



HAL
open science

Nutrition et déclin cognitif chez les sujets âgés : place du pharmacien dans la prévention et le dépistage à l'officine

Véronique Beuffre, Caroline Megevand

► To cite this version:

Véronique Beuffre, Caroline Megevand. Nutrition et déclin cognitif chez les sujets âgés : place du pharmacien dans la prévention et le dépistage à l'officine. Sciences pharmaceutiques. 2016. dumas-01674714

HAL Id: dumas-01674714

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01674714>

Submitted on 3 Jan 2018

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.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>
<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES
FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE**

Année : 2016

N°

**NUTRITION ET DECLIN COGNITIF CHEZ LES SUJETS AGES :
PLACE DU PHARMACIEN DANS LA PREVENTION ET LE
DEPISTAGE A L'OFFICINE**

**THÈSE
PRESENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE
DIPLOME D'ÉTAT**

Véronique BEUFFRE
Caroline MEGEVAND

[Données à caractère personnel]

**THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE
GRENOBLE**

Le : 26 janvier 2016

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

Docteur Delphine Aldebert : Maître de conférences des Universités (UFR de pharmacie Grenoble)

Membres :

Docteur Monique Ferry : Gériatre et nutritionniste

Mme Isabelle Hininger-Favier : Maître de conférences des Universités (UFR de pharmacie Grenoble)

Docteur Claire Schutz : Pharmacien titulaire d'officine à Grignon (73)

Docteur Philippe Reyne : Pharmacien titulaire d'officine à Lamastre (07)

La Faculté de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

Doyen de la Faculté : M. le Pr. Christophe RIBUOT

Vice-doyen et Directrice des Etudes : Mme Delphine ALDEBERT

Année 2015-2016

ENSEIGNANTS A L'UFR DE PHARMACIE

STATUT	NOM	PRENOM	DEPARTEMENT*	LABORATOIRE
MCU	ALDEBERT	Delphine	D4	LAPM - UMR CNRS 5163
PU-PH	ALLENET	Benoît	D5	THEMAS TIMC-IMAG UMR CNRS 5525
PU	BAKRI	Aziz	D5	TIMC-IMAG CNRS UMR 5525
MCU	BATANDIER	Cécile	D1	LBFA - INSERM U1055
MCU-PH	BEDOUCHE	Pierrick	D5	THEMAS TIMC-IMAG UMR CNRS 5525
MCU	BELAIDI-CORSAT	Elise	D5	HP2 - INSERM U1042
MAST	BELLET	Béatrice	D5	-
ATER	BOUCHERLE	Benjamin	D2	DPM - UMR 5063 UJF CNRS
PU	BOUMENDJEL	Ahcène	D3	DPM - UMR 5063 UJF CNRS
DCE	BOURDIER	Guillaume	D5	
MCU	BOURGOIN	Sandrine	D1	LAB - CRI INSERM UJF U823
MCU	BRETON	Jean	D1	L.C.I.B. - UMR E3 CEA UJF
MCU	BRIANCON-MARJOLLET	Anne	D5	HP2 - INSERM U1042
MCU	BUDAYOVA SPANO	Monika	D4	IBS - UMR 5075 CEA CNRS UJF
PU	BURMEISTER	Wim	D4	UVHCI - UMI 3265 UJF EMBL CNRS
MCU-PH	BUSSER	Benoît	D1	LAB - CRI INSERM UJF U823
Professeur Emerite	CALOP	Jean	D5	-
MCU	CAVAILLES	Pierre	D1	LAPM - UMR 5163 CNRS UJF
AHU	CHANOINE	Sébastien	D5	THEMAS TIMC-IMAG UMR CNRS 5525
MCU	CHOISNARD	Luc	D2	DPM - UMR 5063 UJF CNRS
AHU	CHOVELON	Benoît	D2	DPM - UMR 5063 UJF CNRS
PU-PH	CORNET	Murielle	D4	THEREX - TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS UJF
PU-PH	DANEL	Vincent	D5	SMUR SAMU

*D1 : Département « Mécanismes Biologiques des Maladies et des Traitements (DMEMT) »
D2 : Département « Bases Physiologiques du Médicament »
D3 : Département « Origine, Obtention et Optimisation des Principes Actifs des Médicaments »
D4 : Département « Bases Immunologiques, Hématologiques et Infectieuses des Maladies et Médicaments associés »
D5 : Département « Médicaments et Produits de Santé »
D6 : Département « Anglais »

Mise à jour le 13 octobre 2015

PU	DECOUT	Jean-Luc	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	DELETRAZ- DELPORTE	Martine	D5	Equipe SIS -EAM 4128 UCB
MCU	DEMEILLIERS	Christine	D1	LBFA - INSERM U1055
PU	DROUET	Christian	D4	AGIM - CNRS 3405
PU	DROUET	Emmanuel	D4	UVHCI - UMI 3265 UJF-EMBL- CNRS
MCU	DURMORT - MEUNIER	Claire	D1	I.B.S – UMR 5075 CEA UJF CNRS
PU-PH	FAURE	Patrice	D1	HP2- INSERM U1042
PRCE	FITE	Andrée	D6	-
AHU	GARNAUD	Cécile	D4	LAPM - UMR CNRS 5163
PRAG	GAUCHARD	Pierre-Alexis	D3	-
MCU-PH	GERMI	Raphaëlle	D4	UVHCI, UMI 3265 UJF-EMBL- CNRS
MCU	GEZE	Annabelle	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	GILLY	Catherine	D3	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
PU	GODIN-RIBUOT	Diane	D5	HP2- INSERM U1042
PRCE	GOUBIER MATHYS	Laurence	D6	-
Professeure Emérite	GRILLOT	Renée	D4	-
MCU	GROSSET	Catherine	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	GUIEU	Valérie	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	HININGER-FAVIER	Isabelle	D1	LBFA - Inserm U1055
MCU	JOYEUX-FAURE	Marie	D5	HP2- INSERM U1042
MCU	KHALEF	Nawel	D5	TIMC-IMAG CNRS UMR 5525
ATER	KOTZKI	Sylvain	D5	HP2- INSERM U1042
MCU	KRIVOBOK	Serge	D3	LCBM, IRTSV CEA
PU	LENORMAND	Jean Luc	D1	THEREX, TIMC-IMAG
DCE	LUNVEN	Laurent	-	
DCE	MARILLIER	Mathieu		
PU	MARTIN	Donald	D1	TIMC-IMAG, UMR 5525 UJF CNRS
MCU	MELO DE LIMA	Christelle	D4	L.E.C.A – UMR CNRS 5553
PU	MOINARD	Christophe		LBFA - Inserm U1055
DCE	MONTEMAGNO	Christopher		
PU-PH	MOSSUZ	Pascal	D4	THEREX - TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
MCU	MOUHAMADOU	Bello	D3	L.E.C.A – UMR CNRS 5553

*D1 : Département « Mécanismes Biologiques des Maladies et des Traitements (DMBMT) »
D2 : Département « Bases Physicochimiques du Médicament »
D3 : Département « Origine, Obtention et Optimisation des Principes Actifs des Médicaments »
D4 : Département « Bases Immunologiques, Hématologiques et Infectieuses des Maladies et Médicaments associés »
D5 : Département « Médicaments et Produits de Santé »
D6 : Département « Anglais »

Mise à jour le 13 octobre 2015

DCE	MOULIN	Sophie		
DCE	NGUYEN	Kim-Anh		
MCU	NICOLLE	Edwige	D3	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	OUKACINE	Farid	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	PERES	Basile	D3	DPM- UJF/CNRS UMR 5063
DCE	PERONNE	Lauralie		
DCE	PETIT	Pascal		
MCU	PEUCHMAUR	Marine	D3	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
PU	PEYRIN	Eric	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	RACHIDI	Walid	D1	L.C.I.B - UMR E3 CEA/UJF
MCU	RAVELET	Corinne	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
PU	RIBUOT	Christophe	D5	HP2- INSERM U1042
PAST	RIEU	Isabelle	D5	-
Professeure Emerite	ROUSSEL	Anne -Marie	D1	-
PU-PH	SEVE	Michel	D1	CR INSERM / UJF U823 Institut Albert Bonniot
MCU	SOUARD	Florence	D3	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
ATER	TAHMASEBI	Faezeh		TIMC-IMAG
MCU	TARBOURIECH	Nicolas	D4	UVHCI, UMR 3265 UJF-EMBL- CNRS
DCE	TODOROV	Zlatomir		
DCE	TRABOULSI	Wael		-
PAST	TROUILLER	Patrice	D5	-
DCE	VACHEZ	Yvan		
MCU	VANHAVERBEKE	Cécile	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
DCE	VERNET	Céline		
DCE	VRAGNIAU	Charles		
PU	WOUESSIDJEW	Denis	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIB : Centre d'Innovation en Biologie

CRI : Centre de Recherche INSERM

CNRS : Centre National de Recherche Scientifique

DCE : Doctorants Contractuels Enseignement

DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire et de Cognition et Ontogénèse »

HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire

IAB : Institut Albert Bonniot,

IBS : Institut de Biologie Structurale

JR : Jean Rogot

LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogénèse des Microorganismes

*D1 : Département « Mécanismes Biologiques des Maladies et des Traitements (DMEMT)»

D2 : Département «Bases Physicochimiques du Médicament»

D3 : Département «Origine, Obtention et Optimisation des Principes Actifs des Médicaments»

D4 : Département «Bases Immunologiques, Hématologiques et Infectieuses des Maladies et Médicaments associés»

D5 : Département «Médicaments et Produits de Santé»

D6 : Département «Anglais»

LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée

Mise à jour le 13 octobre 2015

LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
MCU : Maître de Conférences des Universités
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers
PAST : Professeur Associé à Temps Partiel
PRAG : Professeur Agrégé
PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement
PU : Professeur des Universités
PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation
UMR: Unité Mixte de Recherche
UVHCI: Unit of Virus Host Cell Interactions

*D1 : Département « Mécanismes Biologiques des Maladies et des Traitements (DMEMT) »
D2 : Département « Bases Physicochimiques du Médicament »
D3 : Département « Origine, Obtention et Optimisation des Principes Actifs des Médicaments »
D4 : Département « Bases Immunologiques, Hématologiques et Infectieuses des Maladies et Médicaments associés »
D5 : Département « Médicaments et Produits de Santé »
D6 : Département « Anglais »

Mise à jour le 13 octobre 2015

Remerciements

A notre directrice de thèse, Madame Isabelle Hininger-Favier,

Nous vous remercions de nous avoir fait l'honneur d'accepter de diriger cette thèse.

Merci pour votre écoute, votre disponibilité, votre implication et votre gentillesse.

Nous vous adressons nos plus sincères remerciements et notre profonde reconnaissance.

A notre présidente de thèse, Madame Delphine Aldebert,

Pour nous avoir fait l'honneur de présider cette thèse.

Veillez trouver ici l'expression de nos plus sincères remerciements.

A notre jury,

Nous remercions vivement **Madame le Dr Monique Ferry**, ancien chef de service de gériatrie et éminemment reconnue pour ses travaux sur les relations nutrition et santé chez le sujet âgé, pour ses conseils lors de l'élaboration de notre questionnaire.

Nous sommes très honorées par votre présence dans notre jury.

A Madame Claire Schutz et Monsieur Philippe Reyne

Nous vous remercions de nous avoir fait le privilège d'accepter de juger ce travail en tant que pharmacien d'officine.

Merci pour votre confiance, votre sympathie et vos partages de connaissances.

Un grand merci pour votre présence au sein de ce jury de thèse.

Ce travail est le témoignage de notre reconnaissance et de nos sincères remerciements.

A tous les patients participants à l'étude,

Nous vous remercions d'avoir accepté de consacrer un peu de votre temps à notre questionnaire et de l'intérêt que vous lui avez porté.

Avec toute notre reconnaissance.

A mes parents,

Merci pour votre soutien, votre présence durant toutes ces années.

Merci Maman de tout ton amour, tes petits mots d'encouragements, sans oublier tous tes bons petits plats. C'est grâce à toi que j'en suis arrivée là !

Un immense merci !

A mes frères Régis et Vincent, mes belles-sœurs Céline et Audrey, mon neveu et ma nièce Timéo et Maélia,

Tout simplement merci pour ces moments passés en famille et qui restent à venir.

Je tiens fort à vous.

A mon amour, Alexandre,

Un grand merci pour tout ce que tu m'as apporté mon chéri. Ton soutien a été très précieux durant ces 6 ans.

A Caroline M,

Merci d'avoir accepté de partager ce travail avec moi. Des moments inoubliables à tes côtés ! Nous avons traversé des bons comme des mauvais moments mais notre amitié n'en est que renforcée. Tu es une fille en or, merci ma Caro !!

A Caroline T,

Je me souviens encore de cette rencontre lors de la P1 dans le hall de Boucherle, ce fut le début d'une longue et belle amitié. Que de souvenirs avec toi ma chère binôme. Merci Caro d'avoir été là durant toutes ces années.

A Clémentine,

Ma coloc de 5^{ème} année, que de belles années à tes côtés, ta bonne humeur et ton sourire me manquent déjà ! Merci Clem.

A Fanny,

Que de bons moments passés à tes côtés.

A mes amis d'Ardèche : Marie et Roald, Marie et Yvan, Coralie et Kevin, Christelle, Corentin, Alexia et Odéric,

A nos délires, nos soirées, nos réveillons, nos samedis soirs autour d'un verre et ceux qui sont à venir. Merci de m'avoir supporté et encouragé durant toutes ces années. Vous êtes des amis en or, merci !

A mes amies de lycée, Kathleen, Sandrine et Amélie,

A tous ces rendez-vous annuels au restaurant à parler du bon vieux temps, merci !

A Roseline, Philippe, Adrien, Sophie et Cédric,

Merci pour votre soutien et votre gentillesse.

A mon maître de stage et son équipe, Philippe, Charles, David, Marie-Paule et Amélie,

Merci pour votre accueil, votre gentillesse et vos précieux conseils. Travailler avec vous est un plaisir quotidien !

A la pharmacie Bouit, Christine, Lydie, Mélanie, Frédérique, Vicky et Frédérique,

Merci pour votre confiance, votre rigueur et vos partages de connaissances.

Merci à tous ceux qui, de près comme de loin, m'ont soutenu durant toutes ces années...

A toi Maman adorée, à qui nous dédions ce travail,

Merci, un immense merci pour ton soutien sans relâche Maman chérie, merci du fond du cœur, c'est grâce à toi si je suis là aujourd'hui. Merci d'avoir toujours été à mes côtés pendant toutes ces années malgré la maladie; j'aurais tellement souhaité que tu puisses me voir aujourd'hui encore mais j'ai l'espérance que tu puisses le faire depuis le Ciel.

