constituents and neurocognitive  
371 health in ageing. *British Journal of Nutrition.* 2011 Jul 28;106(2):159–74.
- 372 15. Choi I-Y, Lee P, Denney DR, Spaeth K, Nast O, Ptomey L, et al. Dairy intake is associated with  
373 brain glutathione concentration in older adults. *The American Journal of Clinical Nutrition.* 2015  
374 Feb 1;101(2):287–93.

- 375 16. Ralston RA, Lee JH, Truby H, Palermo CE, Walker KZ. A systematic review and meta-analysis of  
376 elevated blood pressure and consumption of dairy foods. *Journal of Human Hypertension*. 2012  
377 Jan;26(1):3–13.
- 378 17. Talaei M, Pan A, Yuan J-M, Koh W-P. Dairy intake and risk of type 2 diabetes. *Clin Nutr*. 2018  
379 Apr;37(2):712–8.
- 380 18. Aune D, Norat T, Romundstad P, Vatten LJ. Dairy products and the risk of type 2 diabetes: a  
381 systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies. *Am J Clin Nutr*. 2013  
382 Oct;98(4):1066–83.
- 383 19. Hruby A, Ma J, Rogers G, Meigs JB, Jacques PF. Associations of Dairy Intake with Incident  
384 Prediabetes or Diabetes in Middle-Aged Adults Vary by Both Dairy Type and Glycemic Status. *J*  
385 *Nutr*. 2017 Sep;147(9):1764–75.
- 386 20. Gijsbers L, Ding EL, Malik VS, de Goede J, Geleijnse JM, Soedamah-Muthu SS. Consumption of  
387 dairy foods and diabetes incidence: a dose-response meta-analysis of observational studies. *The*  
388 *American Journal of Clinical Nutrition*. 2016 Apr 1;103(4):1111–24.
- 389 21. Dehghan M, Mente A, Rangarajan S, Sheridan P, Mohan V, Iqbal R, et al. Association of dairy  
390 intake with cardiovascular disease and mortality in 21 countries from five continents (PURE): a  
391 prospective cohort study. *The Lancet*. 2018 Sep;
- 392 22. Soedamah-Muthu SS, de Goede J. Dairy Consumption and Cardiometabolic Diseases: Systematic  
393 Review and Updated Meta-Analyses of Prospective Cohort Studies. *Curr Nutr Rep*. 2018 Dec  
394 1;7(4):171–82.
- 395 23. Jakobsen MU, Trolle E, Outzen M, Mejborn H, Grønberg MG, Lyndgaard CB, et al. Intake of dairy  
396 products and associations with major atherosclerotic cardiovascular diseases: a systematic  
397 review and meta-analysis of cohort studies. *Sci Rep*. 2021 Jan 14;11(1):1303.
- 398 24. Bermejo-Pareja F, Ciudad-Cabañas MJ, Llamas-Velasco S, Tapias-Merino E, Hernández Gallego J,  
399 Hernández-Cabria M, et al. Is milk and dairy intake a preventive factor for elderly cognition  
400 (dementia and Alzheimer’s)? A quality review of cohort surveys. *Nutr Rev*. 2020 Dec 14;
- 401 25. Cuesta-Triana F, Verdejo-Bravo C, Fernández-Pérez C, Martín-Sánchez FJ. Effect of Milk and  
402 Other Dairy Products on the Risk of Frailty, Sarcopenia, and Cognitive Performance Decline in the  
403 Elderly: A Systematic Review. *Advances in Nutrition*. 2019 May 1;10(suppl\_2):S105–19.
- 404 26. Wu L, Sun D. Meta-Analysis of Milk Consumption and the Risk of Cognitive Disorders. *Nutrients*.  
405 2016 Dec 20;8(12).
- 406 27. Lee J, Fu Z, Chung M, Jang D-J, Lee H-J. Role of milk and dairy intake in cognitive function in older  
407 adults: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition Journal*. 2018;17(1).
- 408 28. Samieri C, Jutand M-A, Féart C, Capuron L, Letenneur L, Barberger-Gateau P. Dietary patterns  
409 derived by hybrid clustering method in older people: association with cognition, mood, and self-  
410 rated health. *J Am Diet Assoc*. 2008 Sep;108(9):1461–71.
- 411 29. Pellay H, Marmonier C, Samieri C, Feart C. Socio-Demographic Characteristics, Dietary, and  
412 Nutritional Intakes of French Elderly Community Dwellers According to Their Dairy Product  
413 Consumption: Data from the Three-City Cohort. *Nutrients*. 2020 Nov 7;12(11).

- 414 30. Fearf C, Helmer C, Merle B, Herrmann FR, Annweiler C, Dartigues J-F, et al. Associations of lower  
415 vitamin D concentrations with cognitive decline and long-term risk of dementia and Alzheimer's  
416 disease in older adults. *Alzheimer's & Dementia*. 2017 Nov;13(11):1207–16.
- 417 31. Féart C, Samieri C, Rondeau V, Amieva H, Portet F, Dartigues J-F, et al. Adherence to a  
418 Mediterranean diet, cognitive decline, and risk of dementia. *JAMA*. 2009 Aug 12;302(6):638–48.
- 419 32. Cederholm T, Jensen GL, Correia MITD, Gonzalez MC, Fukushima R, Higashiguchi T, et al. GLIM  
420 criteria for the diagnosis of malnutrition – A consensus report from the global clinical nutrition  
421 community. *Clinical Nutrition*. 2019 Feb;38(1):1–9.
- 422 33. Heiat A, Vaccarino V, Krumholz HM. An evidence-based assessment of federal guidelines for  
423 overweight and obesity as they apply to elderly persons. *Arch Intern Med*. 2001 May  
424 14;161(9):1194–203.
- 425 34. Sofi F, Dinu M, Pagliai G, Marcucci R, Casini A. Validation of a literature-based adherence score to  
426 Mediterranean diet: the MEDI-LITE score. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*.  
427 2017 Aug 18;68(6):757–62.
- 428 35. Andreeva VA, Allès B, Feron G, Gonzalez R, Sulmont-Rossé C, Galan P, et al. Sex-Specific  
429 Sociodemographic Correlates of Dietary Patterns in a Large Sample of French Elderly Individuals.  
430 *Nutrients*. 2016 Aug 8;8(8).
- 431 36. Azad NA, Al Bugami M, Loy-English I. Gender differences in dementia risk factors. *Gender  
432 Medicine*. 2007 Jun 1;4(2):120–9.
- 433 37. Lamarca R, Alonso J, Gómez G, Muñoz A. Left-truncated data with age as time scale: an  
434 alternative for survival analysis in the elderly population. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 1998  
435 Sep;53(5):M337-343.
- 436 38. Buuren S van. Flexible Imputation of Missing Data. Second Edition [Internet]. Stef van Buuren.  
437 2018 [cited 2021 Feb 2]. Available from: [https://stefvanbuuren.name/publication/2018-01-  
438 01\\_vanbuuren2018/](https://stefvanbuuren.name/publication/2018-01-01_vanbuuren2018/)
- 439 39. Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful  
440 Approach to Multiple Testing. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological)*.  
441 1995;57(1):289–300.
- 442 40. Ozawa M, Ohara T, Ninomiya T, Hata J, Yoshida D, Mukai N, et al. Milk and dairy consumption  
443 and risk of dementia in an elderly Japanese population: the Hisayama Study. *J Am Geriatr Soc*.  
444 2014 Jul;62(7):1224–30.
- 445 41. Otsuka R, Kato Y, Nishita Y, Tange C, Nakamoto M, Tomida M, et al. Cereal Intake Increases and  
446 Dairy Products Decrease Risk of Cognitive Decline among Elderly Female Japanese. *J Prev  
447 Alzheimers Dis*. 2014;1(3):160–7.
- 448 42. Petruski-Ivleva N, Kucharska-Newton A, Palta P, Couper D, Meyer K, Graff M, et al. Milk Intake at  
449 Midlife and Cognitive Decline over 20 Years. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC)  
450 Study. *Nutrients*. 2017 Oct 17;9(10).
- 451 43. Kim KY, Yun J-M. Association between diets and mild cognitive impairment in adults aged 50  
452 years or older. *Nutrition Research and Practice*. 2018;12(5):415–25.

- 453 44. Ogata S, Tanaka H, Omura K, Honda C, Osaka Twin Research Group, Hayakawa K. Association  
454 between intake of dairy products and short-term memory with and without adjustment for  
455 genetic and family environmental factors: A twin study. *Clin Nutr.* 2016 Apr;35(2):507–13.
- 456 45. Arrêté du 11 octobre 2001 relatif à l'emploi de vitamine D dans le lait et les produits laitiers frais  
457 (yaourts et laits fermentés, fromages frais) de consommation courante.
- 458 46. Zhang C, Luo J, Yuan C, Ding D. Vitamin B12, B6, or Folate and Cognitive Function in Community-  
459 Dwelling Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis.*  
460 2020;77(2):781–94.
- 461 47. Choi D, Choi S, Park SM. Effect of smoking cessation on the risk of dementia: a longitudinal study.  
462 *Ann Clin Transl Neurol.* 2018 Oct;5(10):1192–9.
- 463 48. Ano Y, Ozawa M, Kutsukake T, Sugiyama S, Uchida K, Yoshida A, et al. Preventive effects of a  
464 fermented dairy product against Alzheimer's disease and identification of a novel oleamide with  
465 enhanced microglial phagocytosis and anti-inflammatory activity. *PLoS One.*  
466 2015;10(3):e0118512.
- 467 49. Ano Y, Nakayama H. Preventive Effects of Dairy Products on Dementia and the Underlying  
468 Mechanisms. *Int J Mol Sci.* 2018 Jun 30;19(7):E1927.
- 469 50. Ano Y, Ayabe T, Kutsukake T, Ohya R, Takaichi Y, Uchida S, et al. Novel lactopeptides in  
470 fermented dairy products improve memory function and cognitive decline. *Neurobiol Aging.*  
471 2018 Dec;72:23–31.
- 472 51. Féart C, Peuchant E, Letenneur L, Samieri C, Montagnier D, Fourier-Reglat A, et al. Plasma  
473 eicosapentaenoic acid is inversely associated with severity of depressive symptomatology in the  
474 elderly: data from the Bordeaux sample of the Three-City Study. *The American Journal of Clinical  
475 Nutrition.* 2008 May 1;87(5):1156–62.
- 476 52. Pelletier A, Barul C, Féart C, Helmer C, Bernard C, Periot O, et al. Mediterranean diet and  
477 preserved brain structural connectivity in older subjects. *Alzheimer's & Dementia.*  
478 2015;11(9):1023–31.
- 479

## 480 TABLES

481 **Table 1: Baseline socio-demographic characteristics, health indicators, cognitive performances**  
 482 **and nutritional data, according to sex of participants from the Bordeaux sample of the Three-**  
 483 **City study, 2001-2002 (n=1292)**

	Overall sample (n=1292)	Men (n=483)	Women (n=809)	p
<b>Socio-demographic and lifestyle characteristics</b>				
Age (y), mean (SD)	75.5 (4.6)	75.1 (4.5)	75.8 (4.7)	0.02
Education				<0.0001
No or primary	391 (30.3)	107 (22.2)	284 (35.1)	
Secondary or high school	648 (50.1)	234 (48.4)	414 (51.2)	
University	253 (19.6)	142 (29.4)	111 (13.7)	
Marital status				<0.0001
Married	716 (55.4)	382 (79.1)	334 (41.3)	
Divorced/separated	104 (8.0)	25 (5.2)	79 (9.8)	
Widowed	382 (29.6)	64 (13.2)	318 (39.3)	
Single	90 (7.0)	12 (2.5)	78 (9.6)	
Monthly income				<0.0001
<750€	78 (6.0)	5 (1.0)	73 (9.0)	
[750; 1500€[	373 (28.9)	83 (17.2)	290 (35.9)	
[1500; 2250€[	342 (26.5)	146 (30.2)	196 (24.2)	
≥2250€	416 (32.2)	225 (46.6)	191 (23.6)	
Refused to answer	83 (6.4)	24 (5.0)	59 (7.3)	
Smoking				<0.0001
Never	818 (63.3)	148 (30.6)	670 (82.8)	
Former	405 (31.4)	295 (61.1)	110 (13.6)	
Current	69 (5.3)	40 (8.3)	29 (3.6)	
<b>Health indicators</b>				
ApoE4 carrier* <sup>1</sup>	219 (18.6)	77 (17.3)	142 (19.4)	0.35
Diabetes	109 (8.4)	61 (12.6)	48 (5.9)	<0.0001
Stroke hospitalization	18 (1.4)	8 (1.7)	10 (1.2)	0.53
Number of medications /d ≥6	456 (35.3)	145 (30.0)	311 (38.4)	0.002
Stoutness* <sup>2</sup>				<0.0001
Underweight	142 (11.2)	26 (5.4)	116 (14.7)	
Normal	624 (49.2)	237 (49.3)	387 (49.2)	
Overweight / Obesity	502 (39.6)	218 (45.3)	284 (36.1)	
<b>Cognitive tests<sup>3</sup>, mean (SD)</b>				
MMSE	27.8 (1.7)	27.8 (1.8)	28.0 (1.6)	0.19
IST	32.1 (6.3)	32.1 (6.1)	32.1 (6.4)	0.97
BVRT	11.6 (2.1)	12.0 (1.9)	11.4 (2.1)	<0.0001
FCSRT	24.3 (6.7)	22.6 (5.9)	25.3 (6.9)	<0.0001
Global composite cognitive score	0.05 (0.68)	0.06 (0.60)	0.05 (0.73)	0.78
<b>Nutritional data</b>				
Total energy intake (Kcal/d), mean (SD)	1721 (545)	2037 (539)	1532 (454)	<0.0001
Charcuterie (times/w), mean (SD)	1.6 (2.1)	2.2 (2.6)	1.2 (1.8)	<0.0001
Meat (times/w), mean (SD)	4.7 (2.4)	5.2 (2.6)	4.5 (2.2)	<0.0001
Alcohol (times/w), mean (SD)	12.8 (16.4)	22.3 (20.2)	7.1 (10.0)	<0.0001
Modified MeDi score <sup>4</sup> , mean (SD)	10.0 (1.9)	9.9 (2.1)	10.1 (1.9)	0.37
Total DPs* <sup>5</sup> (frequency of consumption)				0.01
Low	320 (24.9)	138 (28.8)	182 (22.6)	
Moderate	662 (51.6)	246 (51.4)	416 (51.7)	
High	302 (23.5)	95 (19.8)	207 (25.7)	
Milk* <sup>6</sup> (frequency of consumption)				0.0001
Low	367 (28.5)	144 (30.0)	223 (27.6)	
Moderate	629 (48.8)	258 (53.7)	371 (45.9)	
High	292 (22.7)	78 (16.3)	214 (26.5)	

Fresh DPs* <sup>7</sup> (frequency of consumption)				<b>&lt;0.0001</b>
Low	338 (26.2)	<b>174 (36.1)</b>	<b>164 (20.3)</b>	
Moderate	627 (48.6)	<b>219 (45.4)</b>	<b>408 (50.6)</b>	
High	324 (25.2)	<b>89 (18.5)</b>	<b>235 (29.1)</b>	
Cheese* <sup>8</sup> (frequency of consumption)				<b>&lt;0.0001</b>
Low	260 (20.1)	<b>73 (15.1)</b>	<b>187 (23.1)</b>	
Moderate	683 (52.9)	<b>241 (49.9)</b>	<b>442 (54.7)</b>	
High	348 (27.0)	<b>169 (35.0)</b>	<b>179 (22.2)</b>	

484 Values are n (%) except where mentioned

485 \* Missing data: ApoE4 carrier (n=115), stoutness (n=24), frequency of consumption of total DPs (n=8), milk (n=4), fresh  
486 DPs (n=3) and cheese (n=1)

487 <sup>1</sup> at least one ε4 allele of the apolipoprotein E gene

488 <sup>2</sup> Based on BMI (Body Mass Index): underweight <20kg/m<sup>2</sup> if <70y & <22kg/m<sup>2</sup> if ≥70y; normal [20-27kg/m<sup>2</sup>] if <70y &  
489 [22-27kg/m<sup>2</sup>] if ≥70y; overweight/obesity >27kg/m<sup>2</sup>

490 <sup>3</sup> Cognitive tests: MMSE Mini Mental State Examination (out of 30 points), IST Isaacs Set Test (out of 40 points), BVRT  
491 Benton Visual Retention Test (out of 15 points), FCSRT Free and Cued Selective Reminding Test (out of 48 points), the  
492 global composite cognitive score was computed using performances on MMSE, IST, BVRT, FCSRT, at baseline and years 5,  
493 8, 10, 12, 15

494 <sup>4</sup> Mediterranean Diet (out of 16 points)

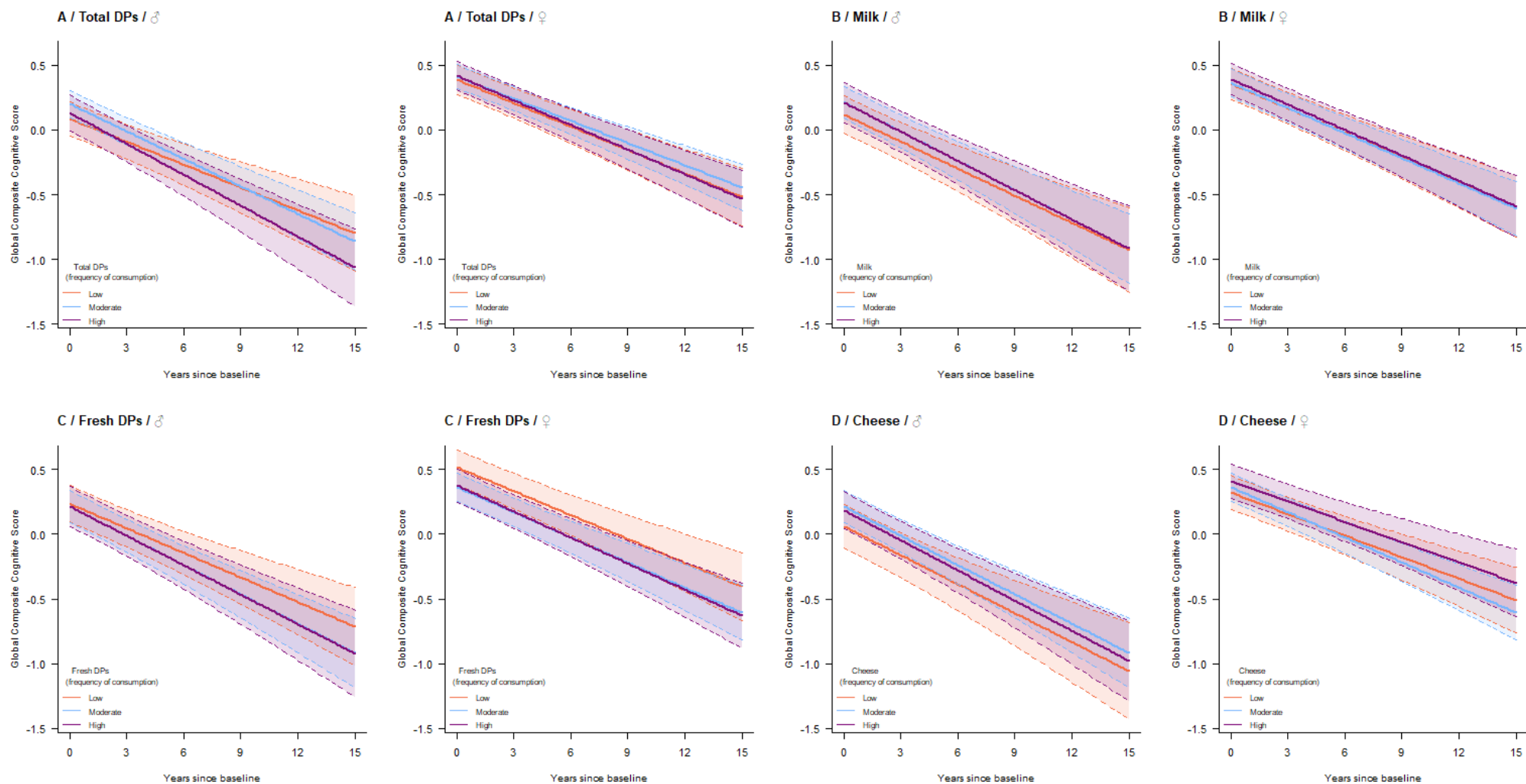
495 <sup>5</sup> Frequency of consumption of total dairy products: low ≤2, moderate ]2-4[, high ≥4 times/day

496 <sup>6</sup> Frequency of consumption of milk: low 0, moderate ]0-1[, high >1 time/day

497 <sup>7</sup> Frequency of consumption of fresh dairy products: low <0.5, moderate [0.5-1.5], high >1.5 time/day

498 <sup>8</sup> Frequency of consumption of cheese: low ≤0.5, moderate ]0.5-1.5], high >1.5 time/day

499



**Figure 1: Mean trajectories of global composite cognitive score estimated by multivariable linear mixed models\* according to increasing frequency of consumption of total DPs (A), milk (B), fresh DPs (C) and cheese (D), in men (♂) and women (♀) from the Bordeaux sample of the Three-City study, 2001-2018 (n=1292).**

\*Trajectories of change in global composite cognitive score were estimated using linear mixed models across repeated follow-up waves. The global composite cognitive score was computed using performances on Mini-Mental Score Examination, Isaacs Set Test, Benton Visual Retention Test, Free and Cued Selective Reminding Test, at baseline and years 5, 8, 10, 12, 15. Models considered a linear function of time, with corresponding random effects. Models also included an intercept representing the global composite cognitive score at baseline; frequency consumption of total DPs (A), milk (B), fresh DPs (C) or cheese (D); covariates (age, education,  $\epsilon 4$  allele of the apolipoprotein E carrier [APOE4], diabetes, stroke hospitalization, number of medications per day, stoutness, frequencies of consumption of charcuterie, meat and alcohol, and each DPs sub-type exposure was mutually adjusted for the two others) and their interactions with time. Global composite cognitive scores 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 represented the three categories of frequencies of consumption of total DPs (A), milk (B), fresh DPs (C), cheese (D) (the lowest, the moderate and the highest) stratified by sex, of an average study participant profile (aged 75 years at study baseline; with secondary or high school education level; APOE $\epsilon 4$  non-carrier; without diabetes; without history of stroke hospitalization; with a number of medications < 6 per day; with normal stoutness; who consumed charcuterie 1 time per week, meat 5 times per week and drank alcoholic beverages 12 times per week (A); and for each DPs sub-type exposure, who consumed moderate frequency for the two others (B, C, D). 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 categories of frequencies of consumption of total (A) and sub-types DPs (B, C, D)).