Pour cette force que tu m'as donné et que tu me donnes encore chaque jour pour continuer ce chemin malgré tout...pour ton courage admirable, jusqu'au bout, que tu m'as transmis. Tu resteras à jamais la plus belle des personnes que j'ai connue. .

Tu as laissé un manque énorme dans ma vie, je t'aime tellement Mamounette...

A toi Papa,

Merci pour la force, les encouragements, l'aide que tu m'as toujours apporté depuis toutes ces années, je ne serais pas là aujourd'hui sans toi. Merci pour ta gentillesse et ton courage inépuisable devant toutes ces épreuves, pour tout ce que tu as fait pour maman et moi.

A Véro,

Tu es une fille extraordinaire ma Véro, mille mercis pour ton aide, ton soutien, ta joie de vivre, ta gentillesse que tu m'as apportés au cours de ces six années, j'ai eu énormément de chance de te connaître. Tu fais partie des personnes qui comptent le plus à mes yeux, je suis ravie de terminer mes études à tes côtés à l'occasion de cette thèse. Je t'adore !

A Clément et Virginie,

Mes deux meilleurs amis, sans qui je ne serais pas ici aujourd'hui. Merci pour le soutien que vous m'avez apporté durant ces six longues années, particulièrement depuis deux ans. Merci pour tous ces moments inoubliables passés ensemble, pour nos fous rires, nos sorties, nos longues discussions et pour tous les moments que nous passerons encore, c'est grâce à vous si j'ai tenu bon !

A mon chéri, Romain,

Merci pour ton soutien, ta patience, ta gentillesse...

A ma Tante Véro,

Merci pour tout ce que tu as fait pour nous et maman, et ce que tu fais encore, je ne pourrais jamais l'oublier...

A Béatrice, Caroline, Cindy, Clémentine, Marie, Nelly,

Vous êtes des copines en or, merci pour vos encouragements, votre gentillesse, tous ces bons moments passés ensemble.

A Claire, mon maître de stage devenue mon employeuse ainsi qu'à son équipe : le trio des Christine, Sansan, Nadine, Marielle,

Un immense merci pour la confiance et l'attention que vous m'avez portées durant ces années, pour votre sympathie, votre aide, votre générosité. Vous êtes de véritables amies à mes yeux, je n'aurais pas pu espérer mieux. Merci !

A la force que tu m'as donnée pour continuer ce chemin...

A la maman de Caroline, elle serait tellement fière de nous aujourd'hui...

Table des matières

INTRODUCTION	19
I- DECLIN COGNITIF	21
1.1) DEFINITIONS	22
1.1.1 <i>Le déclin cognitif</i>	22
1.1.2 <i>Le syndrome démentiel</i>	24
1.1.3 <i>Le syndrome confusionnel</i>	26
1.1.4 <i>La maladie d'Alzheimer</i>	28
1.1.5 <i>La démence vasculaire</i>	31
1.2) DEPISTAGE DES TROUBLES COGNITIFS	38
1.2.1 <i>Les tests : Evaluation cognitive globale</i>	38
1.2.2 <i>Evaluation fonctionnelle</i>	42
1.2.3 <i>Examens paracliniques</i>	43
1.3) LES FACTEURS DE RISQUE DE DECLIN COGNITIF	44
1.3.1 <i>Le syndrome métabolique</i>	44
1.3.2 <i>L'hypertension artérielle</i>	46
1.3.3 <i>Les pathologies cardiovasculaires</i>	47
1.3.4 <i>Le diabète</i>	47
1.3.5 <i>Les dyslipidémies</i>	50
1.3.6 <i>Le stress oxydatif</i>	52
1.3.7 <i>Les médicaments</i>	53
1.3.8 <i>Le niveau d'éducation</i>	55
1.4) PREVENTION ET FACTEURS DE RISQUE MODIFIABLES DE DECLIN COGNITIF	56
1.4.1 <i>L'Exercice physique</i>	56
1.4.2 <i>Les Facteurs nutritionnels</i>	58
1.4.3 <i>L'Allaitement maternel</i>	58
1.4.4 <i>L'Alcool</i>	59
1.4.5 <i>Le Tabac</i>	62
1.4.6 <i>Sommeil et mélatonine</i>	63
1.4.7 <i>Stress psychologique et dépression</i>	69
II- INTERET DE LA NUTRITION DANS LA PREVENTION DU DECLIN COGNITIF	73
2.1) LA NUTRITION	74
2.2) IMPACT DES DEFICITS ET DES CARENCES EN NUTRIMENTS SUR LA COGNITION	75
2.2.1 <i>La vitamine D</i>	75
2.2.2 <i>Les vitamines du groupe B</i>	77
2.2.3 <i>La vitamine E</i>	85
2.2.4 <i>La vitamine C</i>	86
2.2.5 <i>Le zinc</i>	87
2.2.6 <i>Sélénium</i>	89
2.2.7 <i>Le fer</i>	90
2.2.8 <i>Magnésium</i>	91
2.2.9 <i>Les lipides</i>	93
2.2.10 <i>Tryptophane</i>	98
2-3) INTERET DE LA NUTRITION DANS LA PREVENTION DU DECLIN COGNITIF A PARTIR D'UNE SELECTION D'ETUDES DE COHORTE	99
2.3.1 <i>Le Régime méditerranéen et ses vertus cognitives</i>	100
2.3.2 <i>La cohorte CHAP</i>	103
2.3.3 <i>La Rancho Study</i>	106
2.3.4 <i>PAQUID et l'intérêt des polyphénols</i>	108

2.3.5 Etude SUVIMAX 2	123
2.3.6 Les études sur les phytonutriments	127
2.4. NUTRIVIGILANCE	131
2.4.1 Présentation.....	131
2.4.2 Synergie / Interactions entre nutriments	132
III) ETUDE EN OFFICINE.....	137
3-1) PRESENTATION ET ANALYSE DES RESULTATS DE L'ETUDE.....	137
IV) DISCUSSION GENERALE.....	211
4-1) COMPLEMENT ALIMENTAIRE « IDEAL ».....	211
CONCLUSION:	215
ANNEXES	234
RESUME :.....	255

Table des figures

Figure 1 : Prévalence et traitement de la maladie d'Alzheimer en France en 2004. Distribution par tranche d'âge	28
Figure 2 : Mécanismes physiopathologiques entre le diabète et les pathologies du cerveau (Geert Jan Biessels et al, 2006)	48
Figure 3:Le rôle potentiel de l'insuline dans la pathogenèse de la démence	49
Figure 4: Spirale de la dénutrition d'après le Dr Monique Ferry (1993)	74
Figure 5: Synthèse de la vitamine D et cerveau d'après Pascal Millet et coll, 2014	76
Figure 6: Taux d'homocystéine groupe placebo vs groupe traité	84
Figure 7: Score MMSE groupe placebo vs groupe traité	84
Figure 8: Zinc plasmatique chez les patients Alzheimer vs Control	88
Figure 9: Pyramide du régime méditerranéen	101
Figure 10: D'après Annick Alperovitch et al. , représentation graphique de la courbe d'incidence de la démence en fonction de l'âge et par genre : Etude PAQUID – Dix années de suivi	111
Figure 11: Histogramme illustrant la distribution de la consommation en flavonoïdes (en mg/jour) parmi les 1367 sujets inclus dans l'étude.	113
Figure 12: Evolution du score moyen au test du Mini-Mental State Examination en fonction du temps, pendant une période de suivi de dix années, pour les personnes classées selon leur apport journalier moyen en flavonoïdes estimé par un modèle linéaire mixte ; étude PAQUID, France, 1991-2001.	115
Figure 13: Distribution des cas et des témoins en fonction des concentrations plasmatiques en vitamines E, A et en MDA divisées en terciles	119
Figure 14: Incidence de la démence en personne-années en fonction de l'âge des participants selon la consommation de poisson, de crustacés et le niveau d'études - PAQUID	123
Figure 15: Tâche de mémoire : Rappel différé de 3 mots et Test de l'horloge simplifié issus du test CODEX et intégrés au sein de l'épreuve de mémoire officinale	138
Figure 16: Test d'orientation issu du Mini-Mental State Examination dans sa version consensuelle établie par le groupe de recherche et d'évaluation des outils cognitifs	138
Figure 17: Avis de l'ensemble des sujets concernant l'évaluation des fonctions mnésiques par le biais d'un test officinal suggéré par le pharmacien	142
Figure 18: Organigramme permettant la prise de décision dans l'interprétation des résultats du test du CODEX. (nl = normal et anl = anormal)	144
Figure 19: Exploration des résultats obtenus grâce aux données issues du test de l'horloge effectué par 145 participants	149
Figure 20: Distribution des sujets, ayant participé au test de rappel différé, selon le nombre de mots mémorisés après une tâche cognitive intercurrente	151
Figure 21: Analyse des résultats obtenus par les sujets ayant accompli le test du CODEX et risque de démence émanant de ces données	152
Figure 22: Scores réalisés par les 132 sujets s'étant prêtés au test d'orientation spatio-temporelle	154
Figure 23: Répartition de l'ensemble des participants en fonction du sexe	157
Figure 24: Nombre de participants (exprimé en pourcentage) réparti dans chacune des cinq tranches d'âge proposées	158

Figure 25: Pourcentage de participants inclus dans cette étude officinale en fonction du sexe et de l'âge.....	160
Figure 26: Distribution des personnes présentant un important risque de déclin cognitif pathologique selon leur âge respectif parmi la totalité des participants	161
Figure 27: Répartition des individus présentant un risque élevé à très élevé de pathologie démentielle selon l'âge et le sexe.....	162
Figure 28: Courbe d'incidence du risque élevé de déclin cognitif pathologique en fonction de l'âge et par genre pour chacun des participants à l'épreuve de mémoire officinale	163
Figure 29: Répartition des 152 participants, ayant répertorié leur emploi actuel ou passé, selon leur niveau d'éducation et leur profession	165
Figure 30: Représentation graphique du nombre de sujets ayant une probabilité importante de pathologie démentielle selon la profession exercée et en considérant la totalité des enquêtés ayant réalisé l'épreuve de mémoire	167
Figure 31: Opinion de chacun au sujet de la contribution de la nutrition dans la prévention des troubles mnésiques	169
Figure 32: Représentation graphique de la manière dont s'alimentait, à leur domicile, chaque participant de l'étude officinale.....	170
Figure 33: Mise en évidence, suivant l'alimentation quotidienne, du risque important de démence (%) si l'on considère l'ensemble des personnes s'étant prêtées à l'épreuve de mémoire	173
Figure 34: Illustration du nombre de variables spatio-temporelles susceptibles de poser des problèmes de mémoire pour l'ensemble des enquêtés (n=156).....	175
Figure 35: Diagramme illustrant, pour chacun des participants à fort risque de démence, le nombre d'élément(s) spatio-temporel(s) déclaré comme susceptible d'engendrer des difficultés de mémorisation	179
Figure 36: Représentation de la prise éventuelle de traitements à visée cognitive et le type de produits consommé par chacun des enquêtés.....	181
Figure 37: Répartition des personnes ayant une importante probabilité d'atteinte pathologique des fonctions mnésiques, parmi l'ensemble des participants au test de mémoire, en fonction de la consommation de produits à visée cognitive	184
Figure 38: Opinion de chaque participant sur l'intérêt des compléments alimentaires ayant une allégation « stimulation des fonctions cognitives » en cas d'efficacité prouvée.....	187
Figure 39: Représentation de l'existence ou non d'antécédents familiaux de démence chez les participants.....	189
Figure 40: Illustration du niveau d'angoisse ressentie, devant l'hypothèse d'être, un jour, atteint de pathologies démentielles, pour chacun des 45 enquêtés ayant de tels antécédents familiaux	190
Figure 41: Diagramme présentant, pour chacun des sujets ayant des antécédents familiaux de pathologie démentielle et ayant participé à l'épreuve de mémoire, l'existence éventuelle d'un risque élevé de démence (%)	192
Figure 42: Représentation graphique du nombre de sujets présentant un risque personnel important de démence et possédant des antécédents familiaux de pathologie(s) neurodégénérative(s) (%) en fonction du niveau d'angoisse exprimé face à cette crainte	194
Figure 43: Diagramme reflétant, parmi les enquêtés, la consommation de médicaments à but anxiolytique ou hypnotique durant plus de 6 mois	195
Figure 44: Consommation actuelle ou passée de médicaments permettant de diminuer l'anxiété ou pouvant favoriser le sommeil pendant une durée de plus de 6 mois parmi les participants à probabilité élevée de démence (%) (n=35).....	196

Figure 45: Up & Go test	198
Figure 46: Représentation graphique des réponses de l'ensemble des participants à la question évoquant l'existence possible de chute(s) récente(s) ainsi que leur(s) cause(s)	201
Figure 47: Histogramme modélisant le score et le temps réalisés au test « Get up and go » ou « Timed up and go », évaluant la locomotion et l'équilibre, parmi 79 participants.....	202
Figure 48: Histogramme représentant, pour chacun des individus à fort risque de démence, l'existence éventuelle de chute(s) récente(s) ainsi que leur(s) cause(s)	203
Figure 49: Représentation graphique du nombre d'enquêtés à risque élevé à très élevé de démence et ayant effectué le test de marche proposé selon les résultats obtenus lors de la réalisation de celui-ci.....	205

Table des tableaux

Tableau 1 : MOCA test vs MMSE.....	39
Tableau 2 : Risk of dementia attributable to vascular risk factors	45
Tableau 3: Facteurs de risque de déclin cognitif : Données extraites des études sur les dyslipidémies.....	51
Tableau 4: Facteurs de risque modifiables du déclin cognitif : Données extraites des études sur la consommation d'alcool	61
Tableau 5: Facteurs de risque modifiables du déclin cognitif : Données extraites des études sur le sommeil.....	64
Tableau 6: Facteurs de risque modifiables du déclin cognitif : Données extraites des études sur la dépression.....	70
Tableau 7: Facteurs de risque modifiables du déclin cognitif : Données extraites des études sur le stress et la dépression	72
Tableau 8: Nutrition et déclin cognitif : Données extraites des études de supplémentation en oméga-3	96
Tableau 9: Risque relatif ajusté de l'incidence de la maladie d'Alzheimer par quintile de consommation de certains types de graisses alimentaires parmi les 815 personnes après 3.9 ans de suivi, CHAP, 1993-2000.....	103
Tableau 10: Risques relatifs ajustés de la maladie d'Alzheimer par quintile de vitamine E, selon ApoE-4, parmi 815 personnes de 65 ans et plus, avec un suivi médian de 3.9 ans, CHAP, 1993- 2000, les quintiles 3, 4, 5 correspondent aux doses d'alpha tocophérol de 127.4 UI/jour, 101.6 UI/jour, 65 IU/jour respectivement.....	105
Tableau 11: Incidence des démences en fonction de la consommation de poisson et de viande chez les personnes âgées dans le sud-ouest de la France – cohorte PAQUID.....	122
Tableau 12: Données tirées des principales études sur le Ginkgo Biloba	130
Tableau 13: Nutriments dont le métabolisme est modifié au cours du vieillissement	133
Tableau 14: Exemple de médicaments qui modifient le métabolisme de certains éléments nutritifs et leur mécanisme d'action.....	134
Tableau 15: Exemple d'interactions nutritionnelles	134
Tableau 16: Facteurs de risque de démence Etude officinale vs littérature	208
Tableau 17: Facteurs protecteurs contre la démence Etude officinale vs Littérature	210
Tableau 18: Composition du complément alimentaire « idéal » portant l'indication « stimulation des fonctions cognitives »	214
Tableau 19: Compléments alimentaires à visée cognitive dans nos officines ... Erreur ! Signet non défini.	

Abréviations (1)

AAMI: Age-Associated Memory Impairment

ADL: Activities of Daily Living

ADN: Acidedésoxyribonucléique

AGs: Acides gras

ALA: Acide alpha-linolénique

ANC: Apport nutritionnel conseillé

ANAES: Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé

ANSES: Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

APA: Association américaine de Psychiatrie

ATP: Adénosine triphosphate

AVC: Accident vasculaire cérébral

CHAP: Chicago Health and Aging Project

CIM-10: Classification Internationale des Maladies 10^{ème} édition

CODEX: Cognitive Disorders EXamination

DHA: Acide docosahexaénoïque

DT2: Diabète de type 2

DSM: Diagnostic and Statistical Manual

EEG: Electroencéphalogramme

EPA: Acide eicosapentaénoïque

EROs: Espèces réactives de l'oxygène

ERONS: Espèces réactives oxygénées et azotées

GABA: Acide gamma amino-butyrrique

HAS : Haute Autorité de Santé

HR : Hazard Ratio

HTA: Hypertension artérielle

5-HTP: 5-hydroxytryptophane

IADL: Instrumental of Activities of Daily Living

IC: Intervalle de confiance

Abréviations (2)

IMC: Indice de masse corporelle

INSEE: Institut national de la statistique et des études économiques

IRM: Imagerie par résonance magnétique

LCR: Liquide céphalo-rachidien

MA: Maladie d'Alzheimer

MCI: Mild Cognitive Impairment

MDA: MalonDiAldéhyde

MMSE: Mini Mental Score Examination

MMS: Mini Mental State

MOCA: MOntréal Cognitive Assessment

NAD: Nicotinamide adénine di-nucléotide

NADP: Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate

NINCDS-ADRDA: National Institute of Neurological and Communicative Diseases and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association

NMDA: N-Methyl-D-Aspartate

OMS: Organisation Mondiale de la Santé

OR : Odds Ratio

PAQUID: Personnes Agées QUID

PNNS: Programme National Nutrition Santé

RR: Risque relatif

SNC: Système nerveux central

TAU:Tubulin Associated Unit

TEP : Tomographie par émission de positons

INTRODUCTION

Selon l'INSEE, la France fait partie des pays européens avec la plus longue espérance de vie, 78,2 ans pour les hommes et 85,1 ans chez les femmes¹. Cependant, cet allongement de l'espérance de vie n'a d'intérêt que si le vieillissement est réussi, c'est-à-dire que la qualité de vie ainsi que l'autonomie soient conservées le plus longtemps possible. Or, avec l'allongement de l'espérance de vie, les risques de déclin cognitif, de maladie neurodégénérative et de dépendance augmentent. Priorité de santé publique depuis 2008, la maladie d'Alzheimer concernait, en 2014, une personne sur neuf âgée de plus de 65 ans et plus de trois personnes sur neuf de plus de 85 ans. Il n'existe pas, à ce jour, de traitement curatif permettant la guérison. En raison des conséquences personnelles, émotionnelles et de la perte d'autonomie associées, il paraît normal que le risque de déclin cognitif, tant redouté, soit l'une des préoccupations des sujets âgés. Celui-ci étant source d'une grande anxiété pour les personnes présentant des troubles de mémorisation. Les troubles cognitifs, chez les personnes âgées, peuvent avoir deux origines différentes : résulter du processus de sénescence ou résulter d'un processus pathologique. Ces dernières années, plusieurs grandes études de cohorte ont montré l'impact de la nutrition dans le vieillissement cérébral, le déclin cognitif et même dans la MA, faisant de la nutrition un des facteurs modifiables de ces pathologies. Une certitude est que, pour obtenir un fonctionnement optimal du cerveau, comme toutes autres parties de l'organisme, un statut adéquat en nutriments est indispensable. Plusieurs vitamines du groupe B notamment, ont été reconnues par les autorités comme nécessaires au fonctionnement normal du cerveau. Les déficits en ces vitamines, fréquents chez les sujets âgés, en raison d'apports insuffisants, auxquels s'ajoutent des interactions médicamenteuses qui peuvent aggraver ces déficits, peuvent être responsable de troubles cognitifs. Il est important qu'un sujet âgé se plaignant de ces troubles puisse bénéficier d'une évaluation nutritionnelle pour qu'en cas de nécessité, une supplémentation en vitamines ou en oligoéléments, visant à corriger ces déficits, soit proposée. Le pharmacien est un interlocuteur de proximité, très régulièrement en contact avec les personnes âgées qu'il connaît souvent depuis plusieurs années. Il peut être confronté aux confidences et interrogations des patients sur leurs risques et leurs inquiétudes personnels ou concernant leur conjoint. C'est dans ce contexte que nous avons réalisé un questionnaire simple et rapide, qui pourrait être proposé en officine, dans le but de dépister d'éventuels troubles de la mémoire ainsi que des risques de déficits nutritionnels pour une patientèle âgée qui souhaiterait une évaluation. Le but serait de

mettre à la disposition des pharmaciens, un outil facile et rapide d'utilisation pour rassurer celle-ci en cas d'absence de trouble ou au contraire pour pouvoir conseiller à leurs patients de consulter leur médecin dans le cas d'un possible risque. Ce questionnaire a été testé dans une enquête réalisée auprès de 156 sujets âgés volontaires au sein de deux pharmacies rurales.

Dans ce manuscrit nous présenterons, dans un premier temps, les définitions relatives au déclin cognitif et les différents tests actuels de dépistage pouvant permettre, à terme, le diagnostic des troubles de la mémoire. Dans une deuxième partie, nous décrirons les facteurs de risque du déclin cognitif, et plus particulièrement les facteurs de risque modifiables. D'après une étude publiée en 2014, un abaissement de 10% de chaque facteur de risque modifiable par décennie donnerait lieu à une réduction de la prévalence de la MA de 8,3% d'ici 2050². Nous rappellerons le rôle des nutriments contribuant à un fonctionnement normal du cerveau et les risques de déclin cognitif associés en cas de déficits. Enfin, nous présenterons une sélection d'études de cohorte qui ont analysé la relation entre nutrition et déclin cognitif, montrant un rôle déterminant du profil alimentaire à l'âge adulte dans la prévention du déclin cognitif. Nous présenterons, dans la dernière partie de ce travail, notre étude réalisée lors de notre stage de 6^{ème} année, à l'aide d'un questionnaire distribué au comptoir, auprès de cette population vieillissante. Nous conclurons sur le rôle du pharmacien d'officine et sur la composition d'un complément alimentaire « idéal » établie sur la base des connaissances actuelles dans la prévention des troubles cognitifs.

Définition Sujets âgés

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), une personne âgée est une personne de plus de 60 ans. Les sujets âgés peuvent être divisés en trois groupes : Le « young age » qui comprend les personnes âgées de 60 à 75 ans, le « middle age » qui correspond aux personnes de 75 à 85 ans et la dernière classe caractérisant les plus de 85 ans pour le « old age ».

Depuis l'Antiquité et la déesse Mnémosyne, le thème de la mémoire est un des piliers fondamentaux des grandes fonctions psychiques de l'être humain. Parmi les facultés essentielles de l'homme, la capacité à se rappeler et à conserver des sensations, des expériences vécues ou des états de conscience occupe une place prépondérante. Cette capacité est le support de toutes les acquisitions cognitives. La mémoire permet à l'homme d'enregistrer les informations, de les stocker et de les rappeler pour les utiliser. Lorsque dans certaines affections cette fonction est touchée, le sujet peut devenir, de manière plus ou moins rapide, dément³.

Avec le vieillissement de la population, la démence est devenue un véritable problème de santé publique dans les pays développés.

I- Déclin cognitif

La cognition est un terme qui peut être définie, de manière générale, comme tous processus mentaux associés à la pensée. Elle fait référence aux processus par lesquels les choses sont connues, tels que la mémoire, le langage, le raisonnement, l'apprentissage, l'intelligence, la résolution de problèmes, la prise de décision, la perception ou l'attention, la planification, le jugement, l'imagination.

Elle permet de donner un sens aux différentes entrées sensorielles, afin de pouvoir mémoriser des événements et des procédures, faire des généralisations, des analogies et développer les sens de la communication.

Dans le domaine scientifique, la cognition est plus particulièrement utilisée pour désigner l'ensemble des processus mentaux relatifs à la connaissance.

1.1) Définitions

Nous décrirons successivement la notion de déclin cognitif puis le syndrome démentiel de manière générale et le syndrome confusionnel suivis de la MA et des démences vasculaires.

Le dénominateur commun à tous ces termes est l'atteinte des fonctions cognitives.

“ Les fonctions cognitives correspondent aux opérations mentales qui nous permettent de connaître le monde, d'agir sur lui, et d'avoir accès à la connaissance de ces opérations et de nous-même. Elles ne sont pas accessibles à l'examen direct, mais évaluées à travers les comportements, c'est-à-dire les conduites, paroles, gestes et actions que nous effectuons dans nos relations avec le monde extérieur et les autres êtres humains. L'évaluation de ces fonctions explore schématiquement des domaines distincts: mémoire, langage, praxies, fonctions visuo-spatiales, gnosies, fonctions exécutives et fonctions attentionnelles⁴.”

D'après le collège des enseignants de neurologie, les fonctions cognitives (intellectuelles, parfois encore dites « supérieures ») recouvrent ⁵:

- la mémoire
- les fonctions instrumentales
- les fonctions exécutives et l'attention

Les troubles de ces fonctions peuvent toucher autant les fonctions cognitives simples, basiques, tels que l'attention, le langage, la mémoire que les fonctions plus complexes comme les fonctions exécutives, l'intelligence sociale et la motivation. Tous ont un impact significatif au niveau professionnel et social.

Les troubles mnésiques, étant les plus révélateurs, sont le motif de consultation le plus fréquent.

1.1.1 Le déclin cognitif

Dès 1937, Pritchard évoque une altération de la mémoire avant l'apparition d'une démence. En 1962, Kral emploie l'expression « Senescent forget-fulness » pour l'oubli lié à la sénescence afin de pouvoir différencier les plaintes mnésiques physiologiques, l'oubli bénin directement engendré par le vieillissement cérébral de l'oubli malin qui, lui, a pour

origine une pathologie cérébrale. En 1986, le National Institute of Mental Health nomme par le terme AAMI pour Age-Associated Memory Impairment, le concept d'oubli bénin provoqué par le vieillissement cérébral. Ce terme relate la dégradation de la performance mnésique chez un sujet âgé comparativement à un individu d'âge inférieur.

Puis en 1991, Flicker et ses collaborateurs évoque pour la première fois la notion de Mild Cognitive Impairment (MCI) pour déficit cognitif léger. Petersen, un clinicien, en 1997, décrira les critères cliniques de cette pathologie. En 1996, Hänninen découvre que le déclin cognitif peut atteindre plusieurs sphères cognitives.

Pour Petersen et ses collaborateurs, le MCI désigne le stade clinique dans lequel les sujets sont «partiellement symptomatiques» mais ne manifestent pas l'ensemble des symptômes d'un syndrome démentiel. Parfois aussi appelé « déclin cognitif sans démence », ce terme est utilisé pour qualifier des sujets atteints d'une altération modérée mais incontestable de leurs capacités cognitives, ce n'est pas, à ce stade, un état pathologique⁶⁷.

En 2010, toujours d'après Petersen et al, le pourcentage de personnes âgées de plus de 70 ans, touchées par un trouble cognitif léger, s'élevait à 16%. L'ensemble des critères cliniques du déficit cognitif léger regroupent⁸:une plainte mnésique confirmée par l'entourage, un trouble de la mémoire validé par un examen neuropsychologique permettant d'affirmer que les performances mnésiques de l'individu sont moindres que celles d'un individu ayant le même âge mais n'ayant pas de déficit mnésique. Le fonctionnement cognitif est globalement normal, ses capacités sont maintenues, l'individu ne ressent aucune conséquence de ce déficit dans sa vie quotidienne, il reste généralement autonome. Néanmoins, environ un tiers des sujets souffrent de petits troubles atteignant, dans le quotidien, les activités instrumentales complexes. Ce déclin cognitif léger doit être apparu au minimum six mois auparavant et ne doit pas répondre aux différents critères d'un syndrome démentiel. Toutes les causes médicales susceptibles d'être à l'origine du déclin doivent être éliminées comme les maladies cérébrovasculaires, une dépression majeure, des troubles psychiatriques, une cause métabolique ou toxique. Depuis l'année 2003, ces critères ont été élargis à tous les domaines de la cognition et non plus seulement à celui de la mémoire.

La notion de déclin cognitif désigne, elle, une perte acquise de fonctions cognitives avec ou sans retentissement dans la vie quotidienne alors qu'aucun retentissement quotidien n'est présent lors d'un déclin cognitif sans démence.

Lors d'un syndrome démentiel, le trouble mnésique est bien mis en évidence, il s'associe à au moins un autre trouble des fonctions supérieures comme les fonctions exécutives, le langage, la gnose, la praxie et a des conséquences au niveau de la vie quotidienne⁹.

L'âge du sujet, lorsqu'apparaît les premiers signes du déclin cognitif, est très hétérogène. Il existe une grande variabilité interindividuelle.

Bien qu'un vieillissement cognitif soit retrouvé dans le processus physiologique du vieillissement, l'âge n'impacte pas de la même manière, chez tous les individus, sur les capacités intellectuelles. De plus, le vieillissement n'est pas toujours associé à un déclin cognitif, il faut prendre en compte certains facteurs environnementaux ou encore génétiques. Les informations acquises depuis longtemps persistent alors que l'attention diminue, le temps consacré à l'exécution des tâches augmente et l'adaptation aux situations encore jamais rencontrées par le passé devient plus difficile. Il est important de bien distinguer les états associés au vieillissement physiologique du sujet, des états secondaires aux pathologies liées au vieillissement.