A: Frequency of consumption of total dairy products: low  $\leq 2$ , moderate ]2-4[, high  $\geq 4$  times/day

B: Frequency of consumption of milk: low 0, moderate ]0-1], high >1 time/day

C: Frequency of consumption of fresh dairy products: low <0.5, moderate [0.5-1.5], high >1.5 time/day

D: Frequency of consumption of cheese: low  $\leq 0.5$ , moderate ]0.5-1.5], high >1.5 time/day



**Table 2: In men: Associations between frequency of consumption of total dairy products, and milk, fresh dairy products and cheese and incidence of all-cause dementia and Alzheimer's Disease over 15 years. Bordeaux sample of the Three-City study, 2001-2018, (n=483 men).**

	n incident cases/total	Model 1*			Model 2*			Model 3*		
		HR	95% CI	p	HR	95% CI	p	HR	95% CI	p
<b>Risk of all-cause dementia</b>	92/483									
<b>Total DPs (times/day)</b>										
Low: ≤2	20/138	1		<b>0.02</b>	1		<b>0.03</b>	1		<b>0.02</b>
Moderate: ]2-4[	45/246	1.15	0.68; 1.94	0.61	1.19	0.69; 2.04	0.52	1.27	0.73; 2.19	0.39
High: ≥4	27/95	<b>2.36</b>	<b>1.30; 4.29</b>	<b>0.005</b>	<b>2.33</b>	<b>1.27; 4.25</b>	<b>0.006</b>	<b>2.51</b>	<b>1.37; 4.62</b>	<b>0.003</b>
<b>Milk (times/day)</b>										
Low: 0	25/144	1		0.77	1		0.87	1		0.83
Moderate: ]0-1[	48/258	1.07	0.66; 1.74		1.05	0.64; 1.73		1.10	0.67; 1.81	
High: >1	19/78	0.88	0.47; 1.62		0.91	0.49; 1.69		0.94	0.49; 1.77	
<b>Fresh DPs (times/day)</b>										
Low: <0.5	23/174	1		<b>0.03</b>	1		<b>0.03</b>	1		<b>0.02</b>
Moderate: ]0.5-1.5[	49/219	<b>1.88</b>	<b>1.13; 3.12</b>	<b>0.01</b>	<b>1.95</b>	<b>1.17; 3.26</b>	<b>0.01</b>	<b>1.99</b>	<b>1.19; 3.34</b>	<b>0.009</b>
High: >1.5	20/89	<b>2.29</b>	<b>1.24; 4.23</b>	<b>0.008</b>	<b>2.28</b>	<b>1.23; 4.21</b>	<b>0.009</b>	<b>2.31</b>	<b>1.24; 4.28</b>	<b>0.008</b>
<b>Cheese (times/day)</b>										
Low: ≤0.5	15/73	1		0.43	1		0.58	1		0.59
Moderate: ]0.5-1.5[	43/241	0.75	0.42; 1.37		0.77	0.42; 1.40		0.80	0.44; 1.46	
High: >1.5	34/169	1.06	0.57; 1.94		1.03	0.56; 1.90		1.07	0.58; 2.00	
<b>Risk of Alzheimer's Disease</b>	66/483									
<b>Total DPs (times/day)</b>										
Low: ≤2	11/138	1		<b>0.04</b>	1		<b>0.048</b>	1		<b>0.03</b>
Moderate: ]2-4[	35/246	1.62	0.82; 3.19	0.16	1.68	0.84; 3.35	0.14	1.88	0.92; 3.81	0.08
High: ≥4	20/95	<b>3.10</b>	<b>1.46; 6.60</b>	<b>0.003</b>	<b>3.06</b>	<b>1.43; 6.56</b>	<b>0.004</b>	<b>3.38</b>	<b>1.57; 7.31</b>	<b>0.002</b>
<b>Milk (times/day)</b>										
Low: 0	17/144	1		0.92	1		0.98	1		0.90
Moderate: ]0-1[	34/258	1.07	0.60; 1.92		1.03	0.57; 1.87		1.11	0.61; 2.01	
High: >1	15/78	0.95	0.46; 1.94		0.97	0.47; 2.02		0.96	0.46; 2.04	
<b>Fresh DPs (times/day)</b>										
Low: <0.5	15/174	1		<b>0.05</b>	1		<b>0.048</b>	1		<b>0.03</b>
Moderate: ]0.5-1.5[	37/219	<b>2.12</b>	<b>1.14; 3.91</b>	<b>0.02</b>	<b>2.26</b>	<b>1.21; 4.22</b>	<b>0.01</b>	<b>2.39</b>	<b>1.27; 4.49</b>	<b>0.007</b>
High: >1.5	14/89	<b>2.39</b>	<b>1.14; 5.03</b>	<b>0.02</b>	<b>2.37</b>	<b>1.12; 4.99</b>	<b>0.02</b>	<b>2.44</b>	<b>1.15; 5.16</b>	<b>0.02</b>
<b>Cheese (times/day)</b>										
Low: ≤0.5	12/73	1		0.56	1		0.70	1		0.74
Moderate: ]0.5-1.5[	31/241	0.68	0.34; 1.33		0.69	0.35; 1.37		0.73	0.37; 1.44	
High: >1.5	23/169	0.91	0.45; 1.84		0.86	0.42; 1.75		0.93	0.46; 1.92	

HR Hazard Ratio / CI Confidence Interval / DPs Dairy Products

\*Cox proportional hazard models adjusted for age, education, ε4 allele of the apolipoprotein E (model 1), additionally for diabetes, stroke hospitalization, number of medications per day, stoutness (model 2) and additionally for frequencies of consumption of charcuterie, meat and alcohol (model 3) + for each DPs sub-type, each exposure was mutually adjusted for the two others (for instance: regarding the cheese exposure the model was additionally adjusted for milk and fresh DPs intakes) (models 1, 2, 3)).

Adjusted p-value using the Benjamini-Hochberg method for multiple testing corrections.

**Table 3: In women: Associations between frequency of consumption of total dairy products, and milk, fresh dairy products and cheese and incidence of all-cause dementia and Alzheimer's Disease over 15 years. Bordeaux sample of the Three-City study, 2001-2018, (n=809 women).**

	n incident cases/total	Model 1*			Model 2*			Model 3*		
		HR	95% CI	p	HR	95% CI	p	HR	95% CI	p
<b>Risk of all-cause dementia</b>	209/809									
<b>Total DPs (times/day)</b>										
Low: ≤2	51/182	1		0.60	1		0.58	1		0.58
Moderate: ]2-4[	103/416	0.80	0.57; 1.13		0.80	0.57; 1.13		0.80	0.57; 1.12	
High: ≥4	55/207	0.87	0.59; 1.27		0.83	0.57; 1.22		0.84	0.57; 1.23	
<b>Milk (times/day)</b>										
Low: 0	61/223	1		0.24	1		0.27	1		0.34
Moderate: ]0-1[	99/371	1.04	0.75; 1.44		1.04	0.75; 1.44		1.02	0.74; 1.41	
High: >1	49/214	0.69	0.47; 1.01		0.70	0.47; 1.02		0.70	0.47; 1.02	
<b>Fresh DPs (times/day)</b>										
Low: <0.5	43/164	1		0.99	1		0.99	1		0.97
Moderate: [0.5-1.5]	108/408	1.01	0.71; 1.45		0.99	0.68; 1.42		1.00	0.69; 1.44	
High: >1.5	58/235	1.01	0.68; 1.51		1.00	0.67; 1.50		1.04	0.69; 1.57	
<b>Cheese (times/day)</b>										
Low: ≤0.5	37/187	1		0.32	1		0.39	1		0.34
Moderate: ]0.5-1.5]	124/442	1.44	0.99; 2.09		1.39	0.96; 2.03		1.41	0.97; 2.06	
High: >1.5	48/179	1.30	0.84; 2.00		1.18	0.76; 1.84		1.18	0.76; 1.85	
<b>Risk of Alzheimer's Disease</b>	168/809									
<b>Total DPs (times/day)</b>										
Low: ≤2	39/182	1		0.75	1		0.82	1		0.80
Moderate: ]2-4[	82/416	0.84	0.57; 1.23		0.84	0.58; 1.24		0.85	0.58; 1.25	
High: ≥4	47/207	0.98	0.64; 1.50		0.94	0.61; 1.45		0.96	0.62; 1.47	
<b>Milk (times/day)</b>										
Low: 0	42/223	1		0.06	1		0.08	1		0.11
Moderate: ]0-1[	88/371	1.38	0.95; 2.00		1.37	0.94; 1.99		1.35	0.93; 1.97	
High: >1	38/214	0.80	0.51; 1.25		0.80	0.51; 1.26		0.80	0.51; 1.26	
<b>Fresh DPs (times/day)</b>										
Low: <0.5	36/164	1		0.89	1		0.82	1		0.80
Moderate: [0.5-1.5]	84/408	0.94	0.63; 1.39		0.91	0.61; 1.36		0.93	0.62; 1.40	
High: >1.5	48/235	1.02	0.65; 1.58		1.01	0.65; 1.57		1.06	0.67; 1.66	
<b>Cheese (times/day)</b>										
Low: ≤0.5	30/187	1		0.47	1		0.77	1		0.63
Moderate: ]0.5-1.5]	95/442	1.38	0.91; 2.09		1.33	0.87; 2.03		1.37	0.90; 2.10	
High: >1.5	43/179	1.47	0.92; 2.36		1.33	0.82; 2.15		1.36	0.84; 2.21	

HR

Hazard Ratio / CI Confidence Interval / DPs Dairy Products

\*Cox proportional hazard models adjusted for age, education, ε4 allele of the apolipoprotein E (model 1), additionally for diabetes, stroke hospitalization, number of medications per day, stoutness (model 2) and additionally for frequencies of consumption of charcuterie, meat and alcohol (model 3) + for each DPs sub-type, each exposure was mutually adjusted for the two others (for instance: regarding the cheese exposure the model was additionally adjusted for milk and fresh DPs intakes) (models 1, 2, 3)).

Adjusted p-value using the Benjamini-Hochberg method for multiple testing corrections.

## Supplementary material

**Table S1. Change in cognitive performances based on frequency of consumption of total dairy products, and milk, fresh dairy products and cheese over 15 years of follow-up of men and women from the Bordeaux sample of the Three-City study, 2001-2017, (n=1,292).**

Global composite cognitive score <sup>1</sup>	Men (n=483)*			Women (n=809)*		
	$\beta$	95% CI	p	$\beta$	95% CI	p
<b>Total DPs (times/day)</b>						
Baseline testing			0.558			0.846
Low: $\leq 2$	0			0		
Moderate: ]2-4[	0.086	-0.030;0.202		0.029	-0.081;0.138	
High: $\geq 4$	-0.004	-0.150;0.142		0.025	-0.103;0.153	
x time			0.608			0.802
Low: $\leq 2$	0			0		
Moderate: ]2-4[	-0.013	-0.030;0.004		-0.001	-0.013;0.014	
High: $\geq 4$	-0.020	-0.042;0.001		-0.006	-0.022;0.010	
<b>Milk (times/day)</b>						
Baseline testing			0.558			0.846
Low: 0	0			0		
Moderate: ]0-1]	0.087	-0.025;0.199		-0.008	-0.113;0.096	
High: $>1$	0.075	-0.075;0.225		0.022	-0.096;0.141	
x time			0.870			0.802
Low: 0	0			0		
Moderate: ]0-1]	-0.004	-0.021;0.013		-0.003	-0.017;0.010	
High: $>1$	-0.010	-0.031;0.011		-0.005	-0.019;0.010	
<b>Fresh DPs (times/day)</b>						
Baseline testing			0.759			0.060
Low: $<0.5$	0			0		
Moderate: [0.5-1.5]	-0.032	-0.144;0.080		-0.061	-0.165;0.043	
High: $>1.5$	-0.050	-0.192;0.092		0.107	-0.021;0.235	
x time			0.870			0.802
Low: $<0.5$	0			0		
Moderate: [0.5-1.5]	-0.010	-0.026;0.006		0.001	-0.012;0.014	
High: $>1.5$	-0.009	-0.030;0.012		0.007	-0.009;0.023	
<b>Cheese (times/day)</b>						
Baseline testing			0.558			0.846
Low: $\leq 0.5$	0			0		
Moderate: ]0.5-1.5]	0.010	-0.048;0.243		0.047	-0.060;0.154	
High: $>1.5$	0.083	-0.070;0.237		0.060	-0.072;0.191	
x time			0.871			0.321
Low: $\leq 0.5$	0			0		
Moderate: ]0.5-1.5]	-0.002	-0.024;0.019		-0.013	-0.027;0.001	
High: $>1.5$	-0.006	-0.029;0.017		-0.001	-0.018;0.015	

CI Confidence Interval / DPs Dairy Products

\* Linear mixed models adjusted for age, education,  $\epsilon 4$  allele of the apolipoprotein E carrier [APOE4], diabetes, stroke hospitalization, number of medications per day, stoutness, frequencies of consumption of charcuterie, meat and alcohol, and each DPs sub-type exposure was mutually adjusted for the two others.

Adjusted p-value using the Benjamini-Hochberg method for multiple testing corrections.

<sup>1</sup> The global composite cognitive score was computed using performances on MMSE, IST, BVRT, FCSRT, at baseline and years 5, 8, 10, 12, 15

### 3.2.2 Résultats complémentaires et discussion

Dans une approche complémentaire à l'analyse de l'exposition alimentaire issue de données de fréquentiel de consommation, il nous a semblé intéressant d'étudier des biomarqueurs sanguins de l'exposition aux consommations de produits laitiers. Un intérêt majeur à ces biomarqueurs est de s'affranchir du biais d'information (biais de déclaration connu lors des enquêtes diététiques) et de mieux approcher la biodisponibilité des nutriments d'intérêt.

Comme indiqué précédemment, nous avons à disposition des mesures biologiques sanguines des acides gras C15:0 et C17:0, deux marqueurs circulants spécifiques d'une consommation de produits laitiers, mesurés à l'inclusion, pour plus de 400 participants. Nous les avons donc étudiés comme exposition secondaire.

En premier lieu, il semblait primordial de connaître l'association de ces deux acides gras circulants avec les fréquences de consommation des produits laitiers totaux et sous-types. Le Tableau 14 en fait état, pour les 261 individus qui répondaient à nos critères de sélection (pas de déments prévalents, revus au moins une fois, pas de données manquantes sur l'exposition principale aux produits laitiers).

Tableau 14. Part des acides gras C15:0 et C17:0 sur les acides gras totaux, selon les fréquences de consommation de produits laitiers, étude des Trois-Cités Bordeaux, 1999-2000 (n=261).

	≤2 n=60	]2-4[ n=138	≥4 n=63	p	0 n=68	]0-1[ n=130	>1 n=63	p	<0,5 n=66	]0,5-1,5[ n=128	≥1,5 n=67	p	≤0,5 n=48	]0,5-1,5[ n=142	>1,5 n=71	p
C15:0 <sup>1</sup>	<b>0,146</b> <b>(0,041)</b>	<b>0,162</b> <b>(0,039)</b>	<b>0,171</b> <b>(0,034)</b>	<b>0,001</b>	<b>0,152</b> <b>(0,043)</b>	<b>0,159</b> <b>(0,036)</b>	<b>0,174</b> <b>(0,038)</b>	<b>0,004</b>	<b>0,145</b> <b>(0,039)</b>	<b>0,164</b> <b>(0,039)</b>	<b>0,168</b> <b>(0,035)</b>	<b>0,0006</b>	0,158 (0,042)	0,165 (0,039)	0,154 (0,038)	0,125
C17:0 <sup>2</sup>	0,338 (0,061)	0,359 (0,056)	0,359 (0,047)	0,08	<b>0,344</b> <b>(0,058)</b>	<b>0,350</b> <b>(0,055)</b>	<b>0,373</b> <b>(0,050)</b>	<b>0,009</b>	0,338 (0,059)	0,363 (0,055)	0,352 (0,051)	0,055	0,346 (0,063)	0,361 (0,053)	0,347 (0,055)	0,256

Données exprimées en % d'acides gras totaux (moyenne (écart-type))

<sup>1</sup>acide pentadécyclique

<sup>2</sup>acide margarique

Nous observons que plus les fréquences de consommation de produits laitiers totaux, lait et produits laitiers frais étaient élevées, plus la part de C15:0 sur les acides gras totaux, était élevée. Dans le même sens, plus la fréquence de consommation de lait était élevée plus la part de C17:0 sur les acides gras totaux, était élevée.

Ces résultats, même s'ils ne sont pas communs à toutes les associations recherchées, confortent tout de même le fait que ces biomarqueurs sanguins sont des bons marqueurs de la consommation en produits laitiers. Ils confirment également l'intérêt du ciblage, dans nos analyses, de ce type de marqueurs objectifs et reproductibles de la consommation en produits laitiers.

Le Tableau 15 décrivait la part des acides gras C15:0 et C17:0, ainsi que leur somme ( $\Sigma$ C15:0+C17:0), sur les acides gras totaux, selon le sexe.

**Tableau 15. Part des acides gras C15:0 et C17:0 sur les acides gras totaux, selon le sexe, étude des Trois-Cités Bordeaux, 1999-2000 (n=261).**

	Total	Hommes (n=91)	Femmes (n=170)	p
C15:0 <sup>1</sup>	<b>0,161 (0,039)</b>	<b>0,151 (0,043)</b>	<b>0,166 (0,036)</b>	<b>0,004</b>
C17:0 <sup>2</sup>	0,354 (0,056)	0,351 (0,062)	0,356 (0,052)	0,35
$\Sigma$ C15:0-C17:0 <sup>3</sup>	0,515 (0,087)	0,502 (0,097)	0,522 (0,080)	0,06

Données exprimées en % d'acides gras totaux (moyenne (écart-type))

<sup>1</sup>acide pentadécyclique

<sup>2</sup>acide margarique

<sup>3</sup>somme des acides gras C15:0 et C17:0

Nous observons une part significativement plus importante de l'acide gras C15:0 chez les femmes que chez les hommes.

Pour évaluer l'effet de l'exposition à ces biomarqueurs sanguins sur les performances cognitives et sur le risque de démence toutes causes et de maladie d'Alzheimer, nous avons donc à disposition une exposition mesurée sur un prélèvement biologique réalisé à l'inclusion et un score composite global cognitif mesuré 2 ans après (Figure 15).

Nous n'avons pas modifié ces paramètres, et avons gardé les mêmes stratégies pour étudier le déclin cognitif et le risque de démence. Cette décision a été encouragée pour comparer nos résultats plus facilement.

**Tableau 16. Evolution des performances cognitives selon la teneur des acides gras sanguins C15:0 et C17:0, au cours de 17 ans de suivi, selon le sexe, étude des Trois-Cités Bordeaux, 1999-2018 (n=261).**

		Hommes (n=91)						Femmes (n=170)					
		Modèle 1*			Modèle 2*			Modèle 1*			Modèle 2*		
Score composite global de cognition**		$\beta$	IC 95%	p	$\beta$	IC 95%	p	$\beta$	IC 95%	p	$\beta$	IC 95%	p
C15:0 <sup>1</sup>	Intercept	0,068	-0,091;0,227	0,40	0,011	-0,153;0,176	0,89	0,133	-0,009;0,276	0,20	0,142	0,006;0,279	0,12
	Pente	0,001	-0,021;0,024	0,90	0,002	-0,021;0,025	0,87	<b>-0,023</b>	<b>-0,039;-0,007</b>	<b>0,01</b>	<b>-0,023</b>	<b>-0,038;-0,007</b>	<b>0,01</b>
C17:0 <sup>2</sup>	Intercept	-0,191	-0,352;-0,030	0,06	<b>-0,187</b>	<b>-0,351;-0,024</b>	<b>0,04</b>	-0,047	-0,185;0,090	0,50	-0,082	-0,219;0,055	0,36
	Pente	0,018	-0,005;0,040	0,36	0,018	-0,004;0,040	0,33	-0,011	-0,025;0,004	0,16	-0,010	-0,025;0,004	0,17
$\Sigma$ C15:0+C17:0 <sup>3</sup>	Intercept	-0,114	-0,232;0,003	0,08	<b>-0,163</b>	<b>-0,288;-0,039</b>	<b>0,03</b>	0,062	-0,046;0,169	0,39	0,039	-0,072;0,151	0,49
	Pente	0,011	-0,011;0,036	0,47	0,012	-0,010;0,034	0,43	-0,016	-0,032;-0,001	0,06	-0,016	-0,031;-0,001	0,06

\*Coefficients et intervalles de confiance à 95% (IC95%) estimés par modèle linéaire mixte pour l'augmentation d'un écart-type de la teneur en acides gras dans les globules rouges, ajusté sur l'âge, le niveau d'éducation, la présence de l'allèle APOEε4 (modèle 1), et additionnellement sur le diabète, l'hospitalisation pour AVC, la polymédication, la corpulence (modèle 2) + pour chaque exposition à un acide gras, un ajustement mutuel était réalisé sur le second acide gras (par exemple : lorsque nous nous concentrons sur l'exposition à C15:0, le modèle était également ajusté sur C17:0) (modèles 1 et 2).

P-valeur ajustée en utilisant la méthode de Benjamini-Hochberg pour les corrections de tests multiples.

\*\* Score composite global de cognition calculé à partir des performances aux tests MMSE, IST, BVRT, FCSRT, au suivi à 2 ans (intercept : niveau moyen au suivi à 2 ans (T2 : temps de départ des mesures aux performances cognitives)) et aux suivis à 7, 10, 12, 14, 17 ans (pente : évolution moyenne au cours du temps).

<sup>1</sup>acide pentadécyclique

<sup>2</sup>acide margarique

<sup>3</sup>somme des acides gras C15:0 et C17:0

L'évolution des performances cognitives selon la teneur en acides gras C15:0 et C17:0 (et leur somme) dans les globules rouges, au cours de 17 ans de suivi, selon le sexe est présentée dans le Tableau 16.

Chez les hommes, nous observons que plus les teneurs en C17:0 et  $\Sigma$ C15:0+C17:0 étaient élevées et plus le score composite global de cognition était faible à l'inclusion ( $\beta$  : -0,187 - IC 95% -0,351 ; -0,024 et  $\beta$  : -0,163 - IC 95% -0,288 ; -0,039 respectivement (modèle 2)). Nous ne montrions aucun effet des acides gras C15:0 et C17:0 au cours du temps.

Chez les femmes, en revanche, aucune association significative entre les taux d'acides gras C15:0 et C17:0 (et leur somme) et le score composite global de cognition à l'inclusion n'a été observée. Cependant, au cours du temps, plus la teneur en C15:0 était élevée et plus la pente du score composite déclinait significativement ( $\beta$  : -0,187 - IC 95% -0,351 ; -0,024 (modèle 2)). Autrement dit, les femmes qui présentaient les plus forts taux d'acides gras C15 :0 à l'inclusion avaient un déclin cognitif plus rapide au cours du temps.

Ces résultats étaient assez surprenants, puisque dans l'échantillon plus large où on s'est intéressé aux fréquences de consommation de produits laitiers, aucune exposition n'était associée au déclin cognitif chez les femmes. La taille de l'échantillon, plus réduite ici est possiblement une explication, mais, ce résultat est difficilement interprétable.

La suite de cette analyse a donc été la mesure d'association entre les taux circulants d'acides gras C15:0 et C17:0 (et leur somme) avec le risque de démence et de maladie d'Alzheimer, selon le genre. Les résultats sont présentés dans le Tableau 17.

Dans cette analyse, aucune association des biomarqueurs circulants sanguins de consommation de produits laitiers n'a été observée sur le risque de développer une démence et une maladie d'Alzheimer, dans les modèles ajustés sur les facteurs de confusion majeurs, et quel que soit le sexe.

Ce résultat est à nouveau difficile à interpréter, puisque chez les femmes, la pente de déclin était plus forte chez celles avec les taux les plus hauts d'acides gras C15:0 ; des résultats qui n'étaient pas complètement concordants (même si l'endpoint n'était pas strictement le même).



**Tableau 17. Associations entre la teneur des acides gras sanguins C15:0 et C17:0, et l'incidence de la démence toutes causes et de la maladie d'Alzheimer après 17 ans de suivi, selon le sexe, étude des Trois-Cités Bordeaux, 1999-2018 (n=261).**

	n incident /total	Hommes (n=91)						n incident /total	Femmes (n=170)					
		Modèle 1*			Modèle 2*				Modèle 1*			Modèle 2*		
		RR	IC 95%	p	RR	IC 95%	p		RR	IC 95%	p	RR	IC 95%	p
Démence toutes causes	39/91							74/170						
C15:0 <sup>1</sup>		0,98	0,67;1,44	0,92	1,17	0,78;1,75	0,81		1,02	0,73;1,42	0,90	1,00	0,71;1,41	0,99
C17:0 <sup>2</sup>		0,91	0,61;1,35	0,92	0,88	0,59;1,32	0,81		1,19	0,86;1,64	0,44	1,20	0,85;1,68	0,45
ΣC15:0+C17:0 <sup>3</sup>		0,90	0,68;1,18	0,92	1,02	0,73;1,41	0,92		1,20	0,92;1,57	0,44	1,19	0,90;1,57	0,45
Maladie d'Alzheimer	29/91							63/170						
C15:0 <sup>1</sup>		1,04	0,66;1,63	0,87	1,31	0,81;2,11	0,39		0,92	0,64;1,32	0,66	0,90	0,62;1,31	0,59
C17:0 <sup>2</sup>		0,77	0,48;1,24	0,42	0,73	0,44;1,19	0,39		1,21	0,86;1,71	0,60	1,24	0,87;1,78	0,59
ΣC15:0+C17:0 <sup>3</sup>		0,81	0,59;1,12	0,42	0,93	0,63;1,38	0,73		1,13	0,85;1,49	0,60	1,13	0,84;1,52	0,59

\*Risque Relatif (RR) et intervalles de confiance à 95% (IC95%) estimés par modèle de Cox pour l'augmentation d'un écart-type de la teneur en acides gras dans les globules rouges, ajusté sur l'âge, le niveau d'éducation, la présence de l'allèle APOEε4 (modèle 1), et additionnellement sur le diabète, l'hospitalisation pour AVC, la polymédication, la corpulence (modèle 2) + pour chaque exposition à un acide gras, un ajustement mutuel était réalisé sur le second acide gras (par exemple : lorsque nous nous concentrons sur l'exposition à C15:0, le modèle était également ajusté sur C17:0) (modèles 1 et 2).

<sup>1</sup>acide pentadécyclique

<sup>2</sup>acide margarique

<sup>3</sup>somme des acides gras C15:0 et C17:0

### 3.2.3 Conclusion

Ces analyses sur données longitudinales, dans une cohorte avec un long suivi, au sein de laquelle les fréquences de consommation en divers sous-types de produits laitiers ont été évaluées, où plusieurs pans des fonctions cognitives ont pu être mesurés et synthétisés dans un score composite global, où le diagnostic de démence a été posé par l'expertise d'un comité clinique, ont mis en évidence des associations entre des fréquences de consommation plus élevées en produits laitiers totaux et en produits laitiers frais, et une incidence plus forte de la démence toutes causes et de la maladie d'Alzheimer, chez les hommes.

L'étude des marqueurs d'acides gras sanguins spécifiques à la consommation de produits laitiers, indiquait que plus les fréquences de consommation de produits laitiers totaux, lait, et produits laitiers frais étaient élevées et plus la teneur en C15:0 était élevée, et que plus la fréquence de consommation de lait était élevée, plus la teneur en C17:0 était élevée. Ces résultats allouent une concordance entre ces biomarqueurs sanguins et les fréquences de consommation en produits laitiers. Cette concordance n'étant pas assurée à tous les niveaux d'associations recherchées, la prudence doit donc être de mise.

Nous avons mis en avant une relation chez les hommes entre une teneur plus élevée en C17:0 et  $\Sigma$ C15:0+C17:0 et un score composite global de cognition plus faible à l'inclusion, avec comme limite, le décalage entre l'exposition mesurée à l'inclusion et les performances cognitives évaluées 2 ans plus tard. Aucune association similaire à ce qui avait été montré dans l'analyse sur le risque de démence toutes causes et de maladie d'Alzheimer n'avait été retrouvée avec ces biomarqueurs comme exposition principale.

Chez les femmes, aucun lien entre les fréquences de consommation de produits laitiers, et leurs sous-types, et un déclin cognitif ou une incidence de démence n'a été observé. On observait cependant une relation entre une teneur plus élevée de C15:0 et des performances cognitives plus altérées au cours du temps.

Cette seconde partie du travail a permis de confirmer l'importance de la prise en compte des différences hommes femmes étayées dans le premier article.

Aucune explication simple ne nous permettait encore d'expliquer l'ensemble de ces résultats.

Il nous semblait cependant clair que ces analyses méritaient d'être confirmées ou infirmées par une exploration plus précise de la structure cérébrale. En effet, les processus neurodégénératifs étant lents et insidieux, les participants retenus dans ces analyses sont probablement très hétérogènes du point

de vue de leur engagement dans ces processus. Aussi, une mesure objective de leur structure cérébrale, disponible avec les données de neuroimagerie pouvait aider à objectiver les résultats neuropsychologiques. Disposer d'une photo de la situation cérébrale, en amont des processus (c'est-à-dire chez des participants non déments) pouvait aider à comprendre ces résultats et à les confirmer ou non.

## 3.3 Produits laitiers et biomarqueurs cérébraux

### 3.3.1 Contexte et questions de recherche

A ce stade du travail, et grâce à la mise à disposition de données d'imagerie cérébrale dans la cohorte 3C, nous avons souhaité analyser les marqueurs du vieillissement pathologique issus d'IRM, des mesures sensibles aux changements structuraux dans le cerveau vieillissant.

La richesse de ces données de neuro-imagerie réside dans l'identification de marqueurs pouvant servir d'événements de substitution objectifs, précoces et plus sensibles que l'évaluation d'un déclin cognitif accéléré établi sur la base de tests neuropsychologiques ou qu'un diagnostic de démence.

Dans cette dernière partie de ma thèse, nous nous sommes attachés à répondre principalement à la question suivante :

- Existe-t-il une association entre la fréquence de consommation de produits laitiers totaux (et sous-types) et les volumes cérébraux considérés comme des marqueurs précoces des pathologies cérébrales (83,84,88) ? Nous avons focalisé nos analyses sur les volumes de matière grise totale, de matière grise dans le lobe temporal médian, l'épaisseur corticale, tous marqueurs d'une signature de la maladie d'Alzheimer définie par Dickerson *et al.*(88).

Lorsque ce travail de thèse a débuté, aucune étude n'avait investigué la relation entre les produits laitiers spécifiquement et ces volumes cérébraux marqueurs de neurodégénérescence. C'est toujours le cas aujourd'hui, et les résultats présentés à la suite sont donc une contribution originale à la compréhension des mécanismes sous-tendant la relation produits laitiers-cognition. Le troisième article est présenté ici (soumis aux co-auteurs début 2022, pour une soumission à *Neurology* courant février 2022).

A noter, que les facteurs d'ajustement retenus dans l'analyse de la relation produits laitiers-risque de démence sont complétés par un ajustement sur le volume intracrânien total, défini par la somme des volumes de matière grise, de substance blanche et de liquide cébrospinal (comme ce qui est classiquement conseillé dans la littérature sur cette problématique).

## **Tentative Journal : Neurology**

**Title:** Dairy products and brain structure in French older adults

### **Author names and affiliations:**

Hermine Pelly<sup>ab\*</sup>, Aline Thomas<sup>a\*</sup>, Marion Baillet<sup>a</sup>, Catherine Helmer<sup>a</sup>, Gwénaëlle Catheline<sup>c,d</sup>, Corinne Marmonier<sup>b</sup>, Cécilia Samieri<sup>a</sup>, Catherine Féart<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Univ. Bordeaux, INSERM, Bordeaux Population Health, UMR1219, F-33000 Bordeaux, France

<sup>b</sup>CNIEL, Service Recherche Nutrition-Santé, F-75009 Paris, France

<sup>c</sup>Univ. Bordeaux, CNRS, INCIA, UMR5287, F-33000 Bordeaux, France

<sup>d</sup>Laboratoire Neuroimagerie et vie quotidienne, EPHE-PSL, F-33000 Bordeaux, France

\*These two authors have equally contributed to this work

### **Corresponding author:**

Catherine FEART, Inserm UMR1219, ISPED, Univ. Bordeaux, CS 61292, 146 rue LéoSaignat, F-33076 Bordeaux cedex, France

Phone: + (33) 5 47 30 42 04

e-mail: catherine.feart-couret@u-bordeaux.fr

## **Abstract**

**Introduction:** Among food groups with putative benefits for brain structures, dairy products (DPs) have been poorly studied.

**Methods:** This cross-sectional study included non-demented participants from the ancillary brain imaging study of the Three-City cohort, aged 65+, with DPs intakes assessed at baseline (i.e. in 2001) and with an analyzable anatomical scan 3 or 9 years after the dietary survey for 343 and 195 participants, respectively.

**Results:** The frequencies of consumption of total DPs, milk and cheese were not associated with brain structure. Compared with the lowest frequency, the highest frequency of fresh DPs consumption (<0.5 vs >1.5 times/day) was significantly associated with a lower Medial Temporal Lobe Volume (MTLV) ( $\beta = -1.09 \text{ cm}^3$ , 95% confidence interval -1.83; -0.36  $\text{cm}^3$ ), 9 years after the dietary survey.

**Discussion:** In this population-based study of older adults without dementia, consuming fresh DPs more than 1.5 times / day was associated with lower MTLV, considered as an early biomarker of Alzheimer's Disease, 9 years later. This original study should be replicated in different settings before drawing conclusion.

**Key words:** dairy products; milk; fresh dairy products; cheese; brain structure; cortical thickness; grey matter volume; medial temporal lobe volume; aging; population-based cohort

## 1. Introduction

Dairy products (DPs) are a complex food group that contain a large set of essential components (for instance, proteins, calcium, B vitamins (B12 or riboflavin)) contributing to a healthy diet and potentially to a better health. Indeed, DPs have been involved in the prevention of several age-related chronic diseases such as type 2 diabetes (1–4), protein-energy malnutrition (5) and cardiovascular diseases (6–8). In addition, several nutrients provided in large amount by DPs have been identified as potential preventive factors of cognitive disorders thanks to neuroprotective, antioxidant and anti-inflammatory properties (9,10).

Studies focusing on the relationship between DPs intakes and cognitive decline or dementia risk have yet provided mixed results and the potential benefit of higher DPs intakes on brain health remains debated (11–14). Contradictions may partly result from differences in cultural habits, in socio-demographic levels, in foods and nutrients intakes, and particularly in DPs and DP sub-types intakes (i.e. milk, fresh DPs (F-DPs) and cheese), or in lactase persistence genotype from the different settings studied (15). Moreover, the long-term insidious neurodegenerative process and the heterogeneity of used procedures to perform the diagnosis of dementia could also in part explain the available mixed results obtained to date.

Investigating early markers of brain aging through brain imaging would help a better understanding of the relationship of DPs intakes with cognitive aging over time. To our knowledge, five cross-sectional studies (16–20) investigating the association between the Mediterranean diet (MeDi) adherence and brain structure performed additional exploratory analyses on MeDi components, including DPs. From 4 out of 5 of these studies, no significant association between the DPs consumption and imaging biomarkers was observed (16–19). However, a higher intake of total DPs (T-DPs), characterized by a consumption higher than

the sex-specific median of consumption of T-DPs of the studied sample was associated with higher radial diffusivity and lower fractional anisotropy values, suggesting an altered white matter integrity (20). To note, no study has separately studied each DPs sub-type, while dietary, nutritional and socio-demographic characteristics differed between milk, fresh-DPs and cheese consumers (21).

Altogether, we hypothesized that the higher consumption of DPs could preserve brain structures, dependently of the DP sub-type considered. In a population-based sample of French older adults, we examined the associations of T-DPs and DPs sub-types with three Magnetic Resonance Imaging (MRI) markers of neurodegenerescence in aging: the total Grey Matter Volume (GMV), the Medial Temporal Lobe Volume (MTLV) and the Cortical Thickness (CT) in key brain regions sensitive to Alzheimer's Disease (AD) neuropathological processes (22–24).



## 2. Methods

### 2.1 Study overview

The Three-City Study (3C) is a population-based prospective cohort conducted in three French cities (Bordeaux, Dijon, Montpellier) and initiated in 1999-2000. This study included 9,294 participants at baseline, 2,104 of whom were part of the Bordeaux dataset. Data were collected at home by neuropsychologists and included sociodemographic information, lifestyle, symptoms and medical complaints, medical history, medication use, blood pressure, anthropometrical data and neuropsychological testing.

In 2001-2002 (considered thereafter as the baseline of the present analysis), a comprehensive dietary survey included 1,755 Bordeaux participants. In addition, an ancillary brain imaging study was conducted with two MRI exams carried out 3 and 9 years after the dietary survey (in 2004-2006 and 2010-2011) allowing the estimation of cerebral volumes among 422 and 239 participants, respectively.

After excluding participants with major brain pathologies (i.e. meningioma or major cerebrovascular pathology) or major acquisition artefacts on MRI scans and post-processing failure, the present study included 343 non-demented participants with DPs intake assessed at baseline with an anatomical scan 3 years after the dietary survey (hereafter called MRI-3y exam), and 195 non-demented participants for the MRI examination conducted 9 years after the dietary survey (hereafter called MRI-9y exam) (25).

### 2.2 Assessment of dairy products intake

At baseline, a Food Frequency Questionnaire (FFQ) was administered to assess the frequency of consumption of 148 foods and beverages, divided into 11 classes from “never or less than once a month” to “7 times per week”, at each of the six meals/snacks of the day, as previously detailed (26). The frequency of consumption of DPs sub-types was assessed using 8 items

(“milk, “coffee with milk”, “tea with milk”, “chocolate”, “chicory”, “natural milk or with cereal”, “yogurt and cottage cheese” and “cheese”) and their sum was used to define the T-DPs frequency consumption. The daily frequency of consumption of T-DPs and milk, F-DPs, and cheese were categorized into three categories, based on the quartile distribution of frequency of consumption in times per day (low intake: first quartile; moderate intake: quartiles 2 and 3; high intake: fourth quartile), as previously described (21).

### 2.3 Assessment of brain imaging markers

The MRI-3y exam was performed on a 1.5-T Gyroscan Interra system (Phillips Medical System, the Netherlands) and the MRI-9y exam on a 3-T Achieva (Phillips Medical System), technical constraints preventing us to assess volume atrophy. The acquisition protocol is described in Supplementary Methods. Freesurfer 5.1 was used for cortical surface reconstruction and estimation of grey matter volume and cortical thickness was performed for each region of the Destrieux *et al.* parcellation atlas (27).

The total grey matter defined the GMV (in  $\text{cm}^3$ ) was calculated as the sum of cortical and subcortical regions; and the MTLV (in  $\text{cm}^3$ ), an early biomarker of AD (22), was computed as the sum of amygdalar, parahippocampal and hippocampal volumes of both hemispheres. The mean CT (in mm) of cortical regions vulnerable to AD (defined as AD signature by Dickerson *et al.* (24)) was extracted from temporal pole, parahippocampal, inferior temporal gyrus, superior parietal lobe, precuneus /posterior cingulate cortex complex, middle and superior frontal gyrus, inferior frontal sulcus, angular and supramarginal gyri (averaged across hemispheres). The Total Intracranial Volume (TIV, in  $\text{cm}^3$ ) was computed as the sum of cerebrospinal fluid, grey matter and white matter volumes.

### 2.4 Other variables

The baseline interview recorded socio-demographic and lifestyle characteristics including age, sex and education (no education/primary school, secondary/high school, university).

Clinical variables included four dichotomous variables: presence of at least one ApoE4 allele ( $\epsilon 4$  allele of the apolipoprotein E), self-reported diabetes or treatments, stroke hospitalization and number of medications per day (sample median  $\geq 6$ ). Stoutness was based on the Global Leadership Initiative on Malnutrition criteria (28) and categorized as follow: underweight, if Body Mass Index (BMI)  $< 20 \text{ kg/m}^2$  for those  $< 70$  years-old or  $< 22 \text{ kg/m}^2$  for  $\geq 70$  years-old; normal, if BMI  $[20-27] \text{ kg/m}^2$  for  $< 70$  years-old or  $[22-27] \text{ kg/m}^2$  for  $\geq 70$  years-old; overweight/obesity, if BMI  $> 27 \text{ kg/m}^2$  (29).

Dietary data included the mean weekly frequency of consumption (in times/week) of charcuterie, meat and alcohol, known as food groups often consumed by the highest frequently cheese consumers and by the lowest frequently milk and F-DPs consumers (21,26).

## 2.5 Statistical analyses

SAS statistical software program (version 9.3; SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) and Rstudio (version 3.6.2) were used for statistical analyses.

Linear regressions were used to estimate the multivariable associations between the frequency of consumption of T-DPs, milk, F-DPs and cheese at baseline (i.e. moderate and highest frequencies compared with the lowest frequency), in separated models, and MRI markers (MTLV, GMV, CT in AD-vulnerable regions) for MRI-3y and MRI-9y exams respectively.

To control for potential confounders, linear regressions were adjusted for age, sex, education, ApoE4 carrier and TIV in model 1; additionally for diabetes, stroke hospitalization, number of medications per day and stoutness in model 2; and for frequencies of consumption of charcuterie, meat and alcohol in model 3. For each DPs sub-type considered as the main

exposure, the two other DPs sub-types were added as covariates in all three models. Effect modification by sex was investigated.

Missing data for exposure and covariates were imputed by multiple imputations for all inferential analysis with consideration of missing at random mechanism (30). Out of the total sample for the MRI-3y exam (N=343), 10 participants had at least one confounding data imputed, and for the MRI-9y exam (N=195), 10 participants had at least one exposure or confounding data imputed (regarding the main exposure, there were 2 missing data for milk at baseline).

Finally, a Benjamini–Hochberg correction for a false discovery rate of 0.05 has been applied to avoid a multiple testing bias (31).

### 3. Results

#### 3.1 Description of study samples

Among the 343 participants who underwent the MRI-3y exam, the mean age was 74.1 (SD, 3.8) years at baseline, 60.6% were women. The 195 participants who underwent the MRI-9y exam were slightly younger at baseline (73.4 (SD 3.7) years), with the same proportion of women (60.0%).

In both samples, low frequency of T-DPs consumption was defined as consuming T-DPs  $\leq 2$  times per day (22.2% and 20.7% of those who underwent the MRI-3y exam and the MRI-9y exam respectively), the moderate as ]2–4 times[ per day (54.2% and 53.9% regarding the MRI exam period respectively), and high frequency of consumption as T-DPs  $\geq 4$  times per day (23.6% and 25.4% regarding the MRI exam period respectively). With regards to the DPs sub-types, the lowest frequencies of consumption were respectively defined as no milk intake per day,  $<0.5$  time per day of F-DPs and  $\leq 0.5$  time per day of cheese; the moderate as ]0-1[ per day of milk, [0.5-1.5] per day of F-DPs and ]0.5-1.5] per day of cheese. The highest frequencies of consumption were defined as  $>1$  time per day of milk, and  $>1.5$  times per day of F-DPs or cheese (Table 1).

#### 3.2 Association between frequency of consumption of T-DPs and DPs sub-types and brain structure

After adjusting for multiple covariates neither T-DPs nor DPs sub-types (i.e. milk, fresh DPs and cheese) frequencies consumption were associated with structural brain measures at MRI-3y exam (Table 2).

At the time of the MRI-9y exam, there was no significant association between the frequency of consumption of T-DPs, milk or cheese and the MTLV (Table 3). However, compared with the lowest frequency of F-DPs intake ( $<0.5$  time/day), the highest frequency intake ( $>1.5$

time/day) was significantly associated with a lower MTLV ( $\beta = -1.09 \text{ cm}^3$ , 95% CI -1.83; -0.36  $\text{cm}^3$ , corrected- $p=0.02$ , in model adjusted for age, sex, education, ApoE4 carrier and TIV, while no result was observed for moderate frequency of F-DPs intake after correcting for multiple testing ( $\beta = -0.67 \text{ cm}^3$ , 95% CI -1.30; -0.04  $\text{cm}^3$ , corrected- $p=0.15$ ) (Table 3, model 1). Including additional covariates considered as confounders: diabetes, stroke hospitalization, number of medications per day and stoutness in model 2, and frequencies of consumption of charcuterie, meat and alcohol in model 3, did not meaningfully modify these results (Table 3). There was no significant association between T-DPs and all DPs sub-types and GMV or CT in AD-vulnerable regions (Table 3). All these associations were not modulated by sex (P for interaction =0.57).

To help interpret the scale of brain volumes lost, we compared the effect estimate for the highest frequency of consumption of F-DPs with the estimated reduced volume expected with advancing age in the multivariable model 1. Each additional one year increase was associated with a significant decrease of 0.18  $\text{cm}^3$  (95% CI -0.25; -0.11  $\text{cm}^3$ ) of MTLV. Thus, the effect estimate for consuming F-DPs >1.5 time/day was equivalent to a 6.1 years delay in MTLV loss.

#### 4. Discussion

In this study of older adults without dementia, we found no association between the frequency of T-DPs, milk or cheese intake and brain structure evaluated by MRI 3 or 9 years after the dietary survey. However, participants with the highest frequency of consumption of F-DPs (>1.5 time/day), evaluated in 2001-2002, had a significantly lower MTLV compared with those with the lowest frequency of consumption of F-DPs (<0.5 time/day) 9 years after the dietary survey. Compared with individuals exhibiting the lowest frequency of consumption of F-DPs, the estimated reduction of MTLV for those with the highest frequency was equivalent to the effect estimate of a 6 years increasing age.

The available literature on DPs exposure and cognitive aging mainly focused on clinical outcomes (i.e. cognitive decline or dementia risk) with mixed results overall (11–14), and none were interested in the F-DPs exposure alone. Studies on the specific association of DPs, with or without DPs sub-types, with brain structures at MRI, although relevant thanks to objective measures, are lacking. To our knowledge, five cross-sectional studies (16–20) had previously investigated the association between the MeDi components, including DPs, in samples of a few hundred individuals, among cognitively healthy individuals (17–19) or without dementia (16,20). Similar to our results, no association was observed between the T-DPs and brain structure including GMV (16,19), total white matter volume (16,19), volumes of specific regions of interest (16–19) or CT in AD-vulnerable regions (16,17) in most of these studies. Finally, in our 3C Bordeaux cohort, among 146 individuals without dementia, when focusing on food groups part of the MeDi, we already reported that a higher intake of T-DPs was associated with a decreased white matter integrity in regions limited to the body and genu of the corpus callosum (20).

So far, no study has distinguished milk from F-DPs from cheese, limiting the possibility to compare the specific association reported in the present study between F-DPs and MTLV with previous reports.

We expected higher DPs consumption could preserve brain structures. Indeed, several nutrients in part provided by DPs intakes have been presumed to have neuroprotective, antioxidant and anti-inflammatory properties (9,10). For instance, Camfield *et al.* suggested that several specific components of DPs and notably from fermented products, including bioactive peptides, colostrinin, proline-rich polypeptides,  $\alpha$ -lactalbumin, calcium, and probiotics, might promote healthy brain function during aging. Several mechanisms were in accordance with this hypothesis. First, glutathione is an antioxidant which is associated with neurodegenerescence, if provided in low quantities. Interestingly, greater dairy consumption in older adults has been associated with higher cerebral glutathione concentrations. Moreover, in adults and aged mice, Trp-Tyr peptides from digested fermented DPs have been proved to improve memory function (32). It should be explained by oleamide and dehydroergosterol, two molecules generated during fermentation in mice and responsible of reduced microglial inflammatory responses and neurotoxicity (33,34). Among other nutrients of interest, the fat-content of F-DPs is unlikely to fully explain our results as the frequency of cheese consumption (with larger fat-content) was not related to brain structural outcomes in the present analysis. To note, the lowest consumers of F-DPs were interestingly those who consumed the most omega-3 polyunsaturated fatty acids in the 3C cohort (21). Thomas *et al.* recently reported an association between higher levels of plasma polyunsaturated omega-3 fatty acids and a reduced atrophy of the MTLV, a lower risk of dementia and less cognitive decline in the 3C cohort (25) ; the present results being in agreement with these previous findings. Finally, individuals of the present analysis with the highest frequency of consumption of F-DPs exhibited also a lower intake of B12 vitamin than those with the



lowest frequency of consumption of F-DPs (21), a vitamin with putative benefits for cognitive performances (35). Despite a convincing biological plausibility, our present findings did not confirm our initial hypothesis and such involved mechanisms. Altogether, further studies are urgently required to confirm or not the present findings.

The strengths of our population-based study included a comprehensive exposure of sub-types of DPs. Moreover, our analyses were controlled for a large set of potential confounders, including lifestyle, clinical characteristics and some food intakes.

The present study had also few limitations. The single assessment of the DPs consumption, limited to the frequency of consumption, might induce misclassification at baseline and prevented us assessing portions sizes. We assumed that dietary habits did not change during the follow-up, which cannot be ascertained since the administered following FFQs were not strictly comparable to the one used in the present analysis. However, we already reported that the frequency of consumption of major food groups seemed relatively stable during the follow-up in the 3C Bordeaux cohort (20). Another limitation is the cross-sectional design of the study with a gap between the exposures and the outcomes. Although two MRI exams were carried out 3 and 9 years after dietary assessment, the change of the MRI scanner between the two assessments did not allow for longitudinal analysis of brain atrophy or cortical thinning over time. Finally, the imaging ancillary study included healthier participants than the overall cohort population, due to technical inclusion criteria.

In conclusion, in this population-based cohort of older French adults, there was no association between the frequency of T-DPs, milk or cheese intakes and brain structure, but consuming F-DPs more often than 1.5 times/day was associated with a lower MTLV, a validated marker of AD, 9 years after the dietary survey. This original study should be replicated in different settings before drawing conclusion.

## REFERENCES

1. Talaei M, Pan A, Yuan J-M, Koh W-P. Dairy intake and risk of type 2 diabetes. *Clin Nutr*. 2018 Apr;37(2):712–8.
2. Aune D, Norat T, Romundstad P, Vatten LJ. Dairy products and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies. *Am J Clin Nutr*. 2013 Oct;98(4):1066–83.
3. Hruby A, Ma J, Rogers G, Meigs JB, Jacques PF. Associations of Dairy Intake with Incident Prediabetes or Diabetes in Middle-Aged Adults Vary by Both Dairy Type and Glycemic Status. *J Nutr*. 2017 Sep;147(9):1764–75.
4. Gijbbers L, Ding EL, Malik VS, de Goede J, Geleijnse JM, Soedamah-Muthu SS. Consumption of dairy foods and diabetes incidence: a dose-response meta-analysis of observational studies. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2016 Apr 1;103(4):1111–24.
5. Kivimäki M, Luukkonen R, Batty GD, Ferrie JE, Pentti J, Nyberg ST, et al. Body mass index and risk of dementia: Analysis of individual-level data from 1.3 million individuals. *Alzheimers Dement*. 2018 May;14(5):601–9.
6. Dehghan M, Mente A, Rangarajan S, Sheridan P, Mohan V, Iqbal R, et al. Association of dairy intake with cardiovascular disease and mortality in 21 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study. *The Lancet*. 2018 Sep;
7. Soedamah-Muthu SS, de Goede J. Dairy Consumption and Cardiometabolic Diseases: Systematic Review and Updated Meta-Analyses of Prospective Cohort Studies. *Curr Nutr Rep*. 2018 Dec 1;7(4):171–82.
8. Jakobsen MU, Trolle E, Outzen M, Mejborn H, Grønberg MG, Lyndgaard CB, et al. Intake of dairy products and associations with major atherosclerotic cardiovascular diseases: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Sci Rep*. 2021 Jan 14;11(1):1303.
9. Camfield DA, Owen L, Scholey AB, Pipingas A, Stough C. Dairy constituents and neurocognitive health in ageing. *British Journal of Nutrition*. 2011 Jul 28;106(2):159–74.
10. Choi I-Y, Lee P, Denney DR, Spaeth K, Nast O, Ptomey L, et al. Dairy intake is associated with brain glutathione concentration in older adults. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2015 Feb 1;101(2):287–93.
11. Bermejo-Pareja F, Ciudad-Cabañas MJ, Llamas-Velasco S, Tapias-Merino E, Hernández Gallego J, Hernández-Cabria M, et al. Is milk and dairy intake a preventive factor for elderly cognition (dementia and Alzheimer's)? A quality review of cohort surveys. *Nutr Rev*. 2020 Dec 14;
12. Cuesta-Triana F, Verdejo-Bravo C, Fernández-Pérez C, Martín-Sánchez FJ. Effect of Milk and Other Dairy Products on the Risk of Frailty, Sarcopenia, and Cognitive Performance Decline in the Elderly: A Systematic Review. *Advances in Nutrition*. 2019 May 1;10(suppl\_2):S105–19.