1.1.2 Le syndrome démentiel

La démence est classiquement définie comme une perte progressive et globale des facultés mentales d'un individu entravant son autonomie dans la vie quotidienne, altérant ses fonctions intellectuelles basales et désintégrant ses conduites sociales. On observe un affaiblissement psychique profond, global et généralement progressif. Jusqu'à un stade tardif de l'évolution, la vigilance est généralement conservée.

Ce syndrome s'accompagne de troubles du caractère et du comportement ainsi que des troubles de l'humeur avec un lourd retentissement sur la vie du sujet¹⁰.

D'après le collège des enseignants de neurologie, « le syndrome démentiel peut être défini par un affaiblissement ou une perte de plusieurs fonctions intellectuelles (cognitives) entraînant une perte d'autonomie et des troubles comportementaux ».

« Les syndromes démentiels sont dus à des lésions structurales du cerveau (pertes neuronales) d'où leur caractère progressif (toutes les fonctions intellectuelles ne sont pas

perdues simultanément), d'où également leur caractère irréversible. Ils doivent être distingués de la débilité, de l'atteinte d'une seule fonction (trouble isolé de la mémoire et du langage par exemple), de la confusion mentale (qui ne met pas en jeu une altération cérébrale structurelle), des états dépressifs majeurs, des plaintes mnésiques et de l'émoussement des capacités intellectuelles qui n'ont pas de retentissement sur la vie quotidienne ou l'autonomie »¹¹.

L'OMS, dans la Classification Internationale des Maladies 10^{ème} édition (CIM-10), est plus précise, elle fixe une durée minimum à ces manifestations. En effet, elle définit la démence comme une altération progressive de la mémoire et de l'idéation, suffisamment marquée pour handicaper les activités de la vie quotidienne, apparue depuis au moins six mois et associée à un trouble d'au moins une des fonctions cognitives suivantes : langage, calcul, jugement, altération de la pensée abstraite, praxies, gnosies ou modification de la personnalité. Cette définition souligne bien l'importante altération des fonctions intellectuelles de l'individu comparativement à sa situation antérieure et la gêne occasionnée dans les activités quotidiennes.

L'Association Américaine de Psychiatrie (APA, 2000) décrit la démence comme un syndrome insidieux et progressif se caractérisant par des déficits multiples, à la tête desquels figurent nécessairement les troubles de la mémoire qui doivent être accompagnés au moins d'un autre type de déficit (langage, praxie, gnosie ou fonction exécutive). Ces déficits cognitifs doivent constituer un déclin par comparaison aux capacités antérieures et doivent compromettre les activités professionnelles ou sociales de la personne. Enfin, ils ne doivent pas être liés à un delirium ou à une affection psychiatrique.

Du point de vue international, lors de la mise en place des études épidémiologiques sur le syndrome démentiel, ce sont ces deux dernières définitions qui sont les plus employées.

C'est d'ailleurs grâce à elles, qu'en 1987, un outil de consensus qui est le Diagnostic and Statistical Manual (DSM) dans sa version 3, publié par l'APA, a pu être mis en place. Aujourd'hui, il est à sa 5^{ème} révision : le DSM-V.

Dans le DSM-V, la section abordant les troubles cognitifs a été renommée, restructurée et certains critères ont été modifiés. La démence est retrouvée dans la sous-catégorie des troubles neurocognitifs majeurs et une sous-catégorie nommée troubles neurocognitifs légers a été créée pour les troubles neurocognitifs dont l'impact est moins important.

La différence entre un trouble léger et un trouble majeur porterait notamment sur les conséquences sur le fonctionnement autonome de la personne. La difficulté sera de distinguer le vieillissement physiologique du trouble léger. Le chapitre Troubles neurocognitifs du DSM-5 présente donc les diagnostics d'un trouble neurocognitif léger et d'un trouble neurocognitif majeur.

Cet outil est très largement utilisé pour diagnostiquer une démence.

En résumé, on peut caractériser le syndrome démentiel comme un syndrome de détérioration cognitive acquise, chronique et progressive pouvant atteindre l'intellect, la mémoire, le langage, les fonctions visuo-perceptive et visuo-constructive, l'affect et la personnalité.

Les deux causes les plus fréquentes de démence sont la MA et les démences vasculaires.

1.1.3 Le syndrome confusionnel

Très souvent rencontré en médecine, le syndrome confusionnel est une manifestation neurologique aiguë qui est, la plupart du temps, transitoire et réversible. Ses causes sont multiples et peuvent être associées chez un même individu. Les causes les plus fréquentes sont les encéphalopathies métaboliques et toxiques mais bien d'autres peuvent être retrouvées tels que des lésions cérébrales focales, un état d'ivresse aiguë, la consommation de certains médicaments ou produits stupéfiants, une hypoglycémie, une endocrinopathie, un hématome intracrânien, une encéphalopathie carencielle, un accident vasculaire cérébral, une méningo-encéphalite bactérienne, une pneumonie bactérienne, toute fièvre élevée, une septicémie, une tumeur ou un abcès cérébral, une crise convulsive ou encore une cause traumatique ou psychiatrique.

Il se caractérise par une altération modérée de la vigilance entraînant une désorientation globale de l'activité psychique traduisant une souffrance cérébrale aiguë. Cliniquement, le syndrome confusionnel se manifeste par une altération générale des fonctions supérieures, marquée par d'importants troubles de l'attention, de la concentration et des perceptions sensorielles avec des hallucinations ou des illusions. L'individu présente des réponses anormales aux différents stimuli, une incapacité à rester concentrer ou au contraire une trop grande obstination, une ténacité exagérée voire même une obnubilation de la conscience. Une désorientation spatio-temporelle accompagnée de troubles mnésiques ainsi que des

troubles du comportement peuvent aussi se manifester chez un même patient. La cohérence du langage spontané, le raisonnement, le jugement peuvent être altérés.

Les troubles attentionnels perturbent les fonctions intellectuelles qui en dépendent, ce qui, à terme, provoque une désorganisation générale et importante de la pensée cohérente. Si l'on prend en considération le fait que, plus une tâche est complexe plus elle requiert de l'attention, il est aisé de comprendre pourquoi les fonctions exécutives comme le jugement, la planification, le raisonnement sont particulièrement touchés (dans la confusion mentale) comparativement aux autres fonctions cognitives.

L'activité psychomotrice est le plus souvent anormale et peut se manifester par une agitation ou au contraire une apathie. Au cours du nycthémère, les signes cliniques peuvent être très variables.

La fluctuation des troubles est un argument clinique majeur. Fréquemment, le sujet présente une excitation, une agitation nocturne avec une interversion du cycle veille-sommeil. Des signes cliniques, témoignant d'une hyperactivité du système nerveux sympathique, peuvent être constatés.

Tous ces symptômes s'accompagnent d'un sentiment de méfiance et de perplexité anxieuse.

Pour résumé, par opposition au syndrome démentiel, on retrouve, au premier plan, dans un syndrome confusionnel, des troubles de l'attention avec souvent une composante anxieuse. Le mode d'installation est généralement brutal ou rapidement évolutif et l'évolution est, le plus souvent, totalement réversible si l'étiologie a pu être trouvée et traitée contrairement aux sujets atteints de démence. Seule persiste une amnésie sur l'intervalle de temps de l'épisode confusionnel. De plus, dans le cas de la confusion mentale, qui est corrélée à un trouble de la vigilance, les fonctions cognitives sont altérées de façon non spécifique alors que la démence est causée par des lésions structurelles de circuits cérébraux essentiels pour le fonctionnement cognitif. Enfin, la démence, contrairement à la confusion, est une pathologie chronique sans grande fluctuation nycthémerale avec la vigilance conservée.

Cependant, la différence entre confusion et démence peut paraître parfois difficile à entrevoir si l'on prend en considération le fait que, le syndrome confusionnel puisse inaugurer ou agrémenter l'évolution d'un syndrome démentiel. En effet, il peut être le révélateur d'une démence dégénérative.

Bien que chez le sujet âgé, la fréquence de ce syndrome soit élevée, il peut être à l'origine de nombreuses affections non neurologiques.

Le syndrome confusionnel est une urgence autant médicale que diagnostique et thérapeutique si l'on prend en considération le fait qu'une pathologie sous-jacente grave en est souvent la cause et qu'elle est, en elle-même, éventuellement dangereuse pour le patient et son entourage.

1.1.4 La maladie d'Alzheimer

Après 65 ans, elle est la première cause de démence. Sa prévalence est en augmentation et la morbidité est majeure. C'est un véritable problème de santé publique. Parmi les patients atteints de la MA, 33.1% seulement posséderaient un traitement pour cette maladie (Figure 1).

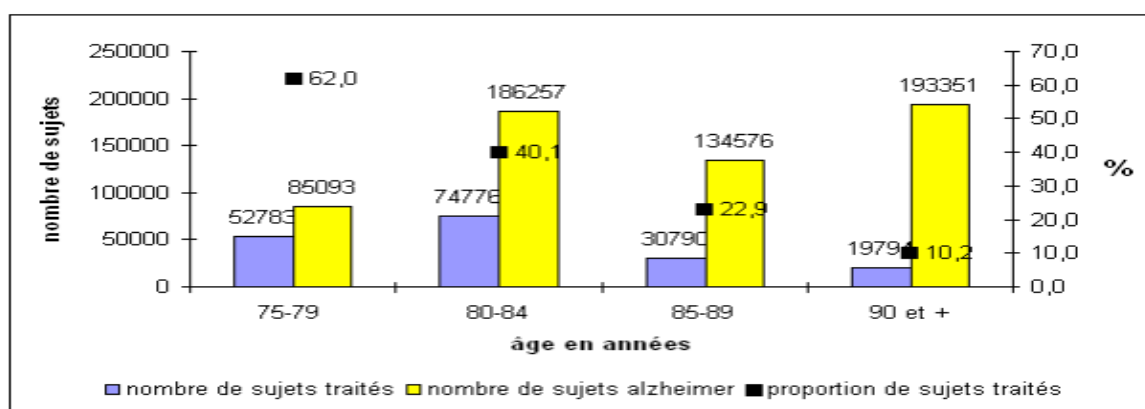


Figure 1 : Prévalence et traitement de la maladie d'Alzheimer en France en 2004. Distribution par tranche d'âge¹²

La MA est une pathologie neurodégénérative du système nerveux central qui se manifeste par une dégradation progressive et irréversible des fonctions cognitives associée à des lésions anatomopathologiques caractéristiques et sans étiologie connue. C'est une démence dégénérative primaire qui débute, en général, par des troubles de la mémoire des faits récents liés à une atrophie hippocampique associés ou non à des troubles du langage. Le patient présente des troubles des fonctions intellectuelles, notamment de la mémoire et de l'orientation spatiale. Graduellement, la pathologie évolue vers une aphasia, une apraxie constructive, une anosognosie. Ces troubles sont regroupés sous le nom de syndrome

aphaso-apraxy-agnosique. Cependant, aucun déficit visuel, sensitif ou moteur n'est généralement retrouvé à l'examen¹³.

Des lésions neuropathologiques, prédominantes au niveau de l'hippocampe et du cortex associatif, reflètent la MA. On retrouve une atrophie cérébrale liée à une perte neuronale touchant principalement les neurones cholinergiques et, à un moindre degré, les glutamatergiques, des plaques séniles en nombre excessif avec en leur centre une accumulation de dépôts extracellulaires de peptides amyloïdes A β . Un phénomène d'accumulation de dépôts intra ou périvasculaires de protéines amyloïdes A4, nommé angiopathie amyloïde, et des dégénérescences neurofibrillaires, qui sont des inclusions neuronales intracytoplasmiques constituées de faisceaux de neurofilaments anormaux, sont aussi caractéristiques. La protéine tau, sous une configuration anormale est, en effet, retrouvée dans ces inclusions. Cette protéine joue habituellement un rôle dans le transport axonal et dans la polymérisation et dépolymérisation des microtubules du cytosquelette neuronal¹⁴.

La gravité de la maladie est directement liée à l'ampleur de ces lésions. A un stade avancé, on constate une atrophie des circonvolutions cérébrales et une dilatation des ventricules. Ces lésions ont aussi été retrouvées chez des sujets âgés non atteints par la pathologie cependant leur nombre est bien moindre et leur distribution distincte.

Au niveau biochimique, on constate une perte de neurones cholinergiques située à la base du cerveau et projetant sur le cortex ainsi qu'une dégénérescence de ceux-ci. Cette altération neuronale est responsable d'un important déficit en acétylcholine et en choline acétyl-transférase au sein du cortex. Le système monoaminergique peut aussi être touché. Il a été remarqué, notamment pour les MA précoces, une baisse des taux de noradrénaline et de dopamine ainsi qu'une atteinte du système sérotoninergique. Des neuropeptides peuvent aussi être touchés. Le nombre de récepteurs à la somatostatine est diminué, les concentrations en neuropeptide Y sont aussi abaissées.

Enfin, on retrouve un phénomène d'« excitotoxicité » que l'on peut observer dans plusieurs maladies neurologiques. Le glutamate est le principal neuromédiateur excitateur du système nerveux central, il joue un rôle important dans l'apprentissage, la plasticité synaptique et la motricité. C'est aussi une puissante neurotoxine responsable de la mort des neurones post-synaptiques. En effet, il agit au niveau post-synaptique par l'intermédiaire de quatre types de récepteurs : les récepteurs NMDA (N-Methyl-D-aspartate), les récepteurs

AMPA (n-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid), les récepteurs Kainate et les récepteurs métabotropiques. Cette neurotoxicité apparaît lors d'une hyperactivation ou une activation continue des récepteurs excitateurs neuronaux glutamatergiques. C'est surtout l'entrée de calcium dans le neurone post synaptique qui est responsable de la dégénérescence liée à l'excitotoxicité.

Des données génétiques ont aussi montré l'implication de quelques gènes dans certaines formes de maladie d'Alzheimer. Le gène APP, précurseur de la protéine amyloïde A4 et retrouvé sur le chromosome 21, peut être anormal et responsable d'une démence prématurée chez les personnes atteintes de trisomie 21. Une association statistique a aussi pu être mise en évidence entre l'apparition de la pathologie et certains allèles de l'apolipoprotéine E.

Après avoir écarté d'autres étiologies d'une démence, notamment les syndromes démentiels curables, le diagnostic est avant tout clinique néanmoins, il ne peut pas être assuré avec certitude. Le seul diagnostic de certitude est histologique et spécifique.