13. Wu L, Sun D. Meta-Analysis of Milk Consumption and the Risk of Cognitive Disorders. *Nutrients*. 2016 Dec 20;8(12).
14. Lee J, Fu Z, Chung M, Jang D-J, Lee H-J. Role of milk and dairy intake in cognitive function in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition Journal*. 2018;17(1).
15. Tishkoff SA, Reed FA, Ranciaro A, Voight BF, Babbitt CC, Silverman JS, et al. Convergent adaptation of human lactase persistence in Africa and Europe. *Nat Genet*. 2007 Jan;39(1):31–40.
16. 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 Nov 17;85(20):1744–51.
17. 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. *Alzheimer's & Dementia*. 2017;13(2):168–77.
18. Ballarini T, Lent DM van, Brunner J, Schröder A, Wolfsgruber S, Altenstein S, et al. Mediterranean Diet, Alzheimer Disease Biomarkers, and Brain Atrophy in Old Age. *Neurology*. 2021 Jun 15;96(24):e2920–32.
19. 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. *Experimental Gerontology*. 2013 Dec 1;48(12):1443–8.
20. Pelletier A, Barul C, Féart C, Helmer C, Bernard C, Periot O, et al. Mediterranean diet and preserved brain structural connectivity in older subjects. *Alzheimer's & Dementia*. 2015;11(9):1023–31.
21. Pelay H, Marmonier C, Samieri C, Féart C. Socio-Demographic Characteristics, Dietary, and Nutritional Intakes of French Elderly Community Dwellers According to Their Dairy Product Consumption: Data from the Three-City Cohort. *Nutrients*. 2020 Nov 7;12(11).
22. Jagust W. Vulnerable neural systems and the borderland of brain aging and neurodegeneration. *Neuron*. 2013 Jan 23;77(2):219–34.
23. 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. *The Lancet Neurology*. 2014 Jun;13(6):614–29.
24. 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 Mar;19(3):497–510.
25. Thomas A, Baillet M, Proust-Lima C, Féart C, Foubert-Samier A, Helmer C, et al. Blood polyunsaturated omega-3 fatty acids, brain atrophy, cognitive decline, and dementia risk. *Alzheimer's & Dementia*. 2021;17(3):407–16.

26. 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. *J Am Diet Assoc.* 2008 Sep;108(9):1461–71.
27. DESTRIEUX C, FISCHL B, DALE A, HALGREN E. Automatic parcellation of human cortical gyri and sulci using standard anatomical nomenclature. *Neuroimage.* 2010 Oct 15;53(1):1–15.
28. Cederholm T, Jensen GL, Correia MITD, Gonzalez MC, Fukushima R, Higashiguchi T, et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition – A consensus report from the global clinical nutrition community. *Clinical Nutrition.* 2019 Feb;38(1):1–9.
29. Heiat A, Vaccarino V, Krumholz HM. An evidence-based assessment of federal guidelines for overweight and obesity as they apply to elderly persons. *Arch Intern Med.* 2001 May 14;161(9):1194–203.
30. Buuren S van. Flexible Imputation of Missing Data. Second Edition [Internet]. Stef van Buuren. 2018 [cited 2021 Feb 2]. Available from: [https://stefvanbuuren.name/publication/2018-01-01\\_vanbuuuren2018/](https://stefvanbuuren.name/publication/2018-01-01_vanbuuuren2018/)
31. 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(1):289–300.
32. Ano Y, Ayabe T, Kutsukake T, Ohya R, Takaichi Y, Uchida S, et al. Novel lactopeptides in fermented dairy products improve memory function and cognitive decline. *Neurobiol Aging.* 2018 Dec;72:23–31.
33. Ano Y, Ozawa M, Kutsukake T, Sugiyama S, Uchida K, Yoshida A, et al. Preventive effects of a fermented dairy product against Alzheimer’s disease and identification of a novel oleamide with enhanced microglial phagocytosis and anti-inflammatory activity. *PLoS One.* 2015;10(3):e0118512.
34. Ano Y, Nakayama H. Preventive Effects of Dairy Products on Dementia and the Underlying Mechanisms. *Int J Mol Sci.* 2018 Jun 30;19(7):E1927.
35. 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(2):781–94.

**TABLES**

**Table 1: Baseline characteristics of participants who underwent brain structure imaging 3 years (n=343) and 9 years (n=195) after dietary survey, Bordeaux sample of the Three-City study, 2001-2002**

	<b>Participants with MRI<sup>1</sup> exam 3 years after dietary survey (n=343)</b>	<b>Participants with MRI<sup>1</sup> exam 9 years after dietary survey (n=195)</b>
<b>Socio-demographic and lifestyle characteristics</b>		
Age (y), mean (SD)	74.1 (3.8)	73.4 (3.7)
Women	208 (60.6)	117 (60.0)
Education		
No or primary	83 (24.2)	47 (24.1)
Secondary or high school	180 (52.5)	102 (52.3)
University	80 (23.3)	46 (23.6)
<b>Health indicators</b>		
ApoE4 carrier* <sup>2</sup>	70 (21.0)	33 (17.6)
Diabetes	26 (7.6)	11 (5.6)
Stroke hospitalization	3 (0.9)	2 (1.0)
Number of medications /d ≥6	96 (28.0)	47 (24.1)
Stoutness* <sup>3</sup>		
Underweight	34 (9.9)	10 (5.2)
Normal	172 (50.3)	105 (54.1)
Overweight / Obesity	136 (39.8)	79 (40.7)
<b>Brain structure,<sup>4</sup> mean (SD)</b>		
GMV (cm <sup>3</sup> )	463.1 (42.4)	445.8 (41.1)
MTLV (cm <sup>3</sup> )	15.3 (1.9)	15.2 (2.1)
TIV (cm <sup>3</sup> )	906.3 (91.1)	915.6 (91.9)
Mean CT in AD-vulnerable regions (mm)	3.1 (0.1)	3.1 (0.1)
<b>Nutritional data</b>		
Charcuterie (times/w), mean (SD)	1.6 (2.1)	1.5 (2.1)
Meat (times/w), mean (SD)	4.6 (2.4)	4.7 (2.3)
Alcohol (times/w), mean (SD)	13.1 (16.3)	13.2 (17.0)
Total DPs* <sup>5</sup> (frequency of consumption)		
Low	76 (22.2)	40 (20.7)
Moderate	186 (54.2)	104 (53.9)
High	81 (23.6)	49 (25.4)
Milk* <sup>6</sup> (frequency of consumption)		
Low	86 (25.1)	43 (22.3)
Moderate	173 (50.4)	91 (47.1)
High	84 (24.5)	59 (30.6)
Fresh DPs <sup>7</sup> (frequency of consumption)		
Low	86 (25.1)	49 (25.1)
Moderate	163 (47.5)	100 (51.3)
High	94 (27.4)	46 (23.6)
Cheese <sup>8</sup> (frequency of consumption)		
Low	75 (21.9)	38 (19.5)
Moderate	180 (52.5)	108 (55.4)
High	88 (25.7)	49 (25.1)

Values are n (%) except where mentioned

\* Missing data for MRI-3y: ApoE4 carrier status (n=9), stoutness (n=1), for MRI-9y exam: ApoE4 carrier status (n=8), stoutness (n=1), frequency of consumption of total DPs (n=2), milk (n=2)

<sup>1</sup> Magnetic Resonance Imaging

<sup>2</sup> ε4 allele of the apolipoprotein E

<sup>3</sup> Based on Body Mass Index: underweight <20 kg/m<sup>2</sup> for those <70 years-old and <22 kg/m<sup>2</sup> for ≥70 years-old, normal [20-27] kg/m<sup>2</sup> for <70 years-old and [22-27] kg/m<sup>2</sup> for ≥70 years-old, overweight/obesity >27 kg/m<sup>2</sup>

<sup>4</sup> Brain structure: Grey Matter Volume (GMV), Medial Temporal Lobe Volume (MTLV), Total Intracranial Volume (TIV), mean Cortical Thickness (CT) in Alzheimer's Disease (AD)-vulnerable regions (24)

<sup>5</sup> Frequency of consumption of total dairy products: low  $\leq 2$ , moderate ]2-4[, high  $\geq 4$  times/day

<sup>6</sup> Frequency of consumption of milk: low 0, moderate ]0-1[, high  $> 1$  time/day

<sup>7</sup> Frequency of consumption of fresh dairy products: low  $< 0.5$ , moderate [0.5-1.5], high  $> 1.5$  time/day

<sup>8</sup> Frequency of consumption of cheese: low  $\leq 0.5$ , moderate ]0.5-1.5], high  $> 1.5$  time/day

**Table 2: Associations of frequency of consumption of total dairy products, and milk, fresh dairy products and cheese with brain structure assessed 3 years later. From the Bordeaux sample of the Three-City study, 2001-2006, n=343.**

	Model 1**			Model 2**			Model 3**		
	$\beta^*$	95% CI	p	$\beta^*$	95% CI	p	$\beta^*$	95% CI	p
<b>GMV<sup>a</sup> (in cm<sup>3</sup>)</b>									
Frequency of consumption									
Total DPs <sup>1</sup>									
Low	1			1			1		
Moderate	0.72	-3.80; 5.24	0.80	0.002	-4.45; 4.45	0.99	-0.15	-4.62; 4.33	0.95
High	-0.63	-5.97; 4.71	0.82	-1.77	-7.03; 3.50	0.86	-1.99	-7.30; 3.31	0.92
Milk <sup>2</sup>									
Low	1			1			1		
Moderate	2.57	-1.87; 7.01	0.80	1.89	-2.52; 6.29	0.96	1.51	-3.04; 6.06	0.95
High	1.92	-3.31; 7.15	0.82	0.46	-4.73; 5.64	0.86	0.12	-5.18; 5.43	0.96
Fresh DPs <sup>3</sup>									
Low	1			1			1		
Moderate	-1.25	-5.70; 3.21	0.80	-0.73	-5.10; 3.65	0.99	-0.74	-5.13; 3.65	0.95
High	0.60	-4.52; 5.72	0.82	0.69	-4.32; 5.70	0.86	0.52	-4.57; 5.61	0.96
Cheese <sup>4</sup>									
Low	1			1			1		
Moderate	-0.60	-5.32; 4.13	0.80	-1.69	-6.37; 3.00	0.96	-1.81	-6.53; 2.91	0.95
High	-2.31	-7.63; 3.00	0.82	-3.22	-8.51; 2.07	0.86	-3.26	-8.59; 2.07	0.92
<b>MTLV<sup>b</sup> (in cm<sup>3</sup>)</b>									
Frequency of consumption									
Total DPs <sup>1</sup>									
Low	1			1			1		
Moderate	-0.35	-0.74; 0.04	0.30	-0.37	-0.76; 0.02	0.26	-0.37	-0.76; 0.02	0.26
High	-0.44	-0.90; 0.02	0.17	-0.47	-0.93; -0.01	0.16	-0.47	-0.94; 0.01	0.17
Milk <sup>2</sup>									
Low	1			1			1		
Moderate	-0.11	-0.49; 0.28	0.74	-0.13	-0.52; 0.26	0.68	-0.14	-0.54; 0.26	0.67
High	-0.25	-0.70; 0.21	0.30	-0.29	-0.74; 0.17	0.29	-0.30	-0.76; 0.17	0.28
Fresh DPs <sup>3</sup>									
Low	1			1			1		
Moderate	-0.12	-0.51; 0.26	0.74	-0.13	-0.52; 0.25	0.68	-0.13	-0.52; 0.26	0.67
High	-0.39	-0.83; 0.06	0.17	-0.39	-0.83; 0.05	0.16	-0.40	-0.84; 0.05	0.17
Cheese <sup>4</sup>									
Low	1			1			1		
Moderate	-0.07	-0.48; 0.34	0.74	-0.07	-0.48; 0.34	0.74	-0.07	-0.49; 0.34	0.73
High	-0.24	-0.70; 0.22	0.30	-0.23	-0.69; 0.24	0.34	-0.23	-0.70; 0.24	0.33
<b>CT<sup>c</sup> (in mm)</b>									
Frequency of consumption									
Total DPs <sup>1</sup>									
Low	1			1			1		
Moderate	-0.033	-0.069; 0.003	0.27	-0.040	-0.076; -0.004	0.12	-0.040	-0.077; -0.004	0.12
High	-0.026	-0.069; 0.017	0.46	-0.035	-0.077; 0.008	0.44	-0.036	-0.079; 0.007	0.40
Milk <sup>2</sup>									
Low	1			1			1		
Moderate	-0.002	-0.038; 0.034	0.91	-0.009	-0.044; 0.027	0.63	-0.011	-0.048; 0.026	0.61
High	0.008	-0.034; 0.050	0.95	-0.003	-0.046; 0.039	0.87	-0.005	-0.049; 0.038	0.91
Fresh DPs <sup>3</sup>									
Low	1			1			1		
Moderate	-0.027	-0.063; 0.008	0.27	-0.024	-0.059; 0.012	0.39	-0.024	-0.059; 0.012	0.39
High	-0.026	-0.067; 0.015	0.46	-0.024	-0.065; 0.017	0.50	-0.022	-0.064; 0.019	0.58
Cheese <sup>4</sup>									
Low	1			1			1		
Moderate	0.014	-0.024; 0.050	0.63	0.009	-0.029; 0.047	0.63	0.010	-0.028; 0.048	0.61
High	-0.001	-0.043; 0.042	0.98	-0.003	-0.047; 0.040	0.87	-0.002	-0.046; 0.041	0.91

CI Confidence Interval / Adjusted p-value using the Benjamini-Hochberg method for multiple testing corrections

\* $\beta$  coefficients estimated by linear regression \*\*models adjusted for age, sex, education,  $\epsilon 4$  allele of the apolipoprotein E, total intracranial volume in model 1, additionally for diabetes, stroke hospitalization, number of medications per day, stoutness in model 2, and additionally for frequencies of consumption of charcuterie, meat and alcohol in model 3. For each DPs sub-type, each exposure was mutually adjusted for the two others.

<sup>a</sup> Grey Matter Volume

<sup>b</sup> Medial Temporal Lobe Volume

<sup>c</sup> mean Cortical Thickness in regions vulnerable to Alzheimer's Disease

<sup>1</sup> Frequency of consumption of total dairy products: low  $\leq 2$ , moderate  $]2-4[$ , high  $\geq 4$  times/day

<sup>2</sup> Frequency of consumption of milk: low 0, moderate ]0-1], high >1 time/day

<sup>3</sup> Frequency of consumption of fresh dairy products: low <0.5, moderate [0.5-1.5], high >1.5 time/day

<sup>4</sup> Frequency of consumption of cheese: low  $\leq 0.5$ , moderate ]0.5-1.5], high >1.5 time/day



**Table 3: Associations of frequency of consumption of total dairy products, and milk, fresh dairy products and cheese with brain structure assessed 9 years later. From the Bordeaux sample of the Three-City study, 2001-2011, n=195.**

	Model 1 *			Model 2 *			Model 3*		
	$\beta$	95% CI	p	$\beta$	95% CI	p	$\beta$	95% CI	p
<b>GMV<sup>a</sup> (in mm<sup>3</sup>)</b>									
Frequency of consumption									
Total DPs <sup>1</sup>									
Low	1			1			1		
Moderate	2.53	-4.49; 9.56	0.64	3.19	-3.92; 10.31	0.62	2.47	-4.66; 9.61	0.54
High	-0.47	-8.61; 7.67	0.96	0.05	-8.18; 8.28	0.99	-0.36	-8.59; 7.86	0.93
Milk <sup>2</sup>									
Low	1			1			1		
Moderate	-3.45	-10.59; 3.69	0.64	-3.46	-10.82; 3.91	0.62	-5.64	-13.11; 1.82	0.54
High	-1.01	-8.67; 6.66	0.96	-1.21	-9.13; 6.71	0.99	-2.53	-10.41; 5.35	0.93
Fresh DPs <sup>3</sup>									
Low	1			1			1		
Moderate	-2.69	-9.48; 4.11	0.64	-2.60	-9.55; 4.36	0.62	-3.28	-10.22; 3.66	0.54
High	0.17	-7.78; 8.13	0.96	0.62	-7.46; 8.70	0.99	1.23	-6.78; 9.24	0.93
Cheese <sup>4</sup>									
Low	1			1			1		
Moderate	0.52	-6.79; 7.84	0.89	0.85	-6.57; 8.26	0.82	2.30	-5.13; 9.72	0.54
High	-5.89	-14.33; 2.55	0.68	-5.48	-14.04; 3.08	0.83	-5.18	-13.67; 3.31	0.92
<b>MTLV<sup>b</sup> (in mm<sup>3</sup>)</b>									
Frequency of consumption									
Total DPs <sup>1</sup>									
Low	1			1			1		
Moderate	-0.22	-0.87; 0.44	0.93	-0.11	-0.76; 0.53	0.92	-0.11	-0.76; 0.54	0.97
High	-0.35	-1.11; 0.41	0.73	-0.31	-1.06; 0.43	0.81	-0.30	-1.04; 0.45	0.87
Milk <sup>2</sup>									
Low	1			1			1		
Moderate	0.03	-0.63; 0.69	0.93	-0.05	-0.71; 0.61	0.92	-0.07	-0.75; 0.60	0.97
High	0.13	-0.58; 0.84	0.96	0.02	-0.68; 0.73	0.95	-0.02	-0.73; 0.70	0.96
Fresh DPs <sup>3</sup>									
Low	1			1			1		
Moderate	-0.67	-1.30; -0.04	0.15	-0.63	-1.25; -0.009	0.19	-0.60	-1.23; 0.03	0.25
High	<b>-1.09</b>	<b>-1.83; -0.36</b>	<b>0.02</b>	<b>-0.99</b>	<b>-1.71; -0.26</b>	<b>0.03</b>	<b>-1.01</b>	<b>-1.73; -0.28</b>	<b>0.03</b>
Cheese <sup>4</sup>									
Low	1			1			1		
Moderate	-0.09	-0.76; 0.59	0.93	0.03	-0.63; 0.70	0.92	0.01	-0.66; 0.69	0.97
High	-0.02	-0.80; 0.76	0.96	0.09	-0.68; 0.85	0.95	0.06	-0.70; 0.83	0.96
<b>CT<sup>c</sup> (in mm)</b>									
Frequency of consumption									
Total DPs <sup>1</sup>									
Low	1			1			1		
Moderate	-0.031	-0.089;0.027	0.53	-0.022	-0.080;0.036	0.60	-0.031	-0.089;0.026	0.38
High	-0.045	-0.113;0.022	0.36	-0.038	-0.105;0.029	0.54	-0.043	-0.110;0.023	0.40
Milk <sup>2</sup>									
Low	1			1			1		
Moderate	-0.025	-0.084;0.033	0.53	-0.024	-0.084;0.036	0.60	-0.038	-0.098;0.023	0.38
High	0.008	-0.055;0.072	0.79	0.003	-0.062;0.067	0.94	-0.009	-0.073;0.055	0.79
Fresh DPs <sup>3</sup>									
Low	1			1			1		
Moderate	-0.030	-0.086;0.026	0.53	-0.028	-0.084;0.029	0.60	-0.036	-0.092;0.020	0.38
High	-0.036	-0.101;0.030	0.38	-0.028	-0.094;0.038	0.54	-0.025	-0.090;0.039	0.59
Cheese <sup>4</sup>									
Low	1			1			1		
Moderate	-0.009	-0.070;0.051	0.76	0.001	-0.060;0.061	0.99	0.013	-0.047;0.073	0.67
High	-0.063	-0.132;0.007	0.31	-0.051	-0.120;0.019	0.54	-0.045	-0.114;0.024	0.40

CI Confidence Interval / Adjusted p-value using the Benjamini-Hochberg method for multiple testing corrections

\* $\beta$  coefficients estimated by linear regression \*\*models adjusted for age, sex, education,  $\epsilon 4$  allele of the apolipoprotein E, total intracranial volume in model 1, additionally for diabetes, stroke hospitalization, number of medications per day, stoutness in model 2, and additionally for frequencies of consumption of charcuterie, meat and alcohol in model 3. For each DPs sub-type, each exposure was mutually adjusted for the two others.

<sup>a</sup> Grey Matter Volume

<sup>b</sup> Medial Temporal Lobe Volume

<sup>c</sup> mean Cortical Thickness in regions vulnerable to Alzheimer's Disease

<sup>1</sup> Frequency of consumption of total dairy products: low  $\leq 2$ , moderate  $]2-4[$ , high  $\geq 4$  times/day

<sup>2</sup> Frequency of consumption of milk: low 0, moderate ]0-1], high >1 time/day

<sup>3</sup> Frequency of consumption of fresh dairy products: low <0.5, moderate [0.5-1.5], high >1.5 time/day

<sup>4</sup> Frequency of consumption of cheese: low  $\leq 0.5$ , moderate ]0.5-1.5], high >1.5 time/day

## Supplementary Methods

### Assessment of brain structure

#### *MRI acquisition*

In 2004-2006, the first MRI examination was performed on a 1.5-T Gyroscan Interra system (Philips Medical System, The 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 mm<sup>3</sup>. 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 second MRI exam was performed using an ACHIEVA 3T 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 MPRAGE weighted-T1 sequence with the following parameters: TR/TE=8.2/3.5 ms, 7-degree flip angle, FOV 256×256 mm<sup>2</sup> to cover the whole brain, yielding 180 contiguous slices, voxel size 1×1×1 mm<sup>3</sup>. 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.

## 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. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.06.010>.
- [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. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.02.046>.
- [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. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.07.051>.

### 3.3.2 Conclusion

Mon dernier travail d'analyse a donc souligné que les individus ayant la fréquence de consommation de produits laitiers frais la plus élevée (>1,5 fois/jour) présentaient 9 ans après l'enquête alimentaire un plus petit volume de matière grise dans le lobe temporal médian, par rapport à ceux déclarant une fréquence de consommation faible (<0,5 fois/j). Si on extrapole à l'âge, qui est un autre déterminant associé aussi significativement à des volumes réduits dans cet échantillon, notre résultat principal pourrait s'interpréter comme une différence de 6 années entre les 2 types de consommateurs. Autrement dit, à 75 ans, un participant qui déclare une consommation de produits laitiers frais au-delà de 10,5 occasions de consommation par semaine arbore un volume de matière grise dans le lobe temporal médian équivalent à celui d'un homme de 81 ans.

De plus, le délai de 3 ans entre l'exposition et la mesure de volume cérébral ne semble pas suffisant pour observer une association significative, ce qui suggère un impact potentiellement cumulatif de la pratique alimentaire qui accompagne la lenteur de l'installation des désordres physiologiques cérébraux. Seules des données répétées évaluant à la fois les comportements alimentaires et la neuroimagerie pourrait aider à interpréter ce résultat.

Ces analyses n'ont pas été stratifiées sur le sexe, en raison du nombre trop restreint d'individus avec des données de neuroimagerie disponibles et en raison de l'absence d'interaction du sexe sur la relation exposition-événement. Malgré tout, les résultats de cette analyse viennent confirmer les premiers résultats obtenus sur le sur-risque de démence toutes causes et de maladie d'Alzheimer observé chez les hommes les plus fréquemment consommateurs de produits laitiers frais.

Avant de conclure de manière ferme sur cette analyse encore isolée de la littérature, il convient i) de la répliquer sur un échantillon indépendant, mais en gardant les mêmes variables d'exposition et d'intérêt pour assurer la comparabilité, et ii) de reconnaître que les mesures d'atrophie cérébrale, c'est-à-dire l'étude de la diminution des volumes cérébraux au cours du temps, semble une analyse très pertinente à faire. Toute en maintenant cette prudence, cette troisième et dernière partie du travail vient compléter et renforcer l'hypothèse d'une association délétère d'une plus forte fréquence de consommation de produits laitiers frais sur le risque de démence et de maladie d'Alzheimer.

## 4 DISCUSSION ET PERSPECTIVES

### 4.1 Résumé général des résultats

Dans cette thèse nous avons abordé la relation entre les produits laitiers et la cognition à partir d'une sub-division des produits laitiers détaillée, et en s'intéressant à plusieurs composantes neurobiologiques du vieillissement cérébral. Dans l'ensemble, la littérature épidémiologique s'accorde sur le rôle protecteur de l'alimentation sur le développement des pathologies cérébrales liées à l'âge, par exemple, grâce à l'adhérence à des régimes alimentaires sains tels la diète méditerranéenne ou le régime MIND. Cependant, les preuves épidémiologiques de l'intérêt des produits laitiers considérés individuellement sur la santé cérébrale restaient pour l'heure débattues. Pour autant, de nombreuses études avaient mis en avant le rôle potentiellement favorable des produits laitiers sur de nombreuses maladies chroniques (25,30,31), elles-mêmes facteurs de risque de démence, suggérant un lien indirect potentiellement protecteur. A l'échelle des nutriments qui composent les produits laitiers, de nombreux arguments physiopathologiques ou dérivés d'études observationnelles (et même pré-cliniques) avaient été rapportés en faveur d'un potentiel rôle protecteur sur les fonctions cognitives au cours du vieillissement (195). Nous avons enfin tout intérêt à explorer la relation produits laitiers-cognition en population âgée française, population que l'on peut considérer comme originale, avec un comportement alimentaire spécifique en matière de produits laitiers, et particulièrement vis à vis du fromage (188).

Dans ce contexte, notre hypothèse de travail était qu'une plus forte consommation de produits laitiers pouvait être associée à une diminution du risque de développer un déclin cognitif et une démence, une relation qui pouvait être objectivée précocement par des marqueurs de neuroimagerie.

La première partie de ce travail a consisté à décrire les consommateurs de produits laitiers de la cohorte française 3C, dans l'échantillon bordelais, sur les plans sociodémographique, alimentaire et nutritionnel, et clinique.

Deux types de questionnaires alimentaires avaient été proposés aux participants de cette cohorte. Premièrement, un fréquentiel alimentaire, qui permettait le recueil des fréquences habituelles de consommation d'aliments et boissons à l'échelle du mois et de la semaine, pour tous les repas et collations de la journée. Deuxièmement, un rappel des 24h qui permettait le recueil des quantités

consommées la veille de l'entretien, par un rappel libre de l'individu, qui énumérait ce qu'il avait consommé, et en quelles proportions, lors des dernières 24h.

Les individus ont pu être ainsi décrits et comparés par des approches multiples et complémentaires.

Le fréquentiel alimentaire a permis de distinguer individuellement, les trois sous-types de produits laitiers suivants : le lait, les produits laitiers frais, et le fromage ; puis de les unir pour en faire le groupe des produits laitiers totaux. Les participants étaient catégorisés de manière statistique en 3 classes, selon les fréquences de consommation habituelles retranscrites à l'échelle d'une journée : les consommateurs ayant la fréquence de consommation la plus faible (~25% de l'échantillon), ceux ayant une fréquence de consommation modérée (~50%), ceux ayant la fréquence de consommation la plus élevée (~25%).

Le rappel des 24h quant à lui, permettait l'identification des individus qui respectaient la recommandation du PNNS de 3 à 4 produits laitiers par jour, en vigueur au moment de l'enquête.

Ce qui nous semble important de retenir dans les résultats de ce premier travail, est le fait qu'un peu plus d'un tiers de l'échantillon respectaient la recommandation mais que la majorité des individus (environ la moitié) était en deçà. En revanche, plusieurs éléments suggéraient que les personnes qui suivaient cette recommandation, adoptaient globalement un mode de vie plus sain.

Ensuite, lorsque nous considérons les sous-types de produits laitiers indépendamment les uns des autres, il nous a paru évident que les considérer dans leur globalité, induisait une perte considérable d'information.

En effet, si nous laissons libre court à notre imagination (mais, sans enfermer outre mesure les participants dans chacun de ces profils), le profil type des individus qui consommaient le plus fréquemment du lait serait celui d'une femme non fumeuse, plutôt grignoteuse, se délectant de confiseries, vouant un intérêt particulier aux collations : « des biscuits trempés dans un verre de lait ».

Ce profil ne serait pas le même que celui des individus qui consommaient le plus fréquemment des produits laitiers frais qui serait plutôt celui d'une femme seule, avec de faibles revenus, qui la contraindraient à ne pas consommer des aliments coûteux tels le fromage, la charcuterie ou la viande.

Enfin, le profil type de ceux qui consommaient plus fréquemment du fromage serait celui d'un homme bon vivant, fumeur ou ex-fumeur, vivant en couple et ayant une sphère sociale active avec laquelle il se réunirait souvent et consommerait des repas et apéritifs à base de charcuterie, viande, fromage et alcool notamment.

Sans cette dissociation des sous-types de produits laitiers, les caractéristiques associées à l'un ou l'autre de ces 3 profils de consommateurs, étaient confondues voire même gommées dans le groupe des consommateurs de produits laitiers totaux.

**La première perspective immédiate apportée par ce travail, était que les analyses futures, devaient s'intéresser, dans la mesure du possible, à une prise en compte individuelle des sous-types de produits laitiers.**

La deuxième partie du travail a consisté à investiguer l'association entre les fréquences de consommation de produits laitiers et des biomarqueurs biologiques reflet de leur consommation en général, et les performances cognitives et le risque de démence au cours du temps.

La dernière partie a permis l'étude de la fréquence de consommation des produits laitiers et son effet sur des volumes cérébraux et épaisseur corticale associés au vieillissement pathologique.

Les résultats de ces analyses prises dans leur ensemble pointaient les individus ayant la fréquence de consommation de produits laitiers totaux la plus élevée, influencée spécifiquement par les individus ayant la fréquence de consommation en produits laitiers frais la plus élevée, qui présentaient un risque de démence et de la maladie d'Alzheimer plus élevé (surtout des hommes), que ceux déclarant la fréquence de consommation la plus faible.

Les individus ayant la fréquence de consommation de produits laitiers frais la plus élevée, avaient un plus petit volume de matière grise dans le lobe temporal médian (tout sexe confondu), que ceux déclarant la fréquence de consommation la plus faible.

Ces résultats, qui sont encore difficiles à expliquer, témoignent malgré tout d'une certaine cohérence vis-à-vis du potentiel effet délétère des produits laitiers frais, qui va à l'encontre de notre hypothèse initiale, pourtant soutenue et élaborée à partir d'éléments de la littérature.

Pour ce qui est de la relation produits laitiers frais-cognition, aucune étude jusqu'alors n'avait étudié l'effet spécifique de ces produits, ne nous permettant pas de comparer ce résultat en particulier.

Parmi les incohérences notables,

- les associations significatives obtenues sur le risque de démence ou maladie d'Alzheimer n'étaient pas confirmées lorsque nous nous intéressions au déclin cognitif au cours du temps ;

- également, ce sous-type de produits laitiers, comme les 2 autres, n'était pas associé à deux des trois biomarqueurs cérébraux à l'IRM ;
- au niveau des biomarqueurs sanguins reflétant des consommations de produits laitiers, des associations délétères ont été mises en avant dans ce travail sans concordance exacte avec les résultats précédemment exposés (c'est-à-dire chez les femmes, des concentrations plus hautes en C15:0 étaient associées à un déclin cognitif plus rapide ; chez les hommes des concentrations plus hautes en C17:0 étaient associées à des performances cognitives plus basses à l'inclusion ; ni les concentrations en C15:0 ni celles en C17:0 n'étaient associées au risque de démence ou de maladie d'Alzheimer quel que soit le sexe) ;
- le rôle du sexe dans ces mesures d'association est particulièrement discordant selon les événements d'intérêt étudiés, ce qui nous laisse dubitatif encore aujourd'hui ;
- nous pouvons noter que le fromage, dont les français sont réputés pour en être de fervents consommateurs, n'était associé à aucun événement lié à la santé cérébrale.

Ce sujet particulièrement sensible a été étudié avec une grande prudence et les résultats sont donc aussi à interpréter avec précaution.

**Ainsi, la principale conclusion que nous pouvons faire suite à ce travail est l'importance de répliquer ces analyses, pour confirmer ou infirmer ces résultats. Nous en discuterons un peu loin dans les perspectives à venir.**

## 4.2 Apport de ce travail à la littérature existante

### 4.2.1 Etat de l'art

Depuis l'entrée en thèse, 4 nouvelles études transversales s'intéressant à la relation produits laitiers-cognition ont été publiées (Tableau 18, Tableau 19). Trois d'entre elles ont investigué plus particulièrement les performances cognitives (319–321), dont une ayant un délai de 11 ans entre l'exposition des produits laitiers et l'évaluation de ces performances cognitives (319). La quatrième étude avait pour outcome un marqueur IRM spécifique, le volume de matière grise total (322).

Concernant les études ayant pour événement d'intérêt les performances cognitives (Tableau 18), une étude avait un échantillon de quelques centaines de participants (321), une autre de quelques milliers (320), et la dernière avait un échantillon conséquent de près de 17 000 personnes (319).



Deux études avaient pour outils de mesures un questionnaire de fréquence semi-quantitatif (319,321), et l'autre utilisait un rappel des 24h répété à deux reprises (320).

A nouveau, la définition des produits laitiers considérés comme exposition principale était très hétérogène entre ces travaux :

- L'étude de Li *et al.* (320) mesurait l'exposition de l'apport protéique du lait et des produits laitiers (qui incluaient, en plus du lait, le fromage mais également la crème, les desserts lactés et les sauces).
- L'étude de De Goeij *et al.* (321), s'intéressait aux produits laitiers totaux mais aussi à de nombreux sous-types considérés isolément parmi les suivants : le lait écrémé, demi-écrémé, entier, non fermenté, fermenté, total, les yaourts, le fromage total, le fromage hollandais, mais aussi le babeurre et la crème anglaise.
- Enfin, Talaei *et al.* (319) s'intéressaient au lait exclusivement, mais aussi aux produits laitiers totaux qui incluaient le lait sous différentes formes, liquide, en poudre, en poudre malté, les probiotiques cultivés par fermentation, le beurre, les crèmes et yaourts glacés.

Le MMSE a de nouveau été la base de l'étude des performances cognitives pour l'une des équipes de recherche (319). Les deux autres ont chacune créé des scores composites globaux de cognition qui incluaient différents domaines cognitifs.

Comme précédemment, les résultats à ces études plus contemporaines étaient contradictoires.

L'étude asiatique de Talaei *et al.* (319) sur l'échantillon de presque 17 000 individus, trouvait qu'une consommation plus élevée de produits laitiers totaux et que la fréquence de consommation la plus haute de lait, étaient associées à un moindre risque de troubles cognitifs, 11 ans après l'exposition.

L'étude hollandaise de De Goeij *et al.* (321), trouvait des effets bénéfiques d'une consommation plus élevée de lait écrémé, de lait fermenté et de babeurre sur les fonctions exécutives, lorsque par ailleurs, la consommation supérieure de 30g de fromage hollandais était associée à une probabilité plus basse d'obtenir de mauvais résultats aux tests de vitesse de traitement de l'information.

A contrario, le plus fort apport protéique issu du lait et des produits laitiers étudié par Li *et al.* (320), était associé à des scores moindres aux tests de rappel immédiat, de rappel différé et au score composite global de cognition.

Enfin, concernant l'étude des biomarqueurs IRM (Tableau 19), comme évoqué précédemment dans la littérature existante au début de la thèse, les résultats sont issus d'une analyse secondaire, qui se focalisait premièrement sur l'influence de la diète méditerranéenne sur la structure cérébrale. Dans

l'étude de Ballarini *et al.* (322) en Allemagne, la composante produits laitiers était donc considérée de manière isolée, et aucune association n'était observée entre la consommation de produits laitiers totaux et le volume de matière grise totale.

A noter, que, comme pour de nombreux travaux épidémiologiques, des résultats non significatifs peuvent ne pas être publiés, par choix des auteurs, par résignation des auteurs face aux difficultés de publication ces résultats, par refus des journaux devant l'absence d'association d'une exposition sur un évènement. Le domaine des produits laitiers en lien avec le vieillissement cérébral n'échappe probablement pas à ce biais de publication.

Tableau 18. Etudes épidémiologiques évaluant l'association entre la consommation de produits laitiers et les performances cognitives, classées par ordre décroissant d'année de publication (recherche bibliographique de 2019 à 2022).

Etude : auteur, pays, date	Design	Population : effectif, âge	Outils de mesure de la consommation de PL	PL mesurés et traitement statistique	Critères d'évaluation et références aux tests cognitifs utilisés	Résultats principaux
Li <i>et al.</i> Etats-Unis 2020 (320)	Transversal	N=2 460 Age ≥60 ans	Rappel des 24h (x2)	<u>Apport protéique du lait et des PL totaux</u> évalué : - lait et boissons lactées - <b>crème et substituts de crème</b> - <b>desserts lactés</b> - <b>saucés</b> - fromage  Quartiles statistiques	Score composite global de cognition à partir des z-scores standardisés des tests : - WLLT et WLRT : rappels immédiats et différés - AFT - DSST (323)	<u>Apport protéique issu du lait et des PL</u> le + haut (4 <sup>ème</sup> quartile vs 1 <sup>er</sup> quartile) associé à <b>scores moindres</b> : - <u>rappel immédiat</u> coeff -0,27 IC95% -0,47;-0,08 - <u>rappel différé</u> coeff -0,60 IC95% -0,94;-0,27 - <u>score composite</u> coeff -0,13 IC95% -0,24;-0,02
De Goeij <i>et al.</i> Pays-Bas 2020 (321)	Transversal	N=619 Age ≥65 ans	FFQ Semi-Quantitatif	<u>PL totaux</u> dont : - lait écrémé, demi-écrémé, entier, non fermenté, fermenté, total - yaourt total - fromage total - fromage hollandais - chocolat au lait - <b>babeurre</b> - <b>crème anglaise</b>  <u>+ lait, yaourt subdivisés selon teneur en MG</u> <u>Fromage subdivisé en fromage total et fromage hollandais</u>  Considérés de manière linéaire (g/j) ou binaire (//100g/j, sauf fromage : 30 g/j)	Score composite global de cognition à partir des z-scores standardisés d'une dizaine de tests : - fonctions exécutives - vitesse de traitement de l'information - attention et mémoire de travail - mémoire épisodique	- <u>Fonctions exécutives</u> : consommation + haute de - <u>lait écrémé</u> coeff 0,05±0,02 - <u>lait fermenté</u> coeff 0,04±0,02 - <u>babeurre</u> coeff 0,08±0,03 associée à <b>meilleurs résultats</b>  - <u>Vitesse de traitement de l'information</u> : + 30g de consommation de <u>fromage</u> hollandais associée <b>probabilité + basse d'obtenir de mauvais résultats</b> dans ce domaine cognitif RR 0,67 IC95% 0,47;0,97  - <u>Attention et mémoire de travail et mémoire épisodique</u> : pas d'association
Talaei <i>et al.</i> Chine 2020 (319)	Transversal décalage exposition,	N=16 948 Age 45-74 ans	T0 : FFQ Semi-Quantitatif	<u>PL totaux</u> dont : - lait (en poudre, entier, « low-fat », du chocolat au lait)	T11 : Version adaptée du MMSE (0-30)	<u>PL totaux</u> :

évènement (11 ans)	<p>- Milo®, Ovaltine®, ou Horlicks® (marques de lait en poudre malté) - Yakult® ou Vitagen® (PL probiotiques cultivés par fermentation) - lait additionné au café ou au thé - beurre utilisé pour tartiner le pain - crème et yaourt glacés + petites quantités de PL utilisées dans les procédures de cuisson de plats</p>	<p>(Singapore Modified MMSE (324)) Troubles cognitifs identifiés pour des scores &lt; 23- 24</p>	<p>consommation plus élevée (4<sup>ème</sup> quartile vs 1<sup>er</sup> quartile) associée à un <b>moindre risque</b> de <u>troubles cognitifs</u> (p de tendance=0.009) RR 0,82 IC95% 0,72;0,94</p> <p><u>Lait</u> : fréquence de consommation plus haute associée à <b>moindre risque</b> de <u>troubles cognitifs</u> (p de tendance=0.04) RR 0,88 IC95% 0,77;1,00</p>
	<p>Quartiles statistiques : - médiane du Q1 : 5,68g/j - médiane du Q2 : 9,41g/j - médiane du Q3 : 36,6g/j - médiane du Q4 : 252g/j</p> <p><u>+ lait considéré individuellement</u></p>		
	<p>Quartiles statistiques : - non consommateurs - ≤ une fois par semaine - 2-6 fois par semaine - quotidiennement</p>		

Abréviations : AFT : Animal Fluency Test / DSST : *Digit Symbol Substitution Test* / FFQ : *Food Frequency Questionnaire* / IC : Intervalle de Confiance / MG : Matières Grasses / MMSE : *Mini-Mental State Examination* / PL : Produits Laitiers / RR : Risque Relatif / WLLT : Word List Learning Test / WLRT : Word List Recall Test

**Tableau 19. Etudes épidémiologiques évaluant l'association entre la consommation de produits laitiers et les biomarqueurs du vieillissement cérébral à l'IRM, classées par ordre décroissant d'année de publication (recherche bibliographique de 2019 à 2022).**

<b>Etude : auteur, pays, date</b>	<b>Design</b>	<b>Population : N, âge</b>	<b>Outils de mesure de la consommation de PL et traitement statistique</b>	<b>Critères d'évaluation</b>	<b>Résultats principaux</b>
Ballarini <i>et al.</i> Allemagne 2021 (322)	Transversal	N=512 (cognitivement sains, avec histoire familiale de MA ou de troubles subjectifs de la mémoire, ou de MCI) Age 59-86 ans	FFQ Etude principale MeDi PL considérés individuellement : cutoff : médiane	Volume - MG totale	Pas d'association

Abréviations : FFQ : *Food Frequency Questionnaire* / MA : *Maladie d'Alzheimer* / MCI : *Mild Cognitive Impairment* / MeDi : régime de type méditerranéen / MG : *Matière Grise* / PL : *Produits Laitiers*

## 4.2.2 Originalité de ce travail

A l'entrée dans la thèse, les objectifs et la réalisation de ce travail en devenir représentaient plusieurs originalités par rapport à ce qui avait pu être investigué jusqu'alors par d'autres auteurs.

A notre connaissance, comme développé au cours de ce manuscrit, seules trois études longitudinales s'étaient intéressées à notre thématique (260,270,282). Nous savons pourtant toute l'importance des données issues de cohortes populationnelles qui suivent leurs participants pendant plusieurs années. Leur robustesse confère à l'épidémiologie une solidité dans l'analyse des comportements populationnels sur la santé.

Nous avons apporté beaucoup de précisions à la littérature :

- Aucune étude avec un suivi longitudinal des individus n'avait, n'a, encore été réalisée sur la relation produits laitiers-cognition en France.
- Nous avons pu travailler sur un ensemble de 7 expositions relatives aux produits laitiers.

Lorsque plusieurs auteurs considéraient les produits laitiers dans leur ensemble uniquement (270,282), ou avec un focus exclusif sur le lait (260), nous avons pu quant à nous travailler sur ce groupe alimentaire dans sa globalité, mais aussi enrichir nos analyses avec les différents sous-types constituant ce groupe. Nous pensons cela primordial du fait de leurs différences de composition nutritionnelle, du profil de consommateur différent associé à tel ou tel type de produits laitiers, du processus de fabrication de chacun de ces sous-types lui conférant des propriétés physiologiques uniques. Enfin, des biomarqueurs sanguins reflétant les consommations alimentaires de produits laitiers ont pu être utilisés dans ce travail. Ce type de marqueurs constitue un réel atout à l'épidémiologie nutritionnelle. Leur mesure est reproductible et ces marqueurs sont des facteurs objectifs, où le biais de déclaration est levé.

- Nous avons pu travailler sur un ensemble de données cliniques relatives à la cognition.

Alors que les autres auteurs se concentraient toujours sur un seul outcome relatif à la santé cérébrale, nous avons pu en étudier 6 : différents pans des domaines cognitifs ont été considérés au sein d'un score composite de cognition global. La survenue de démence puis de maladie d'Alzheimer a été investiguée. Enfin, une forte originalité de ce travail fut l'exploitation de données issues d'imagerie cérébrale. Trois marqueurs cérébraux impliqués dans la neurodégénérescence ont été utilisés. Les pistes qu'ouvrent leur exploration, sont multiples. La démocratisation de ces données IRM dans les études épidémiologiques, donne la possibilité d'étudier in vivo les changements cérébraux structurels et fonctionnels se développant sur des dizaines d'années avant la survenue des symptômes cliniques.

Leur étude permet l'appréhension des relations mécanistiques sous-jacentes au vieillissement cérébral, notamment pathologique, et l'identification de facteurs de risque modifiables précoces et attribuables au développement des maladies neurodégénératives.

## 4.2.3 Pour aller plus loin

### 4.2.3.1 Nos résultats face aux profils alimentaires

Dans la construction des régimes sains comme la diète méditerranéenne, le DASH ou le MIND, les produits laitiers occupent une place très variée.

Dans la diète méditerranéenne traditionnelle, dont la plus forte adhérence est associée au maintien des fonctions cognitives, les produits laitiers sont à limiter (12,13). Des variantes de ce régime, les considèrent avec un apport modéré (182,183), voire même ne les intègrent nullement dans leur score (ni comme bénéfique, ni comme délétère) (184,185).

Le DASH (172,173), qui a été construit pour lutter contre l'hypertension artérielle, considère les produits laitiers pauvres en matières grasses, comme des produits d'intérêt. Nous ne discuterons pas ce profil alimentaire, très spécifique à l'hypertension artérielle.

Le MIND (14,15), construit à partir du régime méditerranéen et du DASH spécifiquement pour la préservation des fonctions cérébrales et pour la prévention de la maladie d'Alzheimer, considère le fromage comme un aliment dont la consommation est à limiter. (Les arguments bibliographiques sous-tendant cette spécificité (acides gras saturés ?) sont étrangement peu développés dans la publication princeps décrivant ce score). Cependant, les autres sous-types de produits laitiers ne sont pas intégrés dans ce score.

Par rapport aux résultats que nous avons obtenu au cours de cette étude, il semblerait que les produits laitiers totaux soient « à la bonne place dans le haut de la pyramide du régime méditerranéen » dans le régime méditerranéen.

Les arguments concernant le fromage, côté négativement dans le score du MIND, nous paraissent en revanche plus discutables, le fromage n'étant associé à aucun outcome relatif à la cognition dans notre étude.

### 4.2.3.2 Nos résultats face aux recommandations nutritionnelles françaises

Depuis 2001, date du recueil alimentaire réalisé dans notre étude 3C-Bordeaux, les recommandations nutritionnelles en matière de produits laitiers chez la personne âgée, ont baissées et sont passées de 3 à 4 portions par jour à 2 à 3 portions par jour (+75ans) (187).

Bien qu'il soit effectivement difficile d'extrapoler ces résultats, et que nous répétons l'importance de répliquer ces analyses à d'autres échantillons, les associations fréquence de consommation des produits laitiers totaux et risque de démence ou maladie d'Alzheimer, encouragent les personnes âgées françaises à suivre ces nouvelles recommandations, et à ne pas aller au-delà.

## 4.3 Perspectives de recherche

### 4.3.1 Perspectives sur la population d'étude et le design

Les études d'observation relevées par l'état de l'art, qu'elles soient transversales ou longitudinales, et l'ajout de notre travail à cette littérature, laissent à penser que l'effet du groupe alimentaire des produits laitiers sur la cognition mérite d'être encore exploré.

Il serait opportun de répliquer le type d'étude que nous avons pu mener, à d'autres populations à l'échelle du globe mais également, en France, à l'heure actuelle, où les individus de 65 ans d'aujourd'hui ne sont plus les mêmes que ceux d'hier, où le mode de vie a évolué, où les différences socio-culturelles et professionnelles entre hommes et femmes s'amenuisent, en raison notamment de la réduction des écarts de niveaux d'éducation constatée ces dernières années.

L'essor fulgurant récent de l'hyper connexion virtuelle (qui pose la question de la sphère sociale, facteur protecteur très associé au retardement du déclin cognitif), de la mise à disposition d'outils et d'informations illimités par le biais d'internet, doivent entrer en considération dans ces changements sociétaux.

Comme spécifiés par les critères de Bradford Hill (325), la mise en place de stratégies préventives se base sur les preuves concrètes d'une relation de cause à effet entre une exposition et un évènement



d'intérêt. La difficulté apportée par les données issues d'études observationnelles dans la question de la nutrition, réside notamment sur la temporalité quasiment impossible à estimer et en particulier dans le cas de pathologies complexes se développant à bas bruit des années avant les premiers signes cliniques.

Nous savons en épidémiologie que des preuves de causalité devraient être apportées par des études expérimentales. Pour autant, les essais cliniques et notamment dans le domaine de la nutrition font face à de nombreuses difficultés (durée d'exposition, doses, individus cibles, fenêtre temporelle par ex.), mettant en échec ces essais (326).

De façon claire, dans le contexte du vieillissement pathologique, il apparaît primordial qu'une intervention, pour qu'elle soit efficace, devrait s'effectuer le plus tôt possible, bien avant le stade prodromal et même préclinique de la démence ou de la maladie d'Alzheimer.

Quoi qu'il advienne, la mise en place de ce type d'étude n'est pour l'heure pas envisageable, les données de la littérature dans le domaine des produits laitiers et du vieillissement cérébral sont pour le moment trop discutées pour envisager un essai thérapeutique.

## 4.3.2 Perspectives sur l'exposition

Dans ce paragraphe, nous aborderons différentes stratégies qui pourraient aider à mieux comprendre la relation produits laitiers-cognition, comme la précision de la mesure, liée à la méthode d'enquête, les trajectoires d'exposition, dans un contexte environnemental en perpétuel mouvement, les caractéristiques individuelles qui modulent aussi la relation alimentation-cognition, les mécanismes biologiques mis en jeu.

### 4.3.2.1 Ce qui est mesuré

Dans l'étude 3C, les biomarqueurs nutritionnels sanguins qui ont été étudiés dans ce travail ont été mesurés dans une étude ancillaire de petite taille, de design cas-témoins nichée. Nous jugeons nécessaire de reprendre ce type d'analyse dans un contexte plus global de marqueurs nutritionnels.