Plusieurs caractéristiques cliniques permettent d'orienter vers ce diagnostic¹⁵ :

- la suspicion d'un syndrome démentiel lors de l'examen clinique vérifié par les tests psychométriques
- l'atteinte d'au moins deux fonctions cognitives tels que le langage, les fonctions exécutives, les fonctions instrumentales
- une apparition insidieuse, une progression irréversible des troubles cognitifs
- un âge de début de la pathologie compris entre 40 et 90 ans
- aucune autre cause de démence pouvant expliquer la progression de ces troubles

Des facteurs de risque de développement de cette pathologie ont pu être partiellement identifiés. Ils comprennent notamment l'âge avancé, le sexe féminin surtout après l'âge de 75 ans, les formes héréditaires autosomiques dominantes, le fait d'être porteur de l'allèle $\epsilon 4$ du gène codant pour l'apolipoprotéine E ainsi qu'un faible niveau d'éducation. A l'inverse, des facteurs protecteurs ont pu être mis en évidence, permettant probablement de diminuer les risques d'apparition de la MA. Nous pouvons retrouver un haut niveau d'étude, une consommation mesurée de vin, le fait d'être marié et de pratiquer de manière

régulière des loisirs, les traitements substitutifs de la ménopause en fonction de la durée et de la dose du fait du rôle des œstrogènes¹⁶.

1.1.5 La démence vasculaire¹⁷

Dénommée aussi démence artériopathique (et le plus souvent causée par des lésions corticales ou sous-corticales bilatérales liées à la succession d'accidents ischémiques constitués ou de lacunes), la démence vasculaire représente environ 15 à 30% des cas de démence toutes étiologies confondues. Elle rassemble l'ensemble des états démentiels secondaires à des lésions cérébrovasculaires et constitue, après la MA, la seconde cause de démence. D'apparition le plus souvent brutale, l'évolution est fluctuante du fait des aggravations lors des récives.

Dès le XIX^{ème} siècle, certains types de démence avaient déjà été associés à une origine vasculaire. Néanmoins, bien que le diagnostic semble, en théorie, simple à réaliser du fait des lésions cérébrales vasculaires à l'origine de l'altération cognitive; dans la pratique il n'est pas toujours des plus évident à établir. En effet, au début des années 1970, les travaux d'Hachinski et al. ont été un point de départ à la conception actuelle de démence vasculaire. Différents sous-types de démence vasculaire ont ainsi pu être mis en évidence durant les quarante dernières années permettant ainsi d'individualiser, grâce à de multiples critères diagnostiques, plusieurs sortes de démences vasculaires. La notion de déficit cognitif vasculaire ou vascular cognitive impairment a aussi vu le jour, elle inclut l'ensemble des déficits cognitifs d'origine vasculaire avec comme forme la plus sévère la démence vasculaire. Ce concept réunit principalement deux niveaux de sévérité : l'atteinte cognitive mineure ou MCI et la démence vasculaire.

Ces découvertes ont été permises grâce aux différentes avancées dans le domaine de la génétique, de l'imagerie cérébrale, de l'anatomopathologie...

Les signes cliniques sont très hétérogènes. Chaque sous-type de démence vasculaire est conditionné par le type et la sévérité de l'altération cognitive, la topographie des zones atteintes et par le niveau de certitude, de plausibilité de la relation de cause à effet. En effet, ce lien se définit autant sur des caractéristiques négatives comme une absence de déficit cognitif susceptible d'avoir pour origine une pathologie neurodégénérative que sur

des caractères positifs tels que la présence d'un AVC diagnostiqué de manière clinique, l'existence de lésions cérébrales d'origine vasculaire percevables en neuro-imagerie.

Néanmoins, la classification des déficits cognitifs d'origine vasculaire ou mixte ainsi que les critères diagnostiques restent aujourd'hui discutés. Un grand nombre de classifications ont été établies, se basant sur des critères variés tels que le mode d'apparition du déclin, celui-ci pouvant être progressif ou brutal, la lésion cérébrale avec sa topographie, son caractère unique ou multiple, hémorragique ou ischémique, la maladie vasculaire sous-jacente (maladie inflammatoire, maladie des petites artères cérébrales...).

Plusieurs variétés de démence vasculaire d'étiologie différente ont ainsi pu être distinguées^{18,19}:

- les démences vasculaires par accident vasculaire cérébral unique en zone « stratégique » : Cette notion est née au cours des années 1960, lors de la mise en évidence de patients souffrant d'une démence causée par un infarctus unique situé au niveau du thalamus. Cette démence dite « thalamique » est le modèle de référence pour ce sous-type de démence vasculaire.

L'Académie Nationale de Médecine définit ce sous-type par « l'apparition brutale d'une démence lors d'un infarctus ou d'une démence située dans une zone « stratégique » pour la cognition telle que, au niveau cortical, le gyrus angulaire, la région temporo-inféromésiale et la région frontale mésiale, et au niveau sous-cortical le thalamus antérieur et dorso-médian, le noyau caudé et le genou de la capsule interne gauche ». Parfois, ce sous-type de démence peut aussi être nommé « forme focale de démence vasculaire », elle peut atteindre les grosses ou les petites artères cérébrales. Pour répondre à la définition de ce sous-type de démence, la zone lésée doit être responsable d'un déficit touchant au moins deux champs cognitifs dont la mémoire. Cette démence est considérée comme relativement rare, la survenue de la pathologie est brutale débutant au moment où se produit l'accident vasculaire cérébral et les signes cliniques sont très hétérogènes. Pour rentrer dans les critères de ce sous-type de démence, le patient ne doit pas être atteint de déclin cognitif antérieur. C'est un des seuls sous-types à pouvoir s'atténuer dans le temps.

Cependant, du fait qu'il soit peu répandu, les données sont anciennes, peu nombreuses et ne sont pas toujours associées à un examen neuropathologique ce qui empêche de savoir si

d'autres lésions cérébrales vasculaires ou neurodégénératives pouvaient être présentes simultanément. Quelques observations de démences apparues dans les suites d'un AVC atteignant les zones thalamiques ont néanmoins pu confirmer le concept de démence vasculaire par accident vasculaire cérébral en zone « stratégique ». La démence résulterait probablement essentiellement de la désafférentation corticale secondaire, objectivée en TEP, où une réduction diffuse de l'activité métabolique corticale se produirait, plus que par la simple lésion thalamique²⁰.

- les démences par infarctus multiples : Ce terme, la « multi-infarct dementia », introduit en 1974 par Hachinski et al, a pendant de nombreuses années été le modèle de référence, le plus fréquent, de la démence vasculaire. Les infarctus sont multiples et souvent bilatéraux, ils se situent, de manière préférentielle, au niveau des lobes frontaux et temporaux et dans les noyaux gris. Cliniquement, le début de la pathologie est souvent brutal fluctuant ou progressant par à-coups à chaque nouvel infarctus, s'aggravant de plus en plus suite à l'augmentation de taille du tissu infarcté. En plus de ce critère, le diagnostic repose aussi sur la présence de facteurs de risque cardiovasculaires notamment d'une hypertension artérielle ainsi que sur l'existence d'antécédents d'accident vasculaire cérébral et de signes neurologiques focaux brutaux tels que hémiparésie, hémiplégie, aphasie, syndrome pyramidal, déficit sensitif du fait de la taille, souvent importante, des lésions concordant avec une pathologie des grosses artères. Dans ce sous-type de démence, le profil cognitif est hétérogène et l'altération de la cognition est plutôt retrouvée au deuxième plan, dépendant notamment de l'emplacement des infarctus par rapport aux régions fortement impliquées dans la cognition.

De plus, ces infarctus multiples liés à une pathologie des artères cérébrales de gros et moyen calibre peuvent co-exister avec des micro-infarctus qui pourraient, eux aussi, jouer un rôle dans l'apparition de la démence et ce, de manière indépendante, aux infarctus situés dans les territoires des « gros vaisseaux » cérébraux. Depuis le début des années 2000, un sous-groupe a même été créé, permettant d'individualiser les démences causées par une microangiopathie cérébrale.

Enfin, la participation de lésions caractéristiques de la MA comme les plaques séniles ou les dégénérescences neurofibrillaires est souvent possible faisant de ce sous type une démence plus fréquemment mixte que vasculaire « pure ».

Plusieurs étiologies peuvent être à l'origine de ces infarctus cérébraux. Nous retrouvons principalement les embolies causées par une cardiopathie emboligène ou par l'athérombose des artères cérébrales. Cependant, ces démences peuvent avoir des causes variées. En effet, toutes les étiologies d'infarctus cérébraux multiples ou récidivants, qu'elles soient vasculaires, hématologiques, cardiaques..., peuvent causer une démence. Nous pouvons citer comme exemple la drépanocytose qui peut aussi atteindre le sujet jeune.

- les démences par lésions sous-corticales multiples : Elles concordent principalement avec ce qui était anciennement nommé « démence vasculaire ischémique sous-corticale ». Elles constituent, du point de vue clinique et physiopathologique, le sous-type de démence vasculaire le plus uniforme. Etant à l'origine de 37 à 67% des démences vasculaires, ce sous-type est le plus fréquent parmi l'ensemble des démences d'origine vasculaire. Cliniquement, cette démence a la particularité d'engendrer un ralentissement psychomoteur et d'altérer, de manière prématurée et sévère, les fonctions exécutives qui regroupent notamment la planification et l'organisation des tâches à accomplir afin de gérer le temps et l'espace, le maintien de l'attention, la flexibilité mentale, la capacité à résister aux distractions, la mémoire de travail, la rapidité des processus mentaux, le jugement c'est-à-dire la capacité à évaluer la meilleure solution à un problème. Les troubles mnésiques peuvent être discrets, même si des troubles significatifs et ayant un profil identique à celui de la MA, ont pu déjà être remarqués. Avant l'apparition de ce déclin, il n'est pas rare d'observer une apathie, des troubles du contrôle émotionnel, un syndrome dépressif. Tous ces troubles progressent petit à petit ou par à-coups et peuvent être présents, de manière isolée, durant une longue période. Une fois la démence installée, des symptômes non cognitifs tels que des troubles de la marche, de l'équilibre, une dysarthrie, une dysphagie, des symptômes parkinsoniens, une hémiparésie puis des troubles sphinctériens apparaissent et s'accroissent à chaque nouvelle lésion cérébrale ce qui peut conduire, à terme, à un état de dépendance.

L'atteinte cérébrovasculaire, à l'origine de la démence vasculaire par lésions sous-corticales, inclut une atteinte diffuse de la substance blanche appelée leucoaraiose qui désigne une hypodensité de la substance blanche ainsi que des infarctus lacunaires sous-corticaux qui découlent de l'occlusion ou d'un manque de perfusion d'artères cérébrales de petit diamètre. Les lésions cérébrales de la substance blanche sont fréquemment retrouvées

lors du vieillissement cérébral et sont plus importantes chez les patients atteints de déclin cognitif. La gravité de la pathologie est liée à la taille des lésions au niveau de la substance blanche, à l'hypertension artérielle associée, à l'âge du patient et au nombre d'infarctus lacunaires. Des microsaignements cérébraux d'une taille inférieure à 10 mm jouent aussi un rôle dans cette pathologie ainsi que des micro-infarctus corticaux. Bien que le mécanisme avéré de ce sous-type de démence soit inconnu, certaines données parviennent à démontrer une relation entre les troubles cognitifs et la perte de neurones au niveau cortical et évoquent le fait que la pathologie serait causée par la perte neuronale corticale qui est en fait la conséquence de l'altération des circuits corticaux-sous-corticaux reliant les noyaux gris de la base au cortex.

Ce sous-type de démence vasculaire peut avoir plusieurs origines dont la première est l'artériolosclérose qui est une maladie dégénérative et dysmétabolique de la paroi artérielle atteignant les artères de petit calibre et les artéριοles. De manière beaucoup moins fréquente, une origine génétique de démence par lésions sous-corticales multiples a pu être mise en évidence notamment chez les sujets de moins de 60ans. La microangiopathie cérébrale Cadasil, pour Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy, est la plus répandue des démences par lésions sous-corticales avec une origine génétique et est associée à différentes mutations d'un gène nommé Notch 3.

D'autres pathologies, touchant les petites artères cérébrales, de transmission autosomique dominante, sans mutation de ce gène, ont aussi été mises en évidence.

- les démences par hypoperfusion corticale chronique : L'hypoperfusion corticale chronique est très rare et ne s'exprime que de manière exceptionnelle sous la forme d'une démence. Néanmoins, elle apparaît dans la majorité des classements des démences vasculaires et doit être reconnue car elle peut être éventuellement curable. L'altération fonctionnelle corticale, plus ou moins vaste, liée à cette hypoperfusion cérébrale peut être due à un déficit hémodynamique pouvant atteindre différentes artères ou à une insuffisance cardiaque ou à une fibrillation auriculaire. Nous pouvons citer, par exemple, les sténoses ou l'occlusion de troncs artériels (occlusion carotidienne bilatérale...)

Ces lésions peuvent être associées à des infarctus au niveau des zones de convergence de plusieurs artères. Le traitement par pacemaker lors de la présence d'un bloc auriculo-

ventriculaire, l'anastomose extra-intracrânienne lors d'une occlusion carotidienne ou encore la baisse d'une hypertension veineuse donnant lieu à une hypoperfusion régulière peuvent permettre une rétrogression de la démence.

- les démences mixtes : Même si aucune définition de ce terme n'a jamais été unanimement reconnue, cette expression, introduite en 1962, est employée pour désigner une démence où co-existent des lésions vasculaires et des lésions de MA. Bien que ce terme reste peu utilisé du fait du caractère controversé des critères diagnostiques neuropathologiques, dès le début des années 1970, la fréquence de l'association de ces deux types de lésions chez les patients atteints de démence a été admise²¹. La prévalence de ce sous-type de démence varie en fonction de différentes études de 2 à 58 % et est spécifiquement importante chez la personne âgée²². Sur 100 patients atteints de démence et ayant un âge moyen de 86 ans, à l'examen post mortem, dans l'étude MRC-CFAS²³, 46% présentent des lésions à la fois cérébrovasculaire et de MA. Etant liée à l'âge, la possibilité de l'association de ces deux types de lésions est beaucoup plus fréquente que la présence d'une démence vasculaire ou d'une MA seule, même si la place et le rôle des lésions respectives sont difficilement appréciables. Néanmoins, l'effet synergique des deux pathologies a pu être aisément prouvé.

Pour un nombre égal de lésions de MA, un infarctus cérébral multiplie le risque de démence par 5²⁴. Lorsque ces deux pathologies atteignent un même patient et qu'aucune n'est assez avancée pour déclencher à elle-seule une démence, l'association de celles-ci peut parvenir à une démence²⁵.