Du point de vue des produits laitiers en eux-mêmes, il y aurait tout intérêt à avoir un détail encore plus précis sur chacun des sous-types et notamment pour les produits laitiers frais qui représentent le

groupe sur lequel la réplication des analyses futures semble primordiale, avec un détail sur les yaourts, fromages blancs, petits suisses / nature, aromatisé, aux fruits, sucré / probiotiques / enrichis / desserts lactés sucrés / etc. Un recueil à la fois qualitatif, quantitatif avec si possible des renseignements sur la marque serait idéal.

#### 4.3.2.2 Les outils de mesure

Justement, au moment de l'enquête diététique, dans le FFQ, la question de la fréquence de consommation habituelle en :

- « yaourts et fromage blanc » était posée pour le petit-déjeuner et les 3 collations de la journée,
- « yaourts » était posée pour le déjeuner et le dîner.

Je m'interroge sur la possible confusion des participants entre un yaourt/fromage blanc et un dessert lacté sucré, à base de céréales, une mousse, une crème dessert, un entremet et autres desserts à base de lait, non considérés pour nous comme des produits laitiers frais.

Cette pensée est malgré tout atténuée par le fait qu'il ne s'agissait pas d'un auto-questionnaire, un diététicien formé pour l'étude était en charge de l'enquête.

Pour sa validité, un rappel des 24h devrait être répété 3 fois, à plusieurs semaines ou mois d'intervalle, et permettrait ainsi d'axer le travail sur les recommandations, d'avoir un message clair dans la prévention, plus simple à communiquer au grand public qu'un discours qui évoque des fréquences de consommation journalière (même si mes résultats sont encore loin d'être transcrits en recommandations pour la population générale, s'il est besoin de le répéter encore).

#### 4.3.2.3 Les évolutions des consommations

Evidemment, avoir une idée des trajectoires d'évolution des consommations des individus au cours du temps, serait un réel atout. Cela permettrait peut-être de pointer un changement marquant dans les habitudes alimentaires, pouvant être synonyme d'entrée dans le processus lent et insidieux de survenue de démence (à l'instar de la perte de poids non intentionnelle et insidieuse qui est suggérée aujourd'hui comme un prodrome de la maladie démentielle (144).

Malgré le fort ancrage des produits laitiers dans la culture gastronomique française, une étude de marché de 2017 sur les consommations de produits laitiers des français fait état d'une diminution de leur consommation à tous les âges depuis le milieu des années 1990. Cette tendance s'était confirmée dans le même temps dans l'étude " Étude individuelle nationale des consommations alimentaires 3 " (INCA3) mise en œuvre en 2014 auprès de 5 855 participants âgés de 0 à 79 ans, étude initiée afin d'actualiser les estimations des consommations alimentaires et des apports nutritionnels des individus vivant en France et publiée par l'Anses. Une explication à ces changements, serait l'évolution des habitudes alimentaires, avec par exemple le saut du petit-déjeuner, ou la simplification des repas caractérisés par un seul plat et donc l'absence de fromage et dessert (327,328). Cette prise en compte de ces changements sociétaux, avec une population en perpétuelle évolution, est importante pour les travaux à venir.

#### 4.3.2.4 Les mécanismes biologiques mis en jeu

Enfin, une étude intégrant des facteurs génétiques (329) et du microbiote (330) semble nécessaire pour mieux comprendre les possibles variabilités interindividuelles dans la réponse à l'exposition aux produits laitiers.

Aujourd'hui, la question de l'influence des génotypes de lactase persistante (LP) et non persistante (LNP) sur la santé reste posée. La persistance de la lactase, c'est-à-dire la capacité de digérer le lactose en glucose et galactose à l'âge adulte, est apparue il y a des milliers d'années parmi les populations qui domestiquaient les animaux laitiers et consommaient du lait (331). Le génotype détermine les voies par lesquelles le lactose est métabolisé. Le lactose est décomposé par l'enzyme lactase dans l'intestin grêle chez les individus génotype LP et décomposé par des bactéries dans le côlon chez les individus génotype LNP, ce qui entraîne la formation excessive de sous-produits de la fermentation bactérienne (329). Il semble exister une répartition géographique variée de ces génotypes, les populations asiatiques ne présentant pas la même proportion de LP/LNP que les types Européens.

Petruski-Ivleva *et al.* qui rapportaient dans leur étude longitudinale un effet délétère de la consommation de lait sur le déclin cognitif ont constaté que ce résultat était plus important chez les participants classés LP (332).

Dans l'ensemble, le profil du génotype LP pourrait expliquer l'hétérogénéité des conclusions de la littérature sur la relation produits laitiers-cognition, observés dans le monde entier (333,334).

Une revue récente de la littérature suggère par ailleurs que les produits laitiers comme le lait ou le yaourt, pourraient moduler la composition du microbiote intestinal, dont le rôle dans le vieillissement cérébral pathologique est de plus en plus exploré (330,335).

Une attention spécifique pourrait être portée aux probiotiques à l'avenir. Les probiotiques sont des compléments alimentaires microbiens vivants qui ont un effet bénéfique sur l'équilibre microbien intestinal et dont les bactéries les plus fréquemment utilisées dans les laits et yaourts commercialisés, sont les espèces *Lactobacillus* et *Bifidobacterium* (336). L'intérêt possible du lien entre la santé intestinale et la cognition réside dans la contribution directe des probiotiques sur la régulation immunitaire en particulier par l'amélioration des niveaux d'anticorps intestinaux. Les probiotiques contribueraient au meilleur contrôle de l'équilibre des cytokines pro et anti-inflammatoires impliquées dans le système nerveux central (337). Les recherches évaluant les effets des probiotiques sur la fonction cérébrale n'en sont encore qu'à leurs débuts (195).

### 4.3.3 Perspectives sur l'évènement

Dans une démarche exploratoire, nous aurions pu étudier dans la précision, les domaines cognitifs que nous avons choisi de réunir dans un score composite global. Un focus sur les fonctions cognitives globales d'une part, puis sur la fluence verbale sémantique, puis sur les fonctions visuo-spatiales et enfin sur la mémoire épisodique verbale pourrait être intéressante, mais le manque d'hypothèses spécifiques à ces différents domaines, indépendamment les uns des autres, n'a pas encouragé cette approche.

Concernant l'approche précise par des biomarqueurs IRM, il serait pertinent d'évaluer l'association au long court de la consommation en produits laitiers et l'évolution de l'atrophie et des altérations cérébrale, tout au long du suivi ; altérations qui se développent de manière progressive, des dizaines d'années avant les manifestations cliniques. Cette approche n'a pas été possible dans nos analyses, du fait d'un changement d'acquisition des images entre les suivis successifs de 3C.

### 4.3.4 Perspectives sur la période du jeune adulte

De façon globale, les études épidémiologiques sur la nutrition en général et la santé cérébrale, se sont intéressées à la petite enfance, où le lait constitue l'aliment exclusif de l'enfant dans les premiers mois de vie, et reste un aliment essentiel durant les premières années de vie, et aux âges avancés. Ces deux périodes de vie, sont le siège de changements biologiques et neuronaux majeurs. Toutefois c'est à l'âge du jeune adulte, que la réserve cérébrale atteint sa maturation maximale, et nous connaissons toute l'importance de sa préservation pour un maintien optimal des fonctions cognitives au cours du vieillissement (338,339).

La tranche d'âge des 20-30 ans est la cible de la cohorte i-Share. Il s'agit d'une grande cohorte d'étudiants de Bordeaux et Versailles qui a proposé à environ 2 000 étudiants bordelais une étude ancillaire avec le passage d'un examen IRM et un recueil de données biologiques. Nous avons envisagé de travailler et d'enrichir les données de cette cohorte. En effet, l'un des projets initial de cette thèse prévoyait une étude spécifique à cet échantillon jeune, à qui un auto-questionnaire alimentaire détaillé aurait été proposé. Pour des questions techniques et financières, ce projet n'a hélas pas pu aboutir.

#### 4.3.5 Perspectives d'une approche vie entière

L'étude la plus idéale serait ainsi une étude épidémiologique avec une approche vie-entière qui permettrait d'identifier des âges clés à cibler, une fenêtre d'exposition critique sur laquelle intervenir. Cette fenêtre correspondrait finalement à la période de la vie au moment de laquelle, l'effet bénéfique de la nutrition, en particulier des produits laitiers sur la structure et la santé cérébrale serait le plus efficace pour la prévention du développement futur d'un vieillissement cérébral pathologique. Mes résultats confirment qu'il est encore trop prématuré d'envisager une telle étude d'envergure.

## 5 CONCLUSION GENERALE

Ce travail de thèse aborde sous différents angles de vue, l'effet des consommations de produits laitiers sur la santé cérébrale de la personne âgée. Aucun consensus n'était apporté par la littérature quant à cette relation d'intérêt, en partie dû à des hétérogénéités de design, de taille d'échantillon, de type de produits laitiers mesurés et de manière d'en catégoriser les consommateurs, mais également à des outcomes relatifs à la santé cérébrale multiples. Notre travail, réalisé dans une étude longitudinale, était le premier à s'intéresser aux produits laitiers totaux et aussi aux sous-types de ce groupe alimentaire que sont le lait, les produits laitiers frais et le fromage. Il était donc également le premier à trouver un effet potentiellement délétère du sous-type des produits laitiers frais sur différents événements liés à la cognition. Ces résultats surprenants, non encouragés par notre hypothèse initiale, incitent à répliquer ces analyses dans d'autres échantillons, dans un contexte plus actuel. Nous espérons que cet important travail pour lequel nous avons misé sur la précision et la prudence, sera à l'origine de nombreux autres travaux de recherche sur cette thématique qui, comme pour tous les résultats dont l'exposition touche à l'alimentation, doivent être intégrés dans une vision plus large de la santé où l'interaction de l'environnement en général est à prendre en considération.

# RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Prince M, Jackson MJ, Ferri DCP, Sousa R, Albanese DE, Ribeiro MWS, et al. World Alzheimer Report 2009. :96.
2. United Nations Department of Economic and Social Affairs, Population Division. World Population Ageing 2020 Highlights : living arrangements of older persons. :47.
3. Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report 2019: Attitudes to dementia. London: Alzheimer's Disease International; 2019.
4. American Psychiatric Association Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth edition - Text Revision (DSM-IV-TR) Washington, DC: APA ; 2000.
5. Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report 2018: The state of the art of dementia research: New frontiers. Alzheimer's Disease. London: Alzheimer's Disease International; 2018.
6. Cummings J, Aisen P, Apostolova LG, Atri A, Salloway S, Weiner M. Aducanumab: Appropriate Use Recommendations. *J Prev Alzheimers Dis*. 2021 Oct 1;8(4):398–410.
7. Barberger-Gateau P, Letenneur L, Deschamps V, Peres K, Dartigues J-F, Renaud S. Fish, meat, and risk of dementia: Cohort study. *BMJ (Clinical research ed)*. 2002 Nov 1;325:932–3.
8. 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 Nov 13;69(20):1921–30.
9. Cederholm T. Fish consumption and omega-3 fatty acid supplementation for prevention or treatment of cognitive decline, dementia or Alzheimer's disease in older adults - any news? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2017 Mar;20(2):104–9.
10. Zielińska MA, Białecka A, Pietruszka B, Hamułka J. Vegetables and fruit, as a source of bioactive substances, and impact on memory and cognitive function of elderly. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2017 Apr 12;71(0):267–80.
11. Scarmeas N, Anastasiou CA, Yannakoulia M. Nutrition and prevention of cognitive impairment. *The Lancet Neurology* [Internet]. 2018 Sep [cited 2018 Oct 11]; Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1474442218303387>
12. Trichopoulou A, Kouris-Blazos A, Wahlqvist ML, Gnardellis C, Lagiou P, Polychronopoulos E, et al. Diet and overall survival in elderly people. *BMJ*. 1995 Dec 2;311(7018):1457–60.
13. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean Diet and Survival in a Greek Population. *New England Journal of Medicine*. 2003 Jun 26;348(26):2599–608.
14. 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 Sep;11(9):1007–14.

15. Morris MC, Tangney CC, Wang Y, Sacks FM, Barnes LL, Bennett DA, et al. MIND diet slows cognitive decline with aging. *Alzheimers Dement*. 2015 Sep;11(9):1015–22.
16. Barberger-Gateau P. Nutrition and brain aging: how can we move ahead? *Eur J Clin Nutr*. 2014 Nov;68(11):1245–9.
17. Morris MC. Nutrition and risk of dementia: overview and methodological issues. *Ann N Y Acad Sci*. 2016;1367(1):31–7.
18. 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 Nov;13(11):1207–16.
19. Morris MC, Tangney CC. Dietary fat composition and dementia risk. *Neurobiology of Aging*. 2014 Sep 1;35:S59–64.
20. Solfrizzi V, Custodero C, Lozupone M, Imbimbo BP, Valiani V, Agosti P, et al. Relationships of Dietary Patterns, Foods, and Micro- and Macronutrients with Alzheimer's Disease and Late-Life Cognitive Disorders: A Systematic Review. *J Alzheimers Dis*. 2017;59(3):815–49.
21. Kliem KE, Givens DI. Dairy Products in the Food Chain: Their Impact on Health. *Annual Review of Food Science and Technology*. 2011;2(1):21–36.
22. Ralston RA, Lee JH, Truby H, Palermo CE, Walker KZ. A systematic review and meta-analysis of elevated blood pressure and consumption of dairy foods. *Journal of Human Hypertension*. 2012 Jan;26(1):3–13.
23. Talaei M, Pan A, Yuan J-M, Koh W-P. Dairy intake and risk of type 2 diabetes. *Clin Nutr*. 2018 Apr;37(2):712–8.
24. Aune D, Norat T, Romundstad P, Vatten LJ. Dairy products and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies. *Am J Clin Nutr*. 2013 Oct;98(4):1066–83.
25. Hruby A, Ma J, Rogers G, Meigs JB, Jacques PF. Associations of Dairy Intake with Incident Prediabetes or Diabetes in Middle-Aged Adults Vary by Both Dairy Type and Glycemic Status. *J Nutr*. 2017 Sep;147(9):1764–75.
26. Gijbbers L, Ding EL, Malik VS, de Goede J, Geleijnse JM, Soedamah-Muthu SS. Consumption of dairy foods and diabetes incidence: a dose-response meta-analysis of observational studies. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2016 Apr 1;103(4):1111–24.
27. Morio B, Fardet A, Legrand P, Lecerf J-M. Involvement of dietary saturated fats, from all sources or of dairy origin only, in insulin resistance and type 2 diabetes. *Nutr Rev*. 2016 Jan;74(1):33–47.
28. Elwood PC, Pickering JE, Fehily AM. Milk and dairy consumption, diabetes and the metabolic syndrome: the Caerphilly prospective study. *Journal of Epidemiology & Community Health*. 2007 Aug 1;61(8):695–8.
29. Soedamah-Muthu SS, de Goede J. Dairy Consumption and Cardiometabolic Diseases: Systematic Review and Updated Meta-Analyses of Prospective Cohort Studies. *Curr Nutr Rep*. 2018 Dec 1;7(4):171–82.



30. Jakobsen MU, Trolle E, Outzen M, Mejborn H, Grønberg MG, Lyndgaard CB, et al. Intake of dairy products and associations with major atherosclerotic cardiovascular diseases: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Sci Rep.* 2021 Jan 14;11(1):1303.
31. Dehghan M, Mente A, Rangarajan S, Sheridan P, Mohan V, Iqbal R, et al. Association of dairy intake with cardiovascular disease and mortality in 21 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study. *The Lancet.* 2018 Sep;
32. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The Hallmarks of Aging. *Cell.* 2013 Jun 6;153(6):1194–217.
33. Kaye JA. Healthy brain aging. *Arch Neurol.* 2002 Nov;59(11):1721–3.
34. Mattson MP, Arumugam TV. Hallmarks of Brain Aging: Adaptive and Pathological Modification by Metabolic States. *Cell Metab.* 2018 Jun 5;27(6):1176–99.
35. Wyss-Coray T. Ageing, neurodegeneration and brain rejuvenation. *Nature.* 2016 Nov;539(7628):180–6.
36. 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 U S A.* 2004 Jan 6;101(1):284–9.
37. 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 Dec;11(12):1048–56.
38. 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 Dec;11(12):1039–47.
39. 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 May;7(3):263–9.
40. 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 May;7(3):257–62.
41. Scheltens P, Blennow K, Breteler MMB, Strooper B de, Frisoni GB, Salloway S, et al. Alzheimer’s disease. *The Lancet.* 2016 Jul 30;388(10043):505–17.
42. Maladie d’Alzheimer : Enjeux scientifiques, médicaux et sociétaux [Internet]. [cited 2021 Nov 10]. Available from: <https://www.ipubli.inserm.fr/handle/10608/72>
43. 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 Feb;17(2):252–9.
44. Jacqmin-Gadda H, Alperovitch A, Montlahuc C, Commenges D, Leffondre K, Dufouil C, et al. 20-Year prevalence projections for dementia and impact of preventive policy about risk factors. *Eur J Epidemiol.* 2013 Jun;28(6):493–502.

45. Nichols E, Szeoke CEI, Vollset SE, Abbasi N, Abd-Allah F, Abdela J, et al. 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. *The Lancet Neurology*. 2019 Jan 1;18(1):88–106.
46. 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. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2020 Jan 1;73(3):1157–66.
47. 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. *Alz Res Therapy*. 2016 Jul 30;8(1):23.
48. Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, Costafreda SG, Huntley J, Ames D, et al. Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet*. 2017 Dec 16;390(10113):2673–734.
49. 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. *The Lancet*. 2013 Jun 8;381(9882):2016–23.
50. Dodge HH, Buracchio TJ, Fisher GG, Kiyohara Y, Meguro K, Tanizaki Y, et al. Trends in the Prevalence of Dementia in Japan. *International Journal of Alzheimer's Disease*. 2012 Oct 3;2012:e956354.
51. 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 Jun;13(6):327–39.
52. 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 Jul;67(7):1361–9.
53. Satizabal CL, Beiser AS, Chouraki V, Chêne G, Dufouil C, Seshadri S. Incidence of Dementia over Three Decades in the Framingham Heart Study. *New England Journal of Medicine*. 2016 Feb 11;374(6):523–32.
54. 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 Mar;12(3):272–80.
55. 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 Aug 4;95(5):e519–31.
56. Les 10 principales causes de mortalité [Internet]. [cited 2021 Dec 30]. Available from: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
57. 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.
58. Papastavrou E, Kalokerinou A, Papacostas SS, Tsangari H, Sourtzi P. Caring for a relative with dementia: family caregiver burden. *J Adv Nurs*. 2007 Jun;58(5):446–57.
59. Schulz R, Beach SR. Caregiving as a Risk Factor for MortalityThe Caregiver Health Effects Study. *JAMA*. 1999 Dec 15;282(23):2215–9.

60. 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 Apr;19(2):175–95.
61. Global action plan on the public health response to dementia 2017 - 2025 [Internet]. [cited 2021 Dec 30]. Available from: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/global-action-plan-on-the-public-health-response-to-dementia-2017---2025>
62. Plan Alzheimer 2001-2005. Gouvernement.fr.
63. Plan Alzheimer 2004-2007. Gouvernement.fr.
64. Plan Alzheimer 2008-2012. Gouvernement.fr.
65. Le plan maladies neuro-dégénératives 2014-2019. Gouvernement.fr.
66. Ministère des Solidarités et de la Santé. Feuille de route Maladies neuro-dégénératives | 2021-2022 [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2021 [cited 2021 Dec 30]. Available from: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-neurodegeneratives/article/feuille-de-route-maladies-neuro-degeneratives-2021-2022>
67. Ministère des Solidarités et de la Santé. Priorité prévention : rester en bonne santé tout au long de sa vie [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2021 [cited 2021 Dec 30]. Available from: <https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/strategie-nationale-de-sante/priorite-prevention-rester-en-bonne-sante-tout-au-long-de-sa-vie-11031/>
68. Ministère des Solidarités et de la Santé. Agir pour les aidants [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2021 [cited 2021 Dec 30]. Available from: <https://solidarites-sante.gouv.fr/affaires-sociales/autonomie/article/agir-pour-les-aidants>
69. Ministère des Solidarités et de la Santé. Grand âge et autonomie : lancement de la stratégie “Vieillir en bonne santé” [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2021 [cited 2021 Dec 30]. Available from: <https://solidarites-sante.gouv.fr/actualites/presse/communiqués-de-presse/article/grand-age-et-autonomie-lancement-de-la-strategie-vieillir-en-bonne-sante>
70. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5*. Fifth edition. 2013.
71. Petersen RC, Morris JC. Mild cognitive impairment as a clinical entity and treatment target. *Arch Neurol*. 2005 Jul;62(7):1160–3; discussion 1167.
72. Alzheimer’s Disease International. *World Alzheimer Report 2021: Journey through the diagnosis of dementia*. London: Alzheimer’s Disease International; 2021.
73. Beach TG, Monsell SE, Phillips LE, Kukull W. Accuracy of the Clinical Diagnosis of Alzheimer Disease at National Institute on Aging Alzheimer Disease Centers, 2005–2010. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. 2012 Apr 1;71(4):266–73.
74. Zhu X-C, Tan L, Wang H-F, Jiang T, Cao L, Wang C, et al. Rate of early onset Alzheimer’s disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Transl Med*. 2015 Mar;3(3):38.
75. Goate A, Chartier-Harlin MC, Mullan M, Brown J, Crawford F, Fidani L, et al. Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer’s disease. *Nature*. 1991 Feb 21;349(6311):704–6.

76. Rogaev EI, Sherrington R, Rogaeva EA, Levesque G, Ikeda M, Liang Y, et al. Familial Alzheimer's disease in kindreds with missense mutations in a gene on chromosome 1 related to the Alzheimer's disease type 3 gene. *Nature*. 1995 Aug 31;376(6543):775–8.
77. 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 Jul 1;34(7):939–939.
78. Aisen PS, Cummings J, Jack CR, Morris JC, Sperling R, Frölich L, et al. On the path to 2025: understanding the Alzheimer's disease continuum. *Alzheimer's Research & Therapy*. 2017 Aug 9;9(1):60.
79. 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 Jan;9(1):119.
80. 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 Feb;12(2):207–16.
81. 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. *Alzheimer's Dement*. 2011 May;7(3):280–92.
82. Breijyeh Z, Karaman R. Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. *Molecules*. 2020 Jan;25(24):5789.
83. Jagust W. Vulnerable neural systems and the borderland of brain aging and neurodegeneration. *Neuron*. 2013 Jan 23;77(2):219–34.
84. 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. *The Lancet Neurology*. 2014 Jun;13(6):614–29.
85. Bd J, Da B, Pa B, S L, Ja S. Dementia from Alzheimer disease and mixed pathologies in the oldest old. *JAMA [Internet]*. 2012 Feb 5 [cited 2022 Jan 4];307(17). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22550192/>
86. Mm C, Dj B, Ch K. A population-based clinicopathological study in the oldest-old: the 90+ study. *Current Alzheimer research [Internet]*. 2012 Jul [cited 2022 Jan 4];9(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22471863/>
87. Mawuenyega KG, Sigurdson W, Ovod V, Munsell L, Kasten T, Morris JC, et al. Decreased clearance of CNS beta-amyloid in Alzheimer's disease. *Science*. 2010 Dec 24;330(6012):1774.
88. 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 Mar;19(3):497–510.
89. Braak H, Braak E. Diagnostic Criteria for Neuropathologic Assessment of Alzheimer's Disease. *Neurobiology of Aging*. 1997 Jul 1;18(4, Supplement 1):S85–8.

90. Kg M, W S, V O, L M, T K, Jc M, et al. Decreased clearance of CNS beta-amyloid in Alzheimer's disease. *Science (New York, NY)* [Internet]. 2010 Dec 24 [cited 2022 Jan 4];330(6012). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21148344/>
91. Herrup K. The case for rejecting the amyloid cascade hypothesis. *Nat Neurosci*. 2015 Jun 1;18(6):794–9.
92. 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 Nov;70(11):960–9.
93. Elobeid A, Libard S, Leino M, Popova SN, Alafuzoff I. Altered Proteins in the Aging Brain. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2016 Apr;75(4):316–25.
94. Sweeney MD, Kisler K, Montagne A, Toga AW, Zlokovic BV. The role of brain vasculature in neurodegenerative disorders. *Nat Neurosci*. 2018 Oct;21(10):1318–31.
95. Zlokovic BV. Neurovascular pathways to neurodegeneration in Alzheimer's disease and other disorders. *Nat Rev Neurosci*. 2011 Nov 3;12(12):723–38.
96. Kunkle BW, Grenier-Boley B, Sims R, Bis JC, Damotte V, Naj AC, et al. Genetic meta-analysis of diagnosed Alzheimer's disease identifies new risk loci and implicates A $\beta$ , tau, immunity and lipid processing. *Nat Genet*. 2019 Mar;51(3):414–30.
97. Heneka MT, Carson MJ, El Khoury J, Landreth GE, Brosseron F, Feinstein DL, et al. Neuroinflammation in Alzheimer's Disease. *Lancet Neurol*. 2015 Apr;14(4):388–405.
98. Yin F, Sancheti H, Patil I, Cadenas E. Energy Metabolism and Inflammation in Brain Aging and Alzheimer's Disease. *Free Radic Biol Med*. 2016 Nov;100:108–22.
99. Swerdlow RH. Mitochondria and Mitochondrial Cascades in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2018;62(3):1403–16.
100. Zhao Y, Zhao B. Oxidative Stress and the Pathogenesis of Alzheimer's Disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2013 Jul 25;2013:e316523.
101. Hynd MR, Scott HL, Dodd PR. Glutamate-mediated excitotoxicity and neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Neurochemistry International*. 2004 Oct 1;45(5):583–95.
102. 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 Sep;306(3):821–7.
103. Eriksson PS, Perfilieva E, Björk-Eriksson T, Alborn AM, Nordborg C, Peterson DA, et al. Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat Med*. 1998 Nov;4(11):1313–7.
104. Stern Y, Arenaza-Urquijo EM, Bartrés-Faz D, Belleville S, Cantilon M, Chetelat G, et al. Whitepaper: Defining and investigating cognitive reserve, brain reserve, and brain maintenance. *Alzheimers Dement*. 2020 Sep;16(9):1305–11.
105. 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.

106. 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 Sep;14(9):1171–83.
107. Rentz DM, Weiss BK, Jacobs EG, Cherkerzian S, Klibanski A, Remington A, et al. Sex differences in episodic memory in early midlife: Impact of reproductive aging. *Menopause*. 2017 Apr;24(4):400–8.
108. Giedd JN, Raznahan A, Mills KL, Lenroot RK. Review: magnetic resonance imaging of male/female differences in human adolescent brain anatomy. *Biology of Sex Differences*. 2012 Aug 21;3(1):19.
109. Mielke MM, Milic NM, Weissgerber TL, White WM, Kantarci K, Mosley TH, et al. Impaired Cognition and Brain Atrophy Decades After Hypertensive Pregnancy Disorders. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2016 Feb;9(2 Suppl 1):S70–6.
110. Kantarci K, Lowe VJ, Lesnick TG, Tosakulwong N, Bailey KR, Fields JA, et al. Early Postmenopausal Transdermal 17 $\beta$ -Estradiol Therapy and Amyloid- $\beta$  Deposition. *J Alzheimers Dis*. 2016 May 7;53(2):547–56.
111. Mahley RW, Rall SC. Apolipoprotein E: far more than a lipid transport protein. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2000;1:507–37.
112. 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 Oct 22;278(16):1349–56.
113. 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 Aug 13;261(5123):921–3.
114. Verghese PB, Castellano JM, Holtzman DM. Roles of Apolipoprotein E in Alzheimer's Disease and Other Neurological Disorders. *Lancet Neurol*. 2011 Mar;10(3):241–52.
115. Liu C-C, Kanekiyo T, Xu H, Bu G. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms, and therapy. *Nat Rev Neurol*. 2013 Feb;9(2):106–18.
116. 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 Sep;53(9):1276–82.
117. 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. *The Lancet*. 2020 Aug;396(10248):413–46.
118. 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 Jun 4;7(6):e38268.
119. 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 Feb 5;116(6):2021–6.

120. Fratiglioni L, Paillard-Borg S, Winblad B. An active and socially integrated lifestyle in late life might protect against dementia. *Lancet Neurol.* 2004 Jun;3(6):343–53.
121. Kuiper JS, Zuidersma M, Oude Voshaar RC, Zuidema SU, van den Heuvel ER, Stolk RP, et al. Social relationships and risk of dementia: A systematic review and meta-analysis of longitudinal cohort studies. *Ageing Research Reviews.* 2015 Jul;22:39–57.
122. Evans IEM, Martyr A, Collins R, Brayne C, Clare L. Social Isolation and Cognitive Function in Later Life: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Alzheimer's Disease.* 2019 Jan 1;70(s1):S119–44.
123. Marioni RE, Proust-Lima C, Amieva H, Brayne C, Matthews FE, Dartigues J-F, et al. Social activity, cognitive decline and dementia risk: a 20-year prospective cohort study. *BMC Public Health.* 2015 Oct 24;15(1):1089.
124. Lampit A, Hallock H, Valenzuela M. Computerized Cognitive Training in Cognitively Healthy Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Effect Modifiers. *PLOS Medicine.* 2014 Nov 18;11(11):e1001756.
125. 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(4):757–66.
126. Diniz BS, Butters MA, Albert SM, Dew MA, Reynolds CF. Late-life depression and risk of vascular dementia and Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of community-based cohort studies. *Br J Psychiatry.* 2013 May;202(5):329–35.
127. Byers AL, Yaffe K. Depression and Risk of Developing Dementia. *Nat Rev Neurol.* 2011 May 3;7(6):323–31.
128. Haute Autorité de Santé. Prévention et dépistage du diabète de type 2 et des maladies liées au diabète. 2014 Oct;
129. 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 Feb;39(2):300–7.
130. Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, Brayne C, Scheltens P. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *The Lancet Neurology.* 2006 Jan;5(1):64–74.
131. 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 Apr 1;82(13):1132–41.
132. Yang Y, Song W. Molecular links between Alzheimer's disease and diabetes mellitus. *Neuroscience.* 2013 Oct 10;250:140–50.
133. Haute Autorité de Santé. Prise en charge des patients adultes atteints d'hypertension artérielle essentielle. 2007;
134. McGrath ER, Beiser AS, DeCarli C, Plourde KL, Vasan RS, Greenberg SM, et al. Blood pressure from mid- to late life and risk of incident dementia. *Neurology.* 2017 Dec 12;89(24):2447–54.

135. 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. *The Lancet Neurology*. 2019 Oct 1;18(10):942–52.
136. Haute Autorité de Santé. Surpoids et obésité de l'adulte : prise en charge médicale de premier recours. 2012 Dec;
137. 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.
138. Pedditzi E, Peters R, Beckett N. The risk of overweight/obesity in mid-life and late life for the development of dementia: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Age Ageing*. 2016 Jan;45(1):14–21.
139. Fitzpatrick AL, Kuller LH, Lopez OL, Diehr P, O'Meara ES, Longstreth WT Jr, et al. Midlife and Late-Life Obesity and the Risk of Dementia: Cardiovascular Health Study. *Archives of Neurology*. 2009 Mar 1;66(3):336–42.
140. Geda YE, Ragosnig M, Roberts LA, Roberts RO, Pankratz VS, Christianson TJH, et al. Caloric Intake, Aging, and Mild Cognitive Impairment: A Population-Based Study. *J Alzheimers Dis*. 2013 Jan 1;34(2):501–7.
141. Norton S, Matthews FE, Barnes DE, Yaffe K, Brayne C. Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data. *The Lancet Neurology*. 2014 Aug;13(8):788–94.
142. Lee CM, Woodward M, Batty GD, Beiser AS, Bell S, Berr C, et al. Association of anthropometry and weight change with risk of dementia and its major subtypes: A meta-analysis consisting 2.8 million adults with 57 294 cases of dementia. *Obes Rev*. 2020 Apr;21(4):e12989.
143. Cova I, Clerici F, Maggiore L, Pomati S, Cucumo V, Ghiretti R, et al. Body Mass Index Predicts Progression of Mild Cognitive Impairment to Dementia. *DEM*. 2016;41(3–4):172–80.
144. 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 Apr 2;189(4):305–13.
145. 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(2):465–80.
146. Beydoun MA, Beydoun HA, Gamaldo AA, Teel A, Zonderman AB, Wang Y. Epidemiologic studies of modifiable factors associated with cognition and dementia: systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2014 Jun 24;14(1):643.
147. 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 Aug 15;166(4):367–78.
148. Zhong G-C, Wang Y, Zhang Y, Guo J, 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 Mar 12;10:e0118333.



149. Choi D, Choi S, Park SM. Effect of smoking cessation on the risk of dementia: a longitudinal study. *Ann Clin Transl Neurol*. 2018 Oct;5(10):1192–9.
150. Swan GE, Lessov-Schlaggar CN. The Effects of Tobacco Smoke and Nicotine on Cognition and the Brain. *Neuropsychol Rev*. 2007 Sep 27;17(3):259–73.
151. Durazzo TC, Mattsson N, Weiner MW. Smoking and increased Alzheimer’s disease risk: A review of potential mechanisms. *Alzheimers Dement*. 2014 Jun;10(3 0):S122–45.
152. Rehm J, Hasan OSM, Black SE, Shield KD, Schwarzingler M. Alcohol use and dementia: a systematic scoping review. *Alz Res Therapy*. 2019 Jan 5;11(1):1.
153. Ilomaki J, Jokanovic N, Tan ECK, Lonnroos E. Alcohol Consumption, Dementia and Cognitive Decline: An Overview of Systematic Reviews. *Curr Clin Pharmacol*. 2015;10(3):204–12.
154. Xu W, Wang H, Wan Y, Tan C, Li J, Tan L, et al. Alcohol consumption and dementia risk: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *Eur J Epidemiol*. 2017 Jan;32(1):31–42.
155. 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 May 29;90(22):e1979–88.
156. 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 Research International*. 2017 Feb 7;2017:e9016924.
157. Blondell SJ, Hammersley-Mather R, Veerman JL. Does physical activity prevent cognitive decline and dementia?: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *BMC Public Health*. 2014 May 27;14:510.
158. 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(2):825–33.
159. Zhu W, Wadley VG, Howard VJ, Hutto B, Blair SN, Hooker SP. Objectively Measured Physical Activity and Cognitive Function in Older Adults. *Med Sci Sports Exerc*. 2017 Jan;49(1):47–53.
160. 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 Jun 22;357:j2709.
161. Hillman CH, Erickson KI, Kramer AF. Be smart, exercise your heart: exercise effects on brain and cognition. *Nat Rev Neurosci*. 2008 Jan;9(1):58–65.
162. 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: Physical activity and risk of cognitive decline. *Journal of Internal Medicine*. 2011 Jan;269(1):107–17.
163. World Health Organization. Risk reduction of cognitive decline and dementia: WHO guidelines [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2019 [cited 2022 Jan 12]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/312180>

164. Trichopoulos A, Orfanos P, Norat T, Bueno-de-Mesquita B, Ocké MC, Peeters PHM, et al. Modified Mediterranean diet and survival: EPIC-elderly prospective cohort study. *BMJ*. 2005 Apr 30;330(7498):991.
165. Féart C, Samieri C, Allès B, Barberger-Gateau P. Potential benefits of adherence to the Mediterranean diet on cognitive health. *Proc Nutr Soc*. 2013 Feb;72(1):140–52.
166. 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 Nov 1;10(6):1040–65.
167. 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 Nov 17;85(20):1744–51.
168. 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. *Alzheimer’s & Dementia*. 2017;13(2):168–77.
169. 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 Oct;4(4):43–57.
170. 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 Jun;1(1):23–32.
171. 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 Nov 1;221:117132.
172. 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 Apr 17;336(16):1117–24.
173. Sacks FM, Obarzanek E, Windhauser MM, Svetkey LP, Vollmer WM, McCullough M, et al. Rationale and design of the Dietary Approaches to Stop Hypertension trial (DASH). A multicenter controlled-feeding study of dietary patterns to lower blood pressure. *Ann Epidemiol*. 1995 Mar;5(2):108–18.
174. Melo van Lent D, O’Donnell A, Beiser AS, Vasan RS, DeCarli CS, Scarmeas N, et al. Mind Diet Adherence and Cognitive Performance in the Framingham Heart Study. *J Alzheimers Dis*. 2021;82(2):827–39.
175. 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 Dec;28:201–7.
176. 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. *NED*. 2020;54(1):45–57.

177. 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(4):267–73.
178. 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 Apr;266(4):942–52.
179. 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 Apr;15(4):581–9.
180. Akbaraly TN, Singh-Manoux A, Dugravot A, Brunner EJ, Kivimäki M, Sabia S. Association of Midlife Diet With Subsequent Risk for Dementia. *JAMA.* 2019 Mar 12;321(10):957–68.
181. Martínez-Lapiscina EH, Clavero P, Toledo E, Estruch R, Salas-Salvadó J, Julián BS, et al. Mediterranean diet improves cognition: the PREDIMED-NAVARRA randomised trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013 Dec 1;84(12):1318–25.
182. Monteagudo C, Mariscal-Arcas M, Rivas A, Lorenzo-Tovar ML, Tur JA, Olea-Serrano F. Proposal of a Mediterranean Diet Serving Score. *PLoS One [Internet].* 2015 Jun 2 [cited 2019 Sep 12];10(6). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4452755/>
183. Rumawas ME, Dwyer JT, McKeown NM, Meigs JB, Rogers G, Jacques PF. The development of the Mediterranean-style dietary pattern score and its application to the American diet in the Framingham Offspring Cohort. *J Nutr.* 2009 Jun;139(6):1150–6.
184. Samieri C, Grodstein F, Rosner BA, Kang JH, Cook NR, Manson JE, et al. Mediterranean diet and cognitive function in older age: results from the Women’s Health Study. *Epidemiology.* 2013 Jul;24(4):490–9.
185. Martínez-González MA, García-Arellano A, Toledo E, Salas-Salvadó J, Buil-Cosiales P, Corella D, et al. A 14-Item Mediterranean Diet Assessment Tool and Obesity Indexes among High-Risk Subjects: The PREDIMED Trial. *PLoS One [Internet].* 2012 Aug 14 [cited 2019 Sep 12];7(8). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3419206/>
186. PNNS | Manger Bouger [Internet]. [cited 2019 Sep 13]. Available from: <https://www.mangerbouger.fr/PNNS>
187. Haut conseil de la Santé publique. AVIS relatif à la révision des repères alimentaires pour les personnes âgées. 18 mai 2021.
188. Sofi F. The Mediterranean diet revisited: evidence of its effectiveness grows: *Current Opinion in Cardiology.* 2009 Sep;24(5):442–6.
189. RÈGLEMENT (CE) No 1234/2007 DU CONSEIL du 22 octobre 2007 portant organisation commune des marchés dans le secteur agricole et dispositions spécifiques en ce qui concerne certains produits de ce secteur (règlement «OCM unique»).
190. SPECIFICATION TECHNIQUE DE L’ACHAT PUBLIC. LAITS ET PRODUITS LAITIERS. GROUPE D’ETUDE DES MARCHES DE RESTAURATION COLLECTIVE ET DE NUTRITION (GEM RCN). Juillet 2009. Ministère de l’économie de l’industrie et de l’emploi.

191. Matía-Martín P, Torrego-Ellacuría M, Larrad-Sainz A, Fernández-Pérez C, Cuesta-Triana F, Rubio-Herrera MÁ. Effects of Milk and Dairy Products on the Prevention of Osteoporosis and Osteoporotic Fractures in Europeans and Non-Hispanic Whites from North America: A Systematic Review and Updated Meta-Analysis. *Adv Nutr.* 2019 01;10(suppl\_2):S120–43.
192. Hanach NI, McCullough F, Avery A. The Impact of Dairy Protein Intake on Muscle Mass, Muscle Strength, and Physical Performance in Middle-Aged to Older Adults with or without Existing Sarcopenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Nutr.* 2019 Jan 1;10(1):59–69.
193. Mets T. Calcium, vitamin D, and hip fractures. Incidence of falls may have decreased. *BMJ.* 1994 Jul 16;309(6948):193.
194. Walrand S. Les effets musculaires de la vitamine D : application à la perte musculaire liée à l'âge. *Cahiers de Nutrition et de Diététique.* 2014 Dec;49(6):273–8.
195. Camfield DA, Owen L, Scholey AB, Pipingas A, Stough C. Dairy constituents and neurocognitive health in ageing. *British Journal of Nutrition.* 2011 Jul 28;106(2):159–74.
196. Ciqual Table de composition nutritionnelle des aliments [Internet]. [cited 2020 Apr 10]. Available from: <https://ciqual.anses.fr/>
197. 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.
198. Anses. Actualisation des repères du PNNS : élaboration des références nutritionnelles. (saisine 2012-SA-0103). Maisons-Alfort: Anses; 2016 p. 196.
199. 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.
200. Rullier L, Lagarde A, Bouisson J, Bergua V, Barberger-Gateau P. Nutritional status of community-dwelling older people with dementia: associations with individual and family caregivers' characteristics. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2013 Jun;28(6):580–8.
201. Torres MJ, Dorigny B, Kuhn M, Berr C, Barberger-Gateau P, Letenneur L. Nutritional Status in Community-Dwelling Elderly in France in Urban and Rural Areas. *PLOS ONE.* 2014 Aug 18;9(8):e105137.
202. Roque M, Salva A, Vellas B. Malnutrition in community-dwelling adults with dementia (Nutrialz Trial). *J Nutr Health Aging.* 2013 Apr 1;17(4):295–9.
203. Luchsinger JA, Gustafson DR. Adiposity and Alzheimer's Disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2009 Jan;12(1):15–21.
204. Atkinson FS, Foster-Powell K, Brand-Miller JC. International Tables of Glycemic Index and Glycemic Load Values: 2008. *Diabetes Care.* 2008 Dec;31(12):2281–3.
205. Messier C, Tsiakas M, Gagnon M, Desrochers A, Awad N. Effect of age and glucoregulation on cognitive performance. *Neurobiology of Aging.* 2003 Nov 1;24(7):985–1003.

206. Martínez García RM, Jiménez Ortega AI, López Sobaler AM, Ortega RM. [Nutrition strategies that improve cognitive function]. *Nutr Hosp*. 2018 Sep 7;35(Spec No6):16–9.
207. Dye L, Lluch A, Blundell J. Macronutrients and mental performance. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif)*. 2000 Nov 1;16:1021–34.
208. Querfurth HW, LaFerla FM. Alzheimer’s Disease [Internet]. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra0909142>. Massachusetts Medical Society; 2010 [cited 2022 Jan 26]. Available from: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra0909142>
209. 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 Jan;27(1):3–20.
210. Talukdar T, Zamroziewicz MK, Zwillig CE, Barbey AK. Nutrient biomarkers shape individual differences in functional brain connectivity: Evidence from omega-3 PUFAs. *Hum Brain Mapp*. 2018 Dec 16;40(6):1887–97.
211. Zwillig CE, Talukdar T, Zamroziewicz MK, Barbey AK. Nutrient biomarker patterns, cognitive function, and fMRI measures of network efficiency in the aging brain. *NeuroImage*. 2019 Mar;188:239–51.
212. Thomas A, Baillet M, Proust-Lima C, Féart C, Foubert-Samier A, Helmer C, et al. Blood polyunsaturated omega-3 fatty acids, brain atrophy, cognitive decline, and dementia risk. *Alzheimer’s & Dementia*. 2021;17(3):407–16.
213. 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 Oct;13(10):1125–32.
214. Ano Y, Ozawa M, Kutsukake T, Sugiyama S, Uchida K, Yoshida A, et al. Preventive effects of a fermented dairy product against Alzheimer’s disease and identification of a novel oleamide with enhanced microglial phagocytosis and anti-inflammatory activity. *PLoS One*. 2015;10(3):e0118512.
215. Choi I-Y, Lee P, Denney DR, Spaeth K, Nast O, Ptomey L, et al. Dairy intake is associated with brain glutathione concentration in older adults. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2015 Feb 1;101(2):287–93.
216. Morris MC, Evans DA, Bienias JL, Scherr PA, Tangney CC, Hebert LE, et al. Dietary niacin and the risk of incident Alzheimer’s disease and of cognitive decline. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004 Aug;75(8):1093–9.
217. Ano Y, Ayabe T, Kutsukake T, Ohya R, Takaichi Y, Uchida S, et al. Novel lactopeptides in fermented dairy products improve memory function and cognitive decline. *Neurobiol Aging*. 2018 Dec;72:23–31.
218. Velho S, Marques-Vidal P, Baptista F, Camilo ME. Dietary intake adequacy and cognitive function in free-living active elderly: a cross-sectional and short-term prospective study. *Clin Nutr*. 2008 Feb;27(1):77–86.
219. Shatenstein B, Kergoat M-J, Reid I. Poor nutrient intakes during 1-year follow-up with community-dwelling older adults with early-stage Alzheimer dementia compared to cognitively intact matched controls. *J Am Diet Assoc*. 2007 Dec;107(12):2091–9.

220. Obermann KR, Morris JC, Roe CM. Exploration of 100 commonly used drugs and supplements on cognition in older adults. *Alzheimers Dement*. 2013 Nov;9(6):10.1016/j.jalz.2012.12.002.
221. Rossom RC, Espeland MA, Manson JE, Dysken MW, Johnson KC, Lane DS, et al. Calcium and Vitamin D Supplementation and Cognitive Impairment in the Women's Health Initiative. *J Am Geriatr Soc*. 2012 Dec;60(12):2197–205.
222. Ma L-Z, Wang Z-X, Wang Z-T, Hou X-H, Shen X-N, Ou Y-N, et al. Serum Calcium Predicts Cognitive Decline and Clinical Progression of Alzheimer's Disease. *Neurotox Res*. 2021 Jun;39(3):609–17.
223. Schram MT, Trompet S, Kamper AM, De Craen AJM, Hofman A, Euser SM, et al. Serum Calcium and Cognitive Function in Old Age. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2007;55(11):1786–92.
224. Tolppanen A-M, Williams DM, Lawlor DA. The association of serum ionized calcium and vitamin D with adult cognitive performance. *Epidemiology*. 2011 Jan;22(1):113–7.
225. Denke MA, Fox MM, Schulte MC. Short-Term Dietary Calcium Fortification Increases Fecal Saturated Fat Content and Reduces Serum Lipids in Men. *The Journal of Nutrition*. 1993 Jun 1;123(6):1047–53.
226. Blumenthal JA, Babyak MA, Hinderliter A, Watkins LL, Craighead L, Lin P-H, et al. Effects of the DASH diet alone and in combination with exercise and weight loss on blood pressure and cardiovascular biomarkers in men and women with high blood pressure: the ENCORE study. *Arch Intern Med*. 2010 Jan 25;170(2):126–35.
227. Oinonen L, Koskela J, Eräranta A, Tikkaoski A, Kähönen M, Niemelä O, et al. Plasma total calcium concentration is associated with blood pressure and systemic vascular resistance in normotensive and never-treated hypertensive subjects. *Blood Press*. 2020 Jun;29(3):137–48.
228. 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 May 26;13:665114.
229. 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. *New England Journal of Medicine*. 2002 Feb 14;346(7):476–83.
230. Ravaglia G, Forti P, Maioli F, Martelli M, Servadei L, Brunetti N, et al. Homocysteine and folate as risk factors for dementia and Alzheimer disease. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2005 Sep 1;82(3):636–43.
231. Dangour AD, Whitehouse PJ, Rafferty K, Mitchell SA, Smith L, Hawkesworth S, et al. B-vitamins and fatty acids in the prevention and treatment of Alzheimer's disease and dementia: a systematic review. *J Alzheimers Dis*. 2010;22(1):205–24.
232. Kim S, Choi BY, Nam JH, Kim MK, Oh DH, Yang YJ. Cognitive impairment is associated with elevated serum homocysteine levels among older adults. *Eur J Nutr*. 2019 Feb;58(1):399–408.
233. 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 Jan 1;126(1):170–5.

234. Seshadri S, Wolf PA, Beiser AS, Selhub J, Au R, Jacques PF, et al. Association of plasma total homocysteine levels with subclinical brain injury: cerebral volumes, white matter hyperintensity, and silent brain infarcts at volumetric magnetic resonance imaging in the Framingham Offspring Study. *Arch Neurol.* 2008 May;65(5):642–9.
235. 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 Mar;51(3):285–9.
236. Morris MS. Homocysteine and Alzheimer’s disease. *The Lancet Neurology.* 2003 Jul 1;2(7):425–8.
237. Selhub J, Troen A, Rosenberg IH. B vitamins and the aging brain. *Nutr Rev.* 2010 Dec;68 Suppl 2:S112-118.
238. 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(2):781–94.
239. Harman D. Nutritional implications of the free-radical theory of aging. *Journal of the American College of Nutrition.* 1982 Jan 1;1(1):27–34.
240. Feart C, Samieri C, Barberger Gateau P. Diet and Alzheimer’s disease: new evidence from epidemiological studies. In: Ramassamy C, Bastianetto S, editors. *Recent advances on nutrition in the prevention of Alzheimer’s disease.* Trivandrum, India: Research Signpost/Transworld Research Network; 2010. p. 19-40.
241. Joseph J, Cole G, Head E, Ingram D. Nutrition, Brain Aging, and Neurodegeneration. *J Neurosci.* 2009 Oct 14;29(41):12795–801.
242. Lopes da Silva S, Vellas B, Elemans S, Luchsinger J, Kamphuis P, Yaffe K, et al. Plasma nutrient status of patients with Alzheimer’s disease: Systematic review and meta-analysis. *Alzheimer’s & Dementia.* 2014 Jul 1;10(4):485–502.
243. 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 Dec;57(12):1555–61.
244. Thomas A, Proust-Lima C, Baillet M, Helmer C, Delcourt C, Foubert-Samier A, et al. Plasma carotenoids and medial temporal lobe atrophy in older adults. *Clin Nutr.* 2021 Apr;40(4):2460–3.
245. Cho KS, Shin M, Kim S, Lee SB. Recent Advances in Studies on the Therapeutic Potential of Dietary Carotenoids in Neurodegenerative Diseases. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* 2018 Apr 16;2018:e4120458.
246. 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 Jan 23;355(6358):359–61.
247. Chambon P. A decade of molecular biology of retinoic acid receptors. *FASEB J.* 1996 Jul;10(9):940–54.