D'autres sous-types de démence vasculaire ont aussi pu être identifiés notamment les démences post-AVC qui regroupent l'ensemble des démences apparaissant à la suite d'un accident vasculaire cérébral qu'elle que soit l'origine de celui-ci. La fréquence de ce type de démence après un accident vasculaire cérébral et si aucune démence n'était présente antérieurement s'élèverait à 10% après le premier accident vasculaire cérébral et à plus de 30% dans le cas de récurrence. La localisation de l'AVC dans une zone stratégique pour la cognition, l'important volume de l'AVC, son caractère hémorragique, la présence de complications, un patient âgé ou ayant des antécédents de diabète ou encore de fibrillation auriculaire, l'existence de microsaignements, d'une atteinte diffuse de la substance blanche sont tous des facteurs de risque de démence post AVC.

La démence par angiopathie amyloïde cérébrale est associée à une atteinte de petites artères cérébrales. Les parois des vaisseaux, principalement corticaux et leptoméningés, sont altérées par l'accumulation de dépôts amyloïdes responsables de nombreux microsaignements et d'hémorragies corticales récidivantes. Ces lésions sont très fréquentes chez les sujets âgés et plus de 80% des patients souffrant de la MA en sont atteints. Cette démence associe donc des lésions hémorragiques corticales, des lésions de la MA et fréquemment une atteinte de la substance blanche et des micro-infarctus.

Toutes ces définitions démontrent l'hétérogénéité physiopathologique du groupe des démences vasculaires ainsi que le chevauchement possible de ces différents sous-types. Dans le cas de démence mixte, les critères diagnostiques ne permettent pas encore d'isoler cette pathologie ce qui ne résout, que de manière incomplète, les difficultés à individualiser toutes les démences vasculaires.

De plus, bien que la MA soit différentiable de la démence vasculaire par le caractère primitif ou secondaire de la perte neuronale responsable des troubles, celles-ci sont fréquemment associées. En effet, les neurones et les vaisseaux cérébraux forment un ensemble homogène qui est l'unité neuro-vasculaire qui permet de maintenir l'homéostasie au niveau cérébral. Ces deux entités ne peuvent donc être séparées. Que ce soit dans la MA ou dans la démence vasculaire, le fonctionnement et l'architecture de l'unité neuro-vasculaire sont fortement atteints ce qui montre une intrication entre les neurones et les vaisseaux et donc entre ces pathologies.

Enfin, il faut préciser que d'autres causes de syndrome démentiel existent. Elles ne seront pas détaillées dans cette thèse. Nous pouvons citer les autres types de démence dites dégénératives comme la maladie de Pick, la chorée de Huntington, la maladie à corps de Lewy diffus, les démences post-traumatiques, toutes les démences d'origine infectieuse, les causes métaboliques et carencielles, les causes toxiques avec notamment l'alcool et certains médicaments, les causes tumorales, les démences d'origine auto-immune, les syndromes dépressifs, l'hydrocéphalie à pression normale.

1.2) Dépistage des troubles cognitifs

1.2.1 Les tests : Evaluation cognitive globale

a) Le Mini Mental State (ANNEXE 1)²⁶

En France, l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES) recommande d'effectuer le Mini Mental State (MMS) ou Mini Mental Score Examination (MMSE) ou encore test de Folstein. Cette échelle, créée en 1975, permet d'évaluer les performances cognitives globales des sujets. Constitué de 30 items répartis en 6 sous-tests, il explore divers domaines tels que l'orientation dans le temps et dans l'espace, la mémoire immédiate et différée, l'apprentissage, l'attention et le calcul mental, le langage et les praxies constructives. Le score total varie de 0 à 30 sachant que chaque item bien répondu correspond à un point.

Concernant l'analyse du résultat, il est important de tenir compte de l'âge et du niveau socio-culturel du sujet pour interpréter le score du MMS. En général, un score inférieur à 24 est anormal. Si l'on considère ce seuil à 24, la sensibilité et la spécificité du MMSE sont respectivement de 63% et 89% pour le diagnostic de démence selon les critères du DSM-III.

Cet outil a l'avantage d'être rapide, il ne nécessite que quelques minutes. Il permet d'explorer plusieurs fonctions cognitives chez un sujet et surtout d'en suivre les évolutions. Malheureusement, il ne permet pas, à lui seul, d'établir un diagnostic de démence ou d'autres pathologies, où un examen neuropsychologique est essentiel. De plus, il explore une performance cognitive au moment du test et non la compétence du sujet car un score bas peut provenir d'une affection organique cérébrale sous-jacente, d'une dépression, des conditions de passage du test, du niveau culturel du sujet et de son niveau d'étude.

Une version consensuelle a été établie par le groupe de recherche et d'évaluation des outils cognitifs (GRECO) : Mini-Mental State Examination²⁷

b) MOCA test(ANNEXE 2)²⁸

Un autre test a été développé en 1996 pour évaluer les performances cognitives des sujets : le MONTreal Cognitive Assessment. Ce dernier comprend 8 sous-tests correspondant à 8 domaines cognitifs différents. Il évalue la mémoire à court terme, les capacités visuo-spatiales et les fonctions exécutives, l'attention et la mémoire de travail, le langage, l'orientation temporo-spatiale.

Un score égal ou supérieur à 26 est considéré comme normal, sachant que le nombre de points maximum est de 30.

Le MOCA test se déroule de la même manière que le MMSE, mais présente l'avantage d'être plus précis pour la mémoire et le langage. Par ailleurs, ce test comprend l'évaluation des fonctions exécutives et est considéré meilleur que le MMSE pour la détection des troubles cognitifs légers. La réalisation du MOCA prendra quelques minutes supplémentaires par rapport au MMSE, en règle générale 10 à 15 minutes suffisent.

Selon A.J Larner²⁹, le MOCA test est plus sensible pour la détection des troubles cognitifs que le MMSE mais ce dernier présente une spécificité supérieure au MOCA test.

Tableau 1 : MOCA test vs MMSE

	MoCA	MMSE
Sensitivity	0.97	0.65
Specificity	0.60	0.89
AUC	0.91	0.83
PPV	0.65	0.82
NPV	0.96	0.78

c) Le test de l'horloge (ANNEXE 3)³⁰

Le test de l'horloge est couramment utilisé en pratique clinique. Il consiste à demander au patient de dessiner, sur le cadran d'une horloge, toutes les heures, ainsi que la petite et la grande aiguille représentant une heure donnée.

Les erreurs, pouvant être constatées, sont la mauvaise position des chiffres, une confusion entre la petite et la grande aiguille et une mauvaise position des aiguilles.

Ce test simple, facile et rapide d'utilisation, est bien accepté par les sujets. De plus, sa réalisation implique plusieurs fonctions cognitives : analyse visuelle, exécution motrice, capacités attentionnelles, connaissances sémantiques et compréhension du langage. L'inconvénient majeur rencontré est qu'il existe plusieurs systèmes de notation des erreurs (Mendez et al, 1992³¹ ; Rouleau et al, 1992³² ; Tuokko et al, 1992³³) et donc le score global pourra varier d'un évaluateur à un autre.

Diverses études ont montré des sensibilités et spécificités divergentes mais ce qu'on retiendra majoritairement de ce test, c'est sa sensibilité insuffisante concernant les sujets présentant des troubles cognitifs légers.

d) Le test des cinq mots de Dubois (ANNEXE 4)³⁴

L'épreuve des 5 mots teste les capacités de mémorisation des sujets. Elle étudie le rappel d'une courte liste de mots (classés en catégorie) qu'on aura préalablement demandé d'enregistrer au sujet. Ce test comprend une première partie avec une étape d'apprentissage avec un rappel immédiat puis une seconde étape de mémoire avec un rappel différé séparées toutes deux par une tâche cognitive intercurrente. Les deux étapes peuvent être réalisées avec l'aide d'indices.

Le score total comprend le score obtenu par l'étape « apprentissage » et le score obtenu dans l'étape « mémoire », sans tenir compte des indices donnés ou non. Ce score doit être égal à 10.

Cette épreuve est simple et facile d'utilisation

Si l'on tient compte d'un seuil à 10/10, le test des 5 mots possède une sensibilité de 63% et une spécificité de 91%.

e) Le CODEX (ANNEXE 5)³⁵

Le Codex signifie Cognitive Disorders EXamination. Le test du Codex permet d'évaluer les fonctions cognitives des sujets et fait intervenir la mémoire, les fonctions exécutives, l'attention, et les praxies visuo-spatiales.

Celui-ci comporte une première tâche de mémoire (mémoriser 3 mots et les rappeler), un test de l'horloge simplifié. A la fin de ces deux tests, si le sujet a correctement répondu il est peu probable qu'il souffre de démence et le test s'arrête là. S'il existe des erreurs parmi un des deux tests précédents, l'évaluateur doit continuer avec cinq questions d'orientation dans l'espace. Chaque bonne réponse vaut un point, un score inférieur à 4 est à risque de démence.

Si l'on compare le CODEX au MMSE, il présente des performances supérieures pour détecter les démences. Il se rajoute à sa rapidité (< 3minutes), sa fiabilité avec une sensibilité à 92% et une spécificité à 85%.

f) Le Timed Up and Go Test (ANNEXE 6)³⁶

Le «Timed Up and Go» est un test clinique de locomotion et d'équilibre. Recommandé par la HAS et la Société française de gériatrie et de gérontologie, il évalue le risque de chute du sujet âgé.

Ce test note la réalisation (1 point) ou la non réalisation (0 point) de plusieurs tâches telles que se lever d'un fauteuil avec accoudoirs, marcher sur 3 mètres, faire demi-tour et revenir s'asseoir. Le temps nécessaire est ainsi comptabilisé. Si le score est inférieur ou égal à 1 ou/et que la durée de réalisation est supérieure à 20secondes, il existe un risque de chute.

L'avantage de ce test est sa rapidité (moins de 5minutes) et il requiert peu de moyens facilitant sa mise en pratique. Il présente une grande sensibilité et spécificité à 87%.

Un grand nombre d'études s'accordent sur le fait que la démence constitue un facteur de risque de chute à part entière. Ainsi Buchner et Larson, dans leur étude dénommée « Falls and fractures in patients with Alzheimer-type dementia », ont mis en évidence qu'un tiers des patients souffrant de la maladie d'Alzheimer, lors du diagnostic, ont déjà chuté et qu'au bout de trois années d'évolution, 50% des malades rapportent des troubles de la marche³⁷.

Durant une période de suivi de 4 ans, Morris et al. ont analysé la survenue de chutes graves chez les participants atteints de démence sénile de type Alzheimer en comparaison aux sujets exempts de tous troubles cognitifs. Les sujets atteints de démence présentaient une fréquence plus élevée de chutes, ce risque était trois fois plus élevé dans le groupe de patients atteints de la maladie d'Alzheimer par rapport au groupe de sujets témoins. Il est important de garder à l'esprit que les chutes sont liées à une perte d'autonomie chez les patients déments avec des conséquences importantes pour le patient et son entourage³⁸.

Bien que les chutes ne sont pas spécifiques de ce type de pathologie, elles sont couramment retrouvées et cela à tous les stades de la démence. Les éléments liés à la démence et susceptibles de participer au risque de chute sont très nombreux. Les troubles cognitifs incluant les troubles attentionnels, les troubles du jugement, les troubles praxiques, les troubles visuo-spatiaux ainsi que les troubles comportementaux, les troubles de la perception visuelle, indépendamment de toute pathologie oculaire, l'atteinte de la marche et de l'équilibre mais aussi les troubles de la coordination, les troubles extrapyramidaux, la fréquente dénutrition protéino-énergétique, les effets indésirables des médicaments, la peur de tomber, les dangers liés à l'environnement sont tous des mécanismes en relation avec la démence et susceptibles d'être à l'origine de chutes du sujet âgé³⁹.

1.2.2 Evaluation fonctionnelle

a) L'échelle ADL de KATZ et l'échelle IADL de LAWTON (ANNEXE 7)⁴⁰

Les échelles Activities of Daily Living (ADL) et Instrumental of Activities of Daily Living (IADL) permettent d'apprécier le retentissement des troubles cognitifs sur les activités de la vie quotidienne.

L'échelle IADL porte sur 8 activités instrumentales de la vie quotidienne telles que faire les courses, téléphoner, faire le ménage, blanchisserie, préparer les repas, emprunter les transports en commun, prendre des médicaments, gérer un budget et réaliser des obligations administratives.

L'échelle ADL est constituée de 6 items, explorant les activités de la vie quotidienne telles que la toilette, l'habillage, la locomotion, la prise de repas, la continence et l'utilisation des toilettes.

Dans l'étude PAQUID⁴¹, la sensibilité de l'échelle IADL pour le diagnostic de démence, selon les critères du NINCDS-ADRDA (ANNEXE 8), était de 94% en prenant comme critère la nécessité d'une aide à au moins un des items suivants: utilisation du téléphone, utilisation des transports, prise des médicaments, gestion des finances. La spécificité de l'échelle IADL était de 71% avec ce même critère.

Ces deux échelles sont plus utiles pour le suivi des sujets souffrant de troubles cognitifs.

1.2.3 Examens paracliniques

a) Examens biologiques sanguins

Les recommandations de la HAS préconisent, selon le contexte clinique du patient, la réalisation de bilans biologiques avec les dosages de la thyroïdostimuline hypophysaire (TSH), de la vitamine B12, des folates, d'un hémogramme, d'une CRP, d'une natrémie, d'une calcémie, d'une glycémie, d'une albuminémie, et d'un bilan rénal.

b) Imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM)⁴²

Cette imagerie est systématiquement recommandée lors de la découverte d'un trouble cognitif. Elle recherche des causes éventuellement curables (comme les tumeurs), une atrophie, ou des lésions vasculaires et permet de diagnostiquer les maladies neurodégénératives comme la MA.

c) Imagerie fonctionnelle

Il n'est pas recommandé en routine d'avoir recours aux imageries telles que la tomographie d'émission monophonique, la scintigraphie cérébrale avec le ioflupane ou l'imagerie par tomographie à émission de positons pour diagnostiquer une MA.

d) Analyse du liquide céphalo-rachidien (LCR)⁴³

L'analyse du LCR concernera les cellules, le glucose, les protéines (et leur électrophorèse) ainsi que le dosage des protéines Tubulin Associated Unit (TAU) totales, TAU phosphorylées et A β 42.

e) Electroencéphalogramme

Lors de suspicion d'encéphalite ou d'encéphalopathie métabolique, de confusion et d'aggravation rapide d'une démence connue, l'électroencéphalogramme (EEG) peut être recommandé sinon celui-ci n'est pas effectué en pratique clinique.

f) Etude génétique

Cette étude génétique concernant les trois gènes en cause dans la MA (APP, PSEN1 et PSEN2) ne peut être réalisée qu'après le consentement préalablement écrit de la personne. Elle concerne les personnes ayant des antécédents familiaux de démence évoquant une transmission autosomique dominante. Effectuée dans de rares cas, la mise en évidence de la présence de l'un des gènes, dans le génotype de la personne, ne signifie en aucun cas qu'elle développera la maladie mais qu'elle a un risque élevé de développer la MA.