248. Kenn C, Gibb E. The Role of Zinc in Senile Dementia. *The British Journal of Psychiatry*. 1986 Aug;149(2):221–3.
249. Maruszak A, Pilarski A, Murphy T, Branch N, Thuret S. Hippocampal neurogenesis in Alzheimer’s disease: is there a role for dietary modulation? *J Alzheimers Dis*. 2014;38(1):11–38.
250. Watt NT, Griffiths HH, Hooper NM. Lipid rafts: linking prion protein to zinc transport and amyloid- $\beta$  toxicity in Alzheimer’s disease. *Frontiers in Cell and Developmental Biology* [Internet]. 2014 [cited 2022 Feb 4];2. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fcell.2014.00041>
251. Vitamine D. Etat des lieux établi par le Fonds français pour l’alimentation et la santé. Mars 2016.
252. Arrêté du 11 octobre 2001 relatif à l’emploi de vitamine D dans le lait et les produits laitiers frais (yaourts et laits fermentés, fromages frais) de consommation courante.
253. Souberbielle J-C. Actualités sur la vitamine D. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*. 2013 Apr 1;48(2):63–74.
254. 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 Sep 2;83(10):920–8.
255. Llewellyn DJ, Lang IA, Langa KM, Muniz-Terrera G, Phillips CL, Cherubini A, et al. Vitamin D and Risk of Cognitive Decline in Elderly Persons. *Archives of Internal Medicine*. 2010 Jul 12;170(13):1135–41.
256. Toffanello ED, Coin A, Perissinotto E, Zambon S, Sarti S, Veronese N, et al. Vitamin D deficiency predicts cognitive decline in older men and women: The Pro.V.A. Study. *Neurology*. 2014 Dec 9;83(24):2292–8.
257. Buell JS, Dawson-Hughes B. Vitamin D and Neurocognitive Dysfunction: Preventing “D”ecline? *Mol Aspects Med*. 2008 Dec;29(6):415–22.
258. Kim KY, Yun J-M. Association between diets and mild cognitive impairment in adults aged 50 years or older. *Nutrition Research and Practice*. 2018;12(5):415–25.
259. 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 Nov;12(3):189–98.
260. Petruski-Ivleva N, Kucharska-Newton A, Palta P, Couper D, Meyer K, Graff M, et al. Milk Intake at Midlife and Cognitive Decline over 20 Years. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Nutrients*. 2017 Oct 17;9(10).
261. Knopman DS, Ryberg S. A Verbal Memory Test With High Predictive Accuracy for Dementia of the Alzheimer Type. *Archives of Neurology*. 1989 Feb 1;46(2):141–5.
262. Wechsler D. WAIS-R: manual : Wechsler adult intelligence scale--revised. New York, NY: Harcourt Brace Jovanovich [for] Psychological Corp.; 1981.
263. Benton AL, Eslinger PJ, Damasio AR. Normative observations on neuropsychological test performances in old age. *J Clin Neuropsychol*. 1981 May;3(1):33–42.



264. Kesse-Guyot E, Assmann KE, Andreeva VA, Ferry M, Hercberg S, Galan P, et al. Consumption of dairy products and cognitive functioning: Findings from the SU.VI.MAX 2 study. *J Nutr Health Aging*. 2016 Feb 1;20(2):128–37.
265. Shunk AW, Davis AS, Dean RS. TEST REVIEW: Dean C. Delis, Edith Kaplan & Joel H. Kramer, Delis Kaplan Executive Function System (D-KEFS), The Psychological Corporation, San Antonio, TX, 2001. \$415.00 (complete kit). *Applied Neuropsychology*. 2006 Dec 1;13(4):275–27.
266. Ivanoiu A, Adam S, Van der Linden M, Salmon E, Juillerat A-C, Mulligan R, et al. Memory evaluation with a new cued recall test in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Neurol*. 2005 Jan;252(1):47–55.
267. Kapur N. *Neuropsychological Assessment, Fourth Edition*. *J Neurol*. 2005 Oct 1;252(10):1290–1.
268. Ogata S, Tanaka H, Omura K, Honda C, Hayakawa K, Iwatani Y, et al. Association between intake of dairy products and short-term memory with and without adjustment for genetic and family environmental factors: A twin study. *Clinical Nutrition*. 2016;35(2):507–13.
269. Elwood RW. The Wechsler Memory Scale—Revised: Psychometric characteristics and clinical application. *Neuropsychol Rev*. 1991 Jun 1;2(2):179–201.
270. Otsuka R, Kato Y, Nishita Y, Tange C, Nakamoto M, Tomida M, et al. Cereal Intake Increases and Dairy Products Decrease Risk of Cognitive Decline among Elderly Female Japanese. *J Prev Alzheimers Dis*. 2014;1(3):160–7.
271. Broadbent DE, Cooper PF, FitzGerald P, Parkes KR. The Cognitive Failures Questionnaire (CFQ) and its correlates. *British Journal of Clinical Psychology*. 1982;21(1):1–16.
272. Gilewski MJ, Zelinski EM, Schaie KW. The Memory Functioning Questionnaire for assessment of memory complaints in adulthood and old age. *Psychol Aging*. 1990 Dec;5(4):482–90.
273. Vercambre M-N, Boutron-Ruault M-C, Ritchie K, Clavel-Chapelon F, Berr C. Long-term association of food and nutrient intakes with cognitive and functional decline: a 13-year follow-up study of elderly French women. *Br J Nutr*. 2009 Aug;102(3):419–27.
274. Ritchie K, Fuhrer R. A comparative study of the performance of screening tests for senile dementia using receiver operating characteristics analysis. *J Clin Epidemiol*. 1992 Jun;45(6):627–37.
275. Tomata Y, Sugiyama K, Kaiho Y, Honkura K, Watanabe T, Zhang S, et al. Dietary Patterns and Incident Dementia in Elderly Japanese: The Ohsaki Cohort 2006 Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2016;71(10):1322–8.
276. Pilleron S, Desport J-C, Jésus P, Mbelesso P, Ndamba-Bandzouzi B, Dartigues J-F, et al. Diet, Alcohol Consumption and Cognitive Disorders in Central Africa: A Study from the EPIDEMCA Program. *J Nutr Health Aging*. 2015 Jun;19(6):657–67.
277. Grober E, Buschke H. Genuine memory deficits in dementia. *Developmental Neuropsychology*. 1987 Jan 1;3(1):13–36.
278. Isaacs B, Kennie AT. The Set test as an aid to the detection of dementia in old people. *Br J Psychiatry*. 1973 Oct;123(575):467–70.

279. Zazzo R. Test des deux barrages. *Actualités Pédagogiques et Psychologiques*. Neuchâtel, Delachaux & Niestlé 1974;7.
280. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-4*. Fourth edition. 1994.
281. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med*. 2004 Sep;256(3):183–94.
282. Ozawa M, Ohara T, Ninomiya T, Hata J, Yoshida D, Mukai N, et al. Milk and dairy consumption and risk of dementia in an elderly Japanese population: the Hisayama Study. *J Am Geriatr Soc*. 2014 Jul;62(7):1224–30.
283. Pelletier A, Barul C, Féart C, Helmer C, Bernard C, Periot O, et al. Mediterranean diet and preserved brain structural connectivity in older subjects. *Alzheimer's & Dementia*. 2015;11(9):1023–31.
284. 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. *Experimental Gerontology*. 2013 Dec 1;48(12):1443–8.
285. Crichton GE, Murphy KJ, Bryan J. Dairy intake and cognitive health in middle-aged South Australians. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2010;19(2):161–71.
286. Dehghan M, Mente A, Rangarajan S, Sheridan P, Mohan V, Iqbal R, et al. Association of dairy intake with cardiovascular disease and mortality in 21 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study. *The Lancet* [Internet]. 2018 Sep 11 [cited 2018 Oct 11];0(0). Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(18\)31812-9/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(18)31812-9/abstract)
287. Jakobsen MU, Trolle E, Outzen M, Mejbørn H, Grønberg MG, Lyndgaard CB, et al. Intake of dairy products and associations with major atherosclerotic cardiovascular diseases: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Scientific Reports* [Internet]. 2021 001 [cited 2022 Feb 7]; Available from: <https://www.meta.org/papers/intake-of-dairy-products-and-associations-with/33446728>
288. 3C Study Group. Vascular Factors and Risk of Dementia: Design of the Three-City Study and Baseline Characteristics of the Study Population. *NED*. 2003;22(6):316–25.
289. Buuren S van. Flexible Imputation of Missing Data. Second Edition [Internet]. Stef van Buuren. 2018 [cited 2021 Feb 2]. Available from: [https://stefvanbuuren.name/publication/2018-01-01\\_vanbuuren2018/](https://stefvanbuuren.name/publication/2018-01-01_vanbuuren2018/)
290. 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. *British Journal of Nutrition* [Internet]. 2007 Nov [cited 2018 Oct 11];98(05). Available from: [http://www.journals.cambridge.org/abstract\\_S0007114507756520](http://www.journals.cambridge.org/abstract_S0007114507756520)
291. SU.VI.MAX. Portions Alimentaires. Manuel Photos Pour L'estimation des Quantités. Paris: Diffusion Economica.; 2000.
292. Hercberg S, Preziosi P, Briançon S, Galan P, Triol I, Malvy D, et al. A primary prevention trial using nutritional doses of antioxidant vitamins and minerals in cardiovascular diseases and

- cancers in a general population: the SU.VI.MAX study--design, methods, and participant characteristics. *SUPPLEMENTATION EN VITAMINES ET MINÉRAUX ANTIOXYDANTS. CONTROL CLIN TRIALS*. 1998 Aug;19(4):336–51.
293. Souci SW, Fachmann W, Kraut H, Souci SW. *La composition des aliments. Tableaux des valeurs nutritives*. 6e éd. Stuttgart: Medpharm scientific publishers; 2000. 1182 p.
294. Favier J-C, Ireland-Ripert J, Toque C, Feinberg M. *Répertoire Général des Aliments : Table de Composition*, 2nd edn. INRA. Paris: Technique & Documentation; 1995. 927 p.
295. Renaud S, Godsey F, Ortchanian E, Baudier F. *Table de Composition des Aliments*. Courbevoie, France: ASTRA- CALVE; 1979.
296. Willett W, Stampfer M, Chu N-F, Spiegelman D, Holmes M, Rimm E. Assessment of Questionnaire Validity for Measuring Total Fat Intake using Plasma Lipid Levels as Criteria. *American Journal of Epidemiology*. 2001 Dec 15;154(12):1107–12.
297. Arab L. Biomarkers of fat and fatty acid intake. *J Nutr*. 2003 Mar;133 Suppl 3(3):925S-932S.
298. 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 Sep;47(5):348–80.
299. Abdullah MMH, Cyr A, Lépine M-C, Labonté M-È, Couture P, Jones PJH, et al. Recommended dairy product intake modulates circulating fatty acid profile in healthy adults: a multi-centre cross-over study. *Br J Nutr*. 2015 Feb 14;113(3):435–44.
300. Brevik A, Veierød MB, Drevon CA, Andersen LF. Evaluation of the odd fatty acids 15:0 and 17:0 in serum and adipose tissue as markers of intake of milk and dairy fat. *Eur J Clin Nutr*. 2005 Dec;59(12):1417–22.
301. Benton AL. *Manuel du test de rétention visuelle: applications cliniques et expérimentales*. Paris: Editions du Centre de psychologie appliquée; 1953.
302. DESTRIEUX C, FISCHL B, DALE A, HALGREN E. Automatic parcellation of human cortical gyri and sulci using standard anatomical nomenclature. *Neuroimage*. 2010 Oct 15;53(1):1–15.
303. 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*. 2005 May 10;64(9):1531–8.
304. Cederholm T, Jensen GL, Correia MITD, Gonzalez MC, Fukushima R, Higashiguchi T, et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition – A consensus report from the global clinical nutrition community. *Clinical Nutrition*. 2019 Feb;38(1):1–9.
305. Heiat A, Vaccarino V, Krumholz HM. An evidence-based assessment of federal guidelines for overweight and obesity as they apply to elderly persons. *Arch Intern Med*. 2001 May 14;161(9):1194–203.
306. Cox DR. *Regression Models and Life-Tables*. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological)*. 1972 Jan;34(2):187–202.

307. 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(1):289–300.
308. 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. *Psychiatric Psychobiol*. 1989;4:163-166.
309. Rosow I, Breslau N. A Guttman health scale for the aged. *J Gerontol*. 1966 Oct;21(4):556–9.
310. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist*. 1969;9(3):179–86.
311. Katz S, Downs TD, Cash HR, Grotz RC. Progress in development of the index of ADL. *Gerontologist*. 1970;10(1):20–30.
312. Elwood PC, Pickering JE, Givens DI, Gallacher JE. The consumption of milk and dairy foods and the incidence of vascular disease and diabetes: an overview of the evidence. *Lipids*. 2010 Oct;45(10):925–39.
313. Drouin-Chartier J-P, Brassard D, Tessier-Grenier M, Côté JA, Labonté M-È, Desroches S, et al. Systematic Review of the Association between Dairy Product Consumption and Risk of Cardiovascular-Related Clinical Outcomes. *Adv Nutr*. 2016;7(6):1026–40.
314. Anne Fernandez M, Picard-Deland É, Daniel N, Marette A. Yaourt et santé : revue des données récentes. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*. 2017 Dec 1;52:S48–57.
315. Yoshida D, Ohara T, Hata J, Shibata M, Hirakawa Y, Honda T, et al. Dairy consumption and risk of functional disability in an elderly Japanese population: the Hisayama Study. *Am J Clin Nutr*. 2019 Jun 1;109(6):1664–71.
316. Bonjour J-P-H, Chevalley T, Ferrari S, Rizzoli R. Lait et santé osseuse : rôle essentiel du calcium et des protéines. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*. 2005 Sep;40, Supplement 1:12–9.
317. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age and Ageing*. 2010 Jul 1;39(4):412–23.
318. Inoue T, Maeda K, Nagano A, Shimizu A, Ueshima J, Murotani K, et al. Related Factors and Clinical Outcomes of Osteosarcopenia: A Narrative Review. *Nutrients*. 2021 Jan 20;13(2):291.
319. Talaei M, Feng L, Yuan J-M, Pan A, Koh W-P. Dairy, soy, and calcium consumption and risk of cognitive impairment: the Singapore Chinese Health Study. *Eur J Nutr*. 2020 Jun 1;59(4):1541–52.
320. Li Y, Li S, Wang W, Zhang D. Association between Dietary Protein Intake and Cognitive Function in Adults Aged 60 Years and Older. *J Nutr Health Aging*. 2020;24(2):223–9.
321. de Goeij LC, van de Rest O, Feskens EJM, de Groot LCPGM, Brouwer-Brolsma EM. Associations between the Intake of Different Types of Dairy and Cognitive Performance in Dutch Older Adults: The B-PROOF Study. *Nutrients*. 2020 Feb 13;12(2).

322. Ballarini T, Lent DM van, Brunner J, Schröder A, Wolfsgruber S, Altenstein S, et al. Mediterranean Diet, Alzheimer Disease Biomarkers, and Brain Atrophy in Old Age. *Neurology*. 2021 Jun 15;96(24):e2920–32.
323. Centers for Disease C, and Prevention National Health and Nutrition Examination. Survey 2011-2012.
324. Feng L, Chong MS, Lim WS, Ng TP. The Modified Mini-Mental State Examination test: normative data for Singapore Chinese older adults and its performance in detecting early cognitive impairment. *Singapore Med J*. 2012 Jul;53(7):458–62.
325. Hill AB. THE ENVIRONMENT AND DISEASE: ASSOCIATION OR CAUSATION? *Proc R Soc Med*. 1965 May;58:295–300.
326. Vlachos GS, Scarmeas N. Dietary interventions in mild cognitive impairment and dementia. *Dialogues Clin Neurosci*. 2019 Mar;21(1):69–82.
327. Charby J, Hébel P, Vaudaine S. Les produits laitiers en France : évolution du marché et place dans la diète. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*. 2017 Dec 1;52:S25–34.
328. Avis de l'ANSES, rapport d'expertise. Étude individuelle nationale des consommations alimentaires 3 (INCA 3) [Internet]. 2017 [cited 2020 Jan 17]. Available from: <https://www.anses.fr/en/system/files/NUT2014SA0234Ra.pdf>
329. Szilagyi A. Adaptation to Lactose in Lactase Non Persistent People: Effects on Intolerance and the Relationship between Dairy Food Consumption and Evaluation of Diseases. *Nutrients*. 2015 Aug 13;7(8):6751–79.
330. Aslam H, Marx W, Rocks T, Loughman A, Chandrasekaran V, Ruusunen A, et al. The effects of dairy and dairy derivatives on the gut microbiota: a systematic literature review. *Gut Microbes*. 2020 Nov 9;12(1):1799533.
331. Tishkoff SA, Reed FA, Ranciaro A, Voight BF, Babbitt CC, Silverman JS, et al. Convergent adaptation of human lactase persistence in Africa and Europe. *Nat Genet*. 2007 Jan;39(1):31–40.
332. Petruski-Ivleva N, Kucharska-Newton A, Palta P, Couper D, Meyer K, Graff M, et al. Milk Intake at Midlife and Cognitive Decline over 20 Years. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Nutrients*. 2017 Oct 17;9(10).
333. Itan Y, Jones BL, Ingram CJ, Swallow DM, Thomas MG. A worldwide correlation of lactase persistence phenotype and genotypes. *BMC Evol Biol*. 2010 Feb 9;10:36.
334. Gerbault P, Liebert A, Itan Y, Powell A, Currat M, Burger J, et al. Evolution of lactase persistence: an example of human niche construction. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2011 Mar 27;366(1566):863–77.
335. De la Fuente M. The Role of the Microbiota-Gut-Brain Axis in the Health and Illness Condition: A Focus on Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2021;81(4):1345–60.
336. Kopp-Hoolihan L. Prophylactic and Therapeutic Uses of Probiotics: A review. *Journal of the American Dietetic Association*. 2001 Feb 1;101(2):229–41.

337. Isolauri E, Sütas Y, Kankaanpää P, Arvilommi H, Salminen S. Probiotics: effects on immunity. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2001 Feb 1;73(2):444s–50s.
338. Stern Y. Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*. 2012 Nov;11(11):1006–12.
339. Herlenius E, Lagercrantz H. Development of neurotransmitter systems during critical periods. *Exp Neurol*. 2004 Nov;190 Suppl 1:S8-21.

# ANNEXES

Annexe 1. Critères diagnostiques de la démence de type Alzheimer du DSM-IV-TR (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition, Text Revision), American Psychiatric Association, 2000 (4).

A. Apparition de déficits cognitifs multiples, comme en témoignent à la fois :

1. une altération de la mémoire (altération de la capacité à apprendre des informations nouvelles ou à se rappeler les informations apprises antérieurement) ;
2. une (ou plusieurs) des perturbations cognitives suivantes :
  - a. aphasie (perturbation du langage)
  - b. apraxie (altération de la capacité à réaliser une activité motrice malgré des fonctions motrices intactes)
  - c. agnosie (impossibilité de reconnaître ou d'identifier des objets malgré des fonctions sensorielles intactes)
  - d. perturbation des fonctions exécutives (faire des projets, organiser, ordonner dans le temps, avoir une pensée abstraite).

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.

C. L'évolution est caractérisée par un début progressif et un déclin cognitif continu.

D. Les déficits cognitifs des critères A1 et A2 ne sont pas dus :

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. à 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 substance.

E. Les déficits ne surviennent pas de façon exclusive au cours de l'évolution d'un syndrome confusionnel.

F. La perturbation n'est pas mieux expliquée par un trouble de l'Axe I (par exemple : trouble dépressif majeur, schizophrénie).

Codification fondée sur la présence ou l'absence d'une perturbation cliniquement significative du comportement :

**Sans perturbation du comportement** : si les troubles cognitifs ne s'accompagnent d'aucune perturbation cliniquement significative du comportement.

**Avec perturbation du comportement** : si les troubles cognitifs s'accompagnent d'une perturbation cliniquement significative (par exemple : errance, agitation) du comportement.

Préciser le sous-type :

**À début précoce** : si le début se situe à 65 ans ou avant.

**À début tardif** : si le début se situe après 65 ans.

Annexe 2. Critères diagnostiques de la démence de type Alzheimer du DSM-V (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition), American Psychiatric Association, 2013 (70).

Issu de <https://cnfs.ca/pathologies/depression/19-pathologies/95-atteintes-neurocognitives-dsm-v>

<p>ATTEINTE NEURO-COGNITIVE <b>MAJEURE</b> (sévère)</p>	<p><b>CRITÈRES DIAGNOSTICS :</b></p> <p>a. Évidence d'un <b>déclin cognitif significatif</b>, en comparaison avec le niveau de performance antérieur, dans un ou plusieurs domaines cognitifs, déclin observé par :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. La personne elle-même, un proche ou un intervenant qui rapporte un déclin cognitif significatif;</li> <li>2. Une performance cognitive nettement déficitaire documentée par des tests neuropsychologiques standardisés ou, à défaut, à l'aide d'outils cliniques quantitatifs reconnus.</li> </ol> <p>b. Les <b>déficits cognitifs interfèrent</b> avec l'accomplissement autonome des <b>activités quotidiennes</b> (besoin d'aide pour les activités requérant les fonctions exécutives);</p> <p>c. Les déficits cognitifs ne sont pas observés dans le contexte d'un délirium;</p> <p>d. Les déficits observés ne sont pas mieux expliqués par une autre atteinte du SNC ou à la santé mentale.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <i>Le diagnostic doit inclure la précision de l'étiologie (Alzheimer, vasculaire, corps de Lewy, etc.), la présence ou non de comportements perturbateurs et le niveau d'atteinte de l'autonomie (légère, modérée ou sévère).</i></li> </ol>
<p>ATTEINTE NEURO-COGNITIVE <b>MINEURE</b> (légère)</p>	<p><b>CRITÈRES DIAGNOSTICS :</b></p> <p>a. Évidence d'un <b>déclin cognitif modeste</b>, en comparaison avec le niveau de performance antérieur, dans un ou plusieurs domaines cognitifs observés par</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. La personne elle-même, un proche ou un intervenant qui rapporte un déclin léger dans certaines fonctions cognitives;</li> <li>2. Une performance cognitive légèrement déficitaire documentée par des tests neuropsychologiques standardisés ou, à défaut, à l'aide d'outils cliniques quantitatifs reconnus.</li> </ol> <p>b. Les déficits cognitifs <b>n'interfèrent pas</b> avec l'accomplissement autonome des <b>activités quotidiennes</b> (les fonctions cognitives même plus complexes sont préservées, mais les activités nécessitent un plus grand effort);</p> <p>c. Les déficits cognitifs ne sont pas observés dans le contexte d'un délirium;</p> <p>d. Les déficits observés ne sont pas mieux expliqués par une autre atteinte du SNC ou à la santé mentale.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <i>Le diagnostic doit inclure la précision de l'étiologie (Alzheimer, vasculaire, corps de Lewy, etc.) et la présence ou non de comportements perturbateurs.</i></li> </ol>



Annexe 3. Critères diagnostiques de la maladie d'Alzheimer, NINCDS-ADRDA (National Institute for the Neurological and Communication Disorders and Stroke - Alzheimer's Disease and Related Diseases Association), McKhann *et al.*, 1984 (77).

1. Critères de maladie d'Alzheimer probable :

- 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 au-delà de 65 ans
- en l'absence de désordres systémiques ou d'une autre maladie cérébrale pouvant rendre compte par eux-mêmes, des déficits mnésiques et cognitifs progressifs

2. Ce diagnostic de maladie d'Alzheimer probable est renforcé par :

- la détérioration progressive des fonctions telles que le langage (aphasie), les habilités motrices (apraxie) et perceptives (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 céphalo-rachidien
  - EEG normal ou siège de perturbations non spécifiques comme la présence d'ondes lentes
  - présence d'atrophie cérébrale d'aggravation progressive

3. Autres caractéristiques cliniques compatibles avec le diagnostic de maladie d'Alzheimer probable après exclusion d'autres causes :

- période de plateaux au cours de l'évolution
- présence de symptômes tels que dépression, insomnie, incontinence, idées délirantes, illusions, hallucinations, réactions de catastrophe, désordres sexuels et perte de poids. Des anomalies neurologiques sont possibles surtout aux stades évolués de la maladie, notamment des signes moteurs tels qu'une hypertonie, des myoclonies ou des troubles de la marche.
- crises comitiales aux stades tardifs
- scanner cérébral normal pour l'âge

4. Signes rendant le diagnostic de maladie d'Alzheimer probable incertain ou improbable :

- début brutal
- déficit neurologique focal tel que hémiparésie, hypoesthésie, déficit du champ visuel, incoordination motrice à un stade précoce
- crises convulsives ou troubles de la marche en tout début de maladie

5. Le diagnostic clinique de la maladie d'Alzheimer 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.

6. Les critères pour le diagnostic de maladie d'Alzheimer certaine sont :

- les critères cliniques de la maladie d'Alzheimer probable ;
- et la preuve histologique apportée par la biopsie ou l'autopsie.

Annexe 4. Potentiels mécanismes cérébraux en jeu dans la stratégie de prévention de la démence, Livingston *et al.*, 2017 (48).