1.3) Les facteurs de risque de déclin cognitif

Avec le vieillissement de la population, la prévention des troubles cognitifs et de la démence représente un enjeu majeur de santé publique. Afin de mettre en place une prévention adaptée, il est indispensable d'en connaître les facteurs de risque.

1.3.1 Le syndrome métabolique

« Le syndrome métabolique regroupe dans sa définition la présence de plusieurs anomalies métaboliques associées : obésité abdominale, hypertriglycéridémie, HDL-cholestérol bas, intolérance au glucose ou diabète de type 2, hypertension ⁴⁴». Chacun de ces facteurs de risque interviendrait dans le déclin cognitif et la démence.

Concernant la population âgée de 45-65 ans, l'HTA est le facteur de risque de démence le plus important avec une prévalence estimée à 30%. On retrouve l'obésité, la dyslipidémie et pour finir le diabète qui est le facteur de risque le plus faible dans cette catégorie. A partir de 65 ans, c'est le diabète qui est associé au risque le plus élevé de déclin cognitif et de démence.

Tableau 2 : Risk of dementia attributable to vascular risk factors⁴⁵

(Raoul P. Kloppenborg, 2008)

	Midlife(45–65 years) risk factor assessment			Latelife(N65years) Risk factor assessment		
	Odds ratio for dementia ^a	Estimated prevalence ^b (%)	Estimated population Attributable risk(%)	Odds ratio for Dementia	Estimated prevalence (%)	Estimated population Attributable risk
Diabetes	2.2(4)	2–8	2–9	1.6(10)	10–15	6–8%
Hypertension	2.3(3)	30–40	28–36	1.1(7)	55–80	5–7%
Dyslipidaemia	2.1(3)	20–25	18–22	1.0(4)	10–20	≤0
Obesity	2.0(3)	35–40	26–29	0.8(2)	25–30	≤0

Le statut inflammatoire est relié à de nombreux processus de dégénérescence lors du vieillissement. Une étude observationnelle réalisée aux Etats-Unis, a évalué sur une cohorte de 2632 personnes âgées le rôle de l'inflammation à la fois sur la pathogénèse du syndrome métabolique et les troubles cognitifs⁴⁶. Selon cette étude, le syndrome métabolique contribue au déclin des fonctions cognitives quant il est associé à un haut niveau d'inflammation (risque augmenté de 66%).

L'étude PAQUID s'est aussi interrogée sur le possible rôle que pouvait jouer l'indice de masse corporelle (IMC) sur le risque d'apparition d'une démence. Il est vrai que, bien souvent, les sujets atteints de la MA présentent une perte de poids.

Néanmoins, il paraît difficile de savoir si ce facteur est plutôt une cause possible ou une conséquence de la démence. Cette relation a été étudiée, pendant huit années, sur tous les sujets inclus dans la cohorte PAQUID. Les personnes ayant un IMC inférieur à 21, correspondant souvent à un état de malnutrition, présentent un risque 1,48 fois plus élevé de développer une démence en comparaison des sujets dont l'IMC est compris entre 23 et 26. Cependant, lorsque l'on exclue les individus ayant présenté une démence de manière

précoce, de la première à la troisième année de suivi, pour n'étudier que les cas apparus de manière plus tardive, le lien entre IMC et risque de démence n'est plus significatif. Cette observation suggère que le fait d'avoir un faible IMC ne soit pas véritablement un facteur de risque de démence mais davantage le signe clinique annonciateur d'un début de démence avant que le diagnostic n'ait été établi⁴⁷.

1.3.2 L'hypertension artérielle

L'HTA se définit par une hyperpression du sang sur la paroi des artères et constitue un risque majeur d'accident cardiovasculaire. Le cerveau est une des cibles privilégiées de l'hypertension artérielle. Comme le diabète, l'obésité, l'hypercholestérolémie, le tabagisme, l'HTA entraîne des dommages sur les artères cérébrales (athérosclérose, hypoperfusion) qui peuvent être responsables de perte de mémoire, de démence vasculaire, d'accident vasculaire cérébral et de MA. Cette relation a fait l'objet de nombreuses études ces dernières années.

Dans une étude, Petrovitch et al.⁴⁸ ont montré qu'une augmentation de la pression artérielle systolique (PAS > 160mmHg) entraîne un poids du cerveau plus faible et davantage de plaques séniles dans le néocortex et l'hippocampe. De plus, une augmentation de la pression artérielle diastolique (PAD > 95mmHg) était associée à une dégénérescence neurofibrillaire dans l'hippocampe plus importante.

Les études transversales ont également montré une relation inverse entre pression artérielle et prévalence de la démence et de la MA⁴⁹. Chez des patients atteints de la MA, les sujets ayant des antécédents d'hypertension avaient un déclin cognitif et un retentissement sur les activités de la vie quotidienne plus marqués que les sujets sans antécédent d'hypertension. Concernant les études longitudinales, elles aussi, montrent un effet néfaste des valeurs élevées de pression artérielle, observées à un âge moyen de la vie, sur le développement de troubles cognitifs à long terme. D'autres études montrent que l'HTA, à l'âge de quarante ans, entraînerait plus de troubles cognitifs et de démence en fin de vie. De plus, une faible pression diastolique et une pression systolique élevée chez les personnes âgées peuvent aussi être des facteurs de risque de démence et de MA.

Ces résultats sont confirmés dans une autre étude chez des personnes âgées, selon laquelle, une haute pression artérielle systolique à la quarantaine serait un facteur prédictif d'une diminution de la fonction cognitive à un âge avancé (78 ans). Dans cette étude, réalisée à

Honolulu, chaque augmentation de 10mmHg de la pression artérielle systolique, était associée à une augmentation du risque d'altération des fonctions cognitives de 7% à 9%⁵⁰.

Ces études suggèrent que le contrôle précoce des niveaux de pression artérielle pourrait réduire le risque de déficience cognitive chez les personnes âgées.

1.3.3 Les pathologies cardiovasculaires⁵¹

D'autres relations entre les pathologies cardiovasculaires et les déficits cognitifs ont fait l'objet d'études multiples mais dont les résultats ne sont pas toujours concordants.

Il existerait une association significative entre l'insuffisance cardiaque et l'altération cognitive. Dans une étude de cohorte réalisée en Suède⁵² sur plus de 1300 sujets âgés de 75 ans et plus et indemnes de démence à l'inclusion, l'insuffisance cardiaque était associée au risque de démence et de MA chez les personnes âgées (Hazard Ratio=HR= 1.84, IC 95% (1.35-2.51) ; HR=1.80, IC 95% (1.25-2.61) respectivement). Dans cette étude, la prise de traitements antihypertenseurs permettrait de diminuer ce risque.

Selon plusieurs études, l'athérosclérose contribuerait aussi au déclin cognitif. D'après l'étude Leiden⁵³, l'athérosclérose chez la personne âgée est associée à une diminution de la vivacité d'esprit et de l'attention, puis avec l'avancée en âge cette association est aggravée pouvant aller jusqu'à une déclinaison des facultés d'apprentissage et de mémorisation.

Une association positive a été aussi retrouvée entre la fibrillation auriculaire et l'altération des fonctions cognitives (Farina et al⁵⁴).

1.3.4 Le diabète

Les répercussions du diabète sur le fonctionnement de multiples organes sont bien connues : rein, œil, vaisseaux ou encore système nerveux périphérique. De nombreuses zones d'ombre persistent sur le retentissement cérébral du diabète. L'hyperglycémie aurait des effets toxiques sur le cerveau et conduirait à des anomalies fonctionnelles et structurelles lentement progressives dans le cerveau.

Le DT2 est un facteur de risque avéré de maladie cardiovasculaire, mais des études montrent aussi un lien avec le déclin cognitif et le risque de démence des personnes âgées.

Lorsque le diabète est déséquilibré, la personne peut se retrouver en hypoglycémie ou bien au contraire en hyperglycémie ; toutes deux sont responsables de confusion, de troubles de la vigilance pouvant aller jusqu'au coma. Des modifications plus légères de la glycémie semblent aussi avoir un impact sur les performances cognitives. Les déficits cognitifs observés chez les personnes âgées ayant une intolérance au glucose ou un diabète non traité paraissent atténués par les traitements permettant le contrôle glycémique (Nesrine Awad, 2004)⁵⁵. De plus, l'association entre le diabète et le déclin cognitif paraît moins évident après 85 ans, ce qui suggère que les dommages surviennent auparavant. (E. van den Berg, 2006)⁵⁶

Les études expérimentales chez les rongeurs présentant une hyperglycémie chronique, montrent des troubles cognitifs et des anomalies de la plasticité synaptique. Cet effet neurotoxique s'expliquerait par une augmentation de flux de glucose à travers les voies de polyols et hexosamines, induisant une production accrue d'espèces réactives de l'oxygène et une glycosylation avancée de protéines fonctionnelles et structurales importantes. Ces processus conduiraient à l'altération des tissus du cerveau ainsi qu'à l'apparition de pathologies microvasculaires (Figure 2)

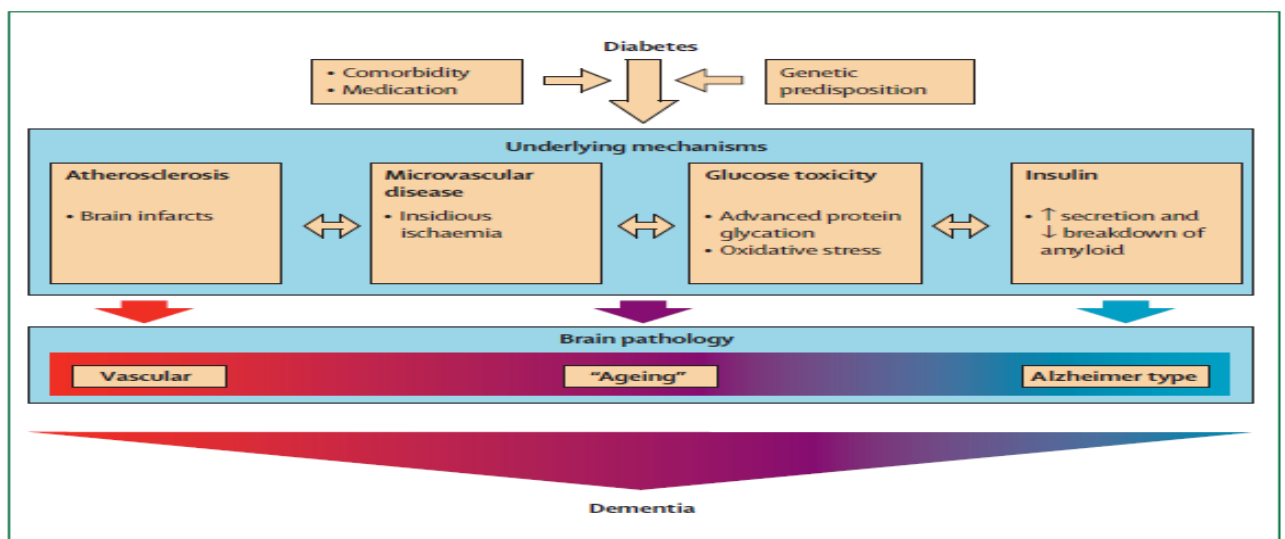


Figure 2 : Mécanismes physiopathologiques entre le diabète et les pathologies du cerveau (Geert Jan Biessels et al, 2006)

Le diabète figure comme facteur de risque de démence vasculaire. L'insulinorésistance pourrait participer aussi à la physiopathologie des lésions de type neurodégénératives. Au niveau de la région du cerveau responsable de la mémoire, il a été mis en évidence la présence d'insuline, ainsi que de récepteurs à l'insuline et de transporteurs de glucose insulinosensibles⁵⁷. L'hyperinsulinémie est un facteur de risque de déclin cognitif et de démence accélérée qui peut provenir d'effets vasculaires et d'effets directs de l'insuline sur le cerveau. Selon la figure 3 (B), l'insuline peut être produite localement dans le cerveau (2), être transportée activement à travers la barrière hémato-encéphalique (1) ou par l'intermédiaire de récepteurs cérébraux à l'insuline (3). Au cours du vieillissement, des changements sont observés au niveau des récepteurs à insuline et ces changements sont davantage aggravés chez les personnes atteintes par la MA. L'insuline stimule la sécrétion d'amyloïde β (4) dans l'espace extracellulaire où elle peut se regrouper avec d'autres protéines pour former des plaques séniles (5). L'excès d'amyloïde β , peut être supprimé par endocytose (6), ou par la dégradation protéolytique extracellulaire directe de l'enzyme de dégradation de l'insuline (7). Or, cette dernière enzyme est diminuée dans la MA (Figure 3).

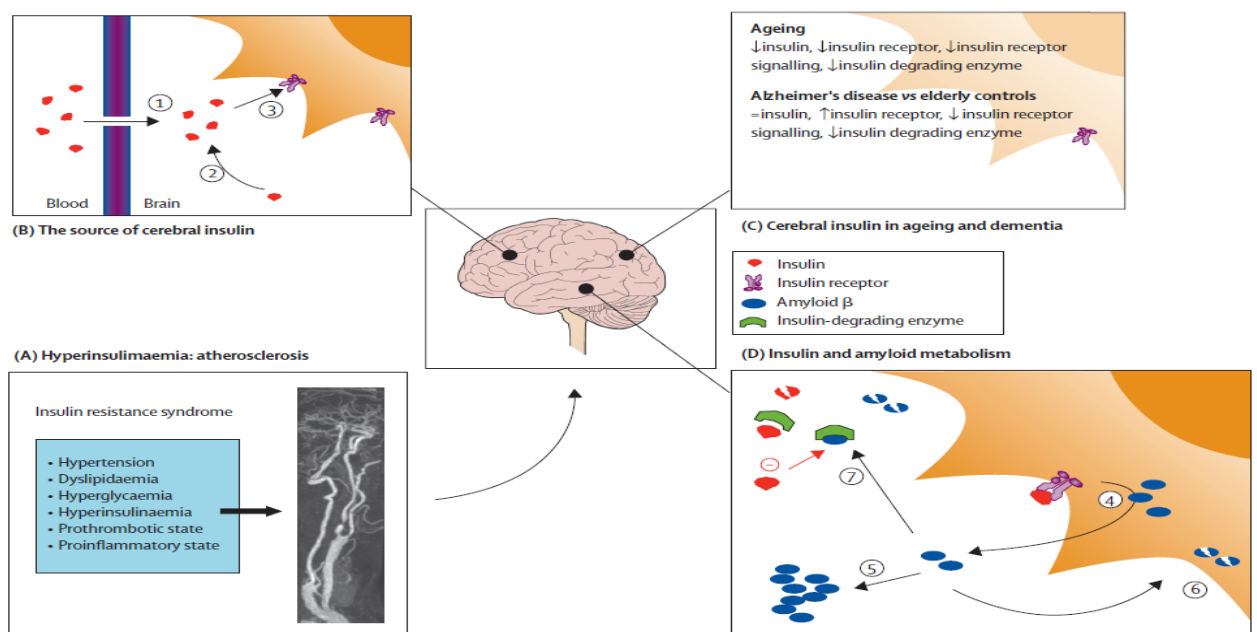


Figure 3: Le rôle potentiel de l'insuline dans la pathogenèse de la démence

(Geert Jan Biessels, 2006)⁵⁸

En l'état des connaissances, il est permis de conclure qu'il existe des données convaincantes montrant un risque accru de démence chez les personnes atteintes de diabète mais d'autres études sont nécessaires pour pouvoir préciser les mécanismes neuromoléculaires associés à une neurotoxicité et le rôle de l'insuline.

1.3.5 Les dyslipidémies

Selon plusieurs études, le cholestérol interviendrait dans la formation des plaques amyloïdes⁵⁹. La sécrétion du peptide amyloïde serait liée à la quantité de cholestérol présente dans la membrane externe des cellules. Une valeur à jeun élevée de LDL et une valeur faible de HDL sont associées à un plus grand dépôt de substance amyloïde dans le cerveau. L'allèle apoE4 est également reconnu comme un facteur de risque élevé de MA, confirmant les liens étroits entre hypercholestérolémie et MA.

Tableau 3: Facteurs de risque de déclin cognitif : Données extraites des études sur les dyslipidémies

Auteurs	Population et âge	Durée de suivi	Résultats et Relations trouvés
Kivipelto et coll, 2001 ⁶⁰	1449 sujets 54 < Age < 79 ans	21 ans	<ul style="list-style-type: none"> • Avec l'hypertension artérielle, ce sont les taux de cholestérol élevés, en milieu de vie, qui augmenteraient le risque de MA
Morris et coll, 2003 ⁶¹	3838 sujets Age > 65 ans	4 ans	<ul style="list-style-type: none"> • Un apport élevé de graisse saturée double le risque de MA
Li et coll, 2005 ⁶²	2356 sujets Age > 65 ans	-	<ul style="list-style-type: none"> • Les taux de cholestérol total et de LDL chez les sujets âgés ne sont pas corrélés avec la MA
Bonarek et coll ⁶³ , 2000	37 sujets déments et 297 témoins non déments Age > 73 ans	-	<ul style="list-style-type: none"> • Le taux de cholestérol total n'était pas lié au risque de démence • Un taux élevé de cholestérol HDL (supérieur à 1,62 mmol/L) était associé, de manière significative, à une diminution du risque de démence

Qu'en est-il alors de la prise de statines dans la prévention du risque de MA chez les sujets hypercholestérolémiques ? Même si il est encore trop tôt pour conclure, certaines pistes peuvent être envisagées. L'utilisation des statines, dans la prévention des maladies cardiovasculaires, est recommandée et largement répandue alors que l'utilisation de celles-ci dans la réduction du déclin cognitif et de la démence est encore très discutée et fait l'objet de nombreuses études aux résultats contradictoires. Une analyse transversale montrait que les statines diminuent le taux de LDL et de cholestérol total mais aussi le taux de peptides β amyloïdes dans le LCR. Selon une étude, la prévalence de la MA est diminuée de 60 à 70% chez les sujets prenant des statines⁶⁴. Dans une autre étude, les patients sous statines et âgés de plus de 50 ans avaient moins de risque de développer une MA (-18%) que les patients ne souffrant pas de dyslipidémie. D'autre part, l'étude Prospan (Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk) conduite chez plus de 5000 personnes et comparant l'effet de la pravastatine vs placebo pendant 3 ans, a conclu que

l'utilisation des statines en prévention primaire réduit les événements cardiovasculaires et cérébrovasculaires mais n'entraîne aucun effet sur les fonctions cognitives⁶⁵.

En conclusion, l'hétérogénéité des résultats peut aussi s'expliquer par de nombreux autres facteurs comme la période de la vie, sur laquelle les analyses portent, les profils alimentaires des patients, les traitements et enfin la susceptibilité génétique (ApoE, récepteurs VLDL, LRP).

1.3.6 Le stress oxydatif

Le stress oxydatif est connu comme étant un accélérateur du vieillissement. Pour faire face aux productions d'espèces réactives oxygénées (EROs) et d'espèces réactives oxygénées et azotées (ERONs), divers processus cellulaires de réparation, de défense, et de maintien de l'homéostasie existent. Toutefois, avec l'avancée en âge, le déséquilibre de la balance pro/antioxydant, en faveur d'un milieu pro-oxydant a été associé à des marqueurs de vieillissement, de sénescence, de mort cellulaire, suite à l'accumulation de dommages au niveau des macromolécules, des lipides, des protéines et de l'acide désoxyribonucléique (ADN).

Le système nerveux central (SNC) est particulièrement sensible à un stress oxydatif en raison de sa richesse en acides gras poly-insaturés, vulnérable aux attaques radicalaires par ses besoins élevés en oxygène et sa faible teneur en antioxydants. L'étude de cerveau de patients atteints de MA, montre une augmentation des marqueurs d'oxydation au niveau de l'ADN, des protéines et des lipides. Ces agressions oxydatives pourraient provenir d'une présence anormale de métaux comme par exemple le fer, le cuivre, le zinc, et l'aluminium, retrouvés au niveau de la plaque amyloïde et qui produisent des radicaux libres.

L'étude EVA, « Etude du vieillissement artériel » a montré que l'augmentation du stress oxydatif et /ou des déficiences en antioxydants peut augmenter le risque de déclin cognitif⁶⁶.

Le stress oxydant est aussi un facteur d'inflammation, or l'inflammation jouerait un rôle dans l'incidence des maladies cardiovasculaires, les cancers et les maladies neurodégénératives.

1.3.7 Les médicaments

Les sujets âgés sont des personnes plus vulnérables aux médicaments et 11 à 30% des cas de troubles cognitifs en service gériatrique sont liés à des prises médicamenteuses. La déficience cognitive la plus rencontrée est le delirium. Ces effets secondaires peuvent être prévenus en limitant la polymédication et en instaurant les traitements à risque de déficience cognitive de façon progressive. Cette précaution doit être davantage prise lorsque les personnes ont déjà des troubles cognitifs. En tant que professionnel de santé, la détection de ces troubles cognitifs induits par les médicaments est essentielle. Les médicaments les plus souvent mis en cause sont les médicaments anticholinergiques ou atropiniques⁶⁷. Nous pouvons citer les antiparkinsoniens, les antispasmodiques, les médicaments de l'incontinence urinaire, les bronchodilatateurs, les antitussifs, les antidépresseurs imipraminiques, les antihistaminiques H1, les neuroleptiques, les antiarythmiques, les antihypertenseurs, les analgésiques... Ces médicaments auraient des effets à court et moyen terme sur les fonctions cognitives (ANNEXE 10).

Concernant la consommation de benzodiazépines⁶⁸, 64.2 % sont des femmes et l'âge moyen est de 56 ans. Environ 33% des femmes de plus de 65 ans consomment une benzodiazépine anxiolytique et 18% une benzodiazépine hypnotique. L'utilisation de benzodiazépine chez le sujet âgé pose de nombreux inconvénients. Les risques de chute et de perturbation de la mémoire sont élevés et le risque d'accumulation, particulièrement élevé chez les sujets âgés, expose ceux-ci à des effets indésirables plus fréquents. Les effets indésirables généraux de ce type de médicament sont une amnésie antérograde, une altération des fonctions psychomotrices, des troubles du comportement et de la mémoire ainsi qu'une altération de l'état de conscience. Concernant les personnes âgées, les effets indésirables sont essentiellement psychomoteurs et cognitifs avec des risques plus importants de chute, de perturbation de la mémoire et d'un déclin cognitif plus marqué. Des études ont analysé la relation entre la prise de benzodiazépine et la survenue de démence. Une étude française publiée en 2012 suivant pendant 20 ans des sujets de plus de 65ans non institutionnalisés, a montré que le risque de démence augmente chez les sujets nouveaux consommateurs de benzodiazépines pendant le suivi. Six études ont montré une association positive entre la consommation de benzodiazépine et la démence, avec parfois un risque multiplié par 1.2 à 4.7 chez les sujets exposés. La remise en question de ces études repose sur le fait que la date d'initiation de traitement par benzodiazépine

n'est pas toujours connue et que les raisons de la prescription de ces médicaments ne sont pas clairement identifiées.

Comme nous l'avons évoqué, l'HTA est un facteur de déclin cognitif chez les sujets âgés. L'HTA entraîne des modifications de la substance blanche favorisant une hypoperfusion chronique. Dans le cas inverse, une baisse de pression artérielle peut aggraver l'hypoperfusion. Pour le moment les études sur la relation entre les effets des médicaments antihypertenseurs et le déclin cognitif n'ont pas montré d'effet particulier à court terme. L'HTA est un problème majeur de santé publique. Le nombre de personnes souffrant d'hypertension artérielle ne cesse d'augmenter et ce chiffre augmente par ailleurs avec l'âge. D'autres études sont donc nécessaires pour analyser les effets à court et à long terme de ces traitements. Dans l'étude SHEP⁶⁹ (Systolic Hypertension in the Elderly Program) comprenant 4736 sujets, l'effet d'un traitement antihypertenseur, de type thiazidique, sur les fonctions cognitives a été étudié. En comparant avec le groupe placebo, le traitement par diurétique thiazidique, n'a entraîné aucun changement dans les performances cognitives. En 2013, une méta-analyse a étudié les répercussions d'un traitement antihypertenseur sur la cognition et sur le risque de démence chez les patients hypertendus sans trouble vasculaire cérébral, elle conclue que les traitements antihypertenseurs auraient des effets bénéfiques sur le déclin cognitif et sur l'incidence des démences. La classe thérapeutique des sartans serait la plus efficace^{70,71}.

Les pathologies neurodégénératives auraient des liens avec l'inflammation. Les études restent, pour le moment, contradictoires, certaines ont retrouvé un effet protecteur contre la MA et d'autres non. Selon une étude de cohorte réalisée au Canada chez des personnes de plus de 65 ans, l'utilisation des anti-inflammatoires non stéroïdiens permettrait de diminuer le risque de survenue de démence⁷². A l'inverse, une autre étude, analysant les effets de l'aspirine en prévention à faible dose sur la fonction cognitive, n'a, elle, retrouvée aucun effet⁷³. Les recommandations actuelles ne sont pas en faveur de la prescription de ces médicaments dans la MA.

Autres médicaments : les traitements hormonaux substitutifs de la ménopause font l'objet d'études concernant leurs effets sur la cognition. Il n'existe, à l'heure actuelle, aucun médicament pouvant être utilisé en prévention du déclin cognitif.

1.3.8 Le niveau d'éducation

Il est désormais admis que les performances cognitives sont influencées par le niveau d'éducation. Différentes études de cohorte (Sulkava et coll., 1985⁷⁴; Fratiglioni et coll., 1991⁷⁵; Korczyn, 1991⁷⁶; Hill et coll., 1993⁷⁷; Stern et coll., 1994⁷⁸) ont mis en évidence un lien entre une augmentation du risque d'apparition de la MA et un faible niveau d'éducation estimé par le nombre d'années d'éducation formelle ou le plus important niveau d'étude que le sujet soit parvenu à atteindre. Il a même été constaté que plus le niveau d'éducation est faible, plus le risque d'apparition de cette pathologie est élevé⁷⁹. De manière plus générale, le niveau scolaire est un des principaux prédicteurs du déclin cognitif lié à l'âge. Un réel lien est donc bien présent entre les performances cognitives et le niveau scolaire. Cependant, ce lien est dépendant des différents types de mesures cognitives obtenues. En effet, dans les études qui ont recours aux examens de l'état mental général abrégé notamment au MMSE ou aux tests faisant appel aux fonctions langagières et aux connaissances générales, une relation bénéfique est retrouvée entre le niveau de scolarité et le vieillissement cognitif. Le niveau d'éducation permet de présager les performances cognitives d'un sujet évaluées par ces tests, aussi bien au moment présent que dans le futur. Le nombre d'années d'éducation est donc très fortement lié au risque de présenter une pathologie démentielle, quelle que soit son origine.

Bien que l'association entre le niveau scolaire et les performances cognitives ait été prouvée, toutes les fonctions cognitives ne sont pas influencées de manière égale par le niveau d'éducation. Ainsi, en ce qui concerne l'attention, peu d'études ont réussi à prouver l'avantage d'un niveau de scolarité élevé lors du vieillissement cognitif.

L'hypothèse de « réserve cérébrale », née des discordances observées entre clinique cognitive et neuropathologie permettrait de mieux comprendre l'effet bénéfique de la scolarité sur la cognition. Cette hypothèse, qui implique des mécanismes structuraux et fonctionnels de compensation, a vu le jour suite à une observation qui a pu être faite, parmi des sujets ayant des fonctions cognitives normales avant leur décès. 10 à 20% d'entre eux avaient des lésions neurodégénératives représentatives de la MA après autopsie cérébrale. Bien que possédant de réelles lésions neuroanatomiques typiques de la MA, des sujets très éduqués, avec un important coefficient intellectuel et des responsabilités professionnelles élevées sont susceptibles de ne pas exprimer de difficulté cognitive fonctionnelle malgré un âge avancé^{80,81}.

De ce fait, il semblerait que, grâce à une importante réserve cérébrale, les individus activeraient des réseaux cérébraux accessoires qui dissimuleraient les premiers symptômes de la MA. Une réserve cérébrale de qualité pourrait donc bien contrebalancer les lésions cérébrales ce qui engendrerait un changement dans l'expression de la pathologie et donc un retard de diagnostic.

Généralement, le niveau d'éducation est mesuré par le nombre d'années d'étude, mais cette relation entre niveau d'étude et risque de démence a aussi été confirmée avec un autre marqueur, le degré d'alphabétisation, évaluée par le « Rapid Estimate of Adult Literacy in Medicine » (correspondant à la lecture de mots). Cette association n'a été significative, dans cette étude, que chez les personnes ne portant pas l'allèle $\epsilon 4$ du gène de l'APOE⁸².

Ainsi, grâce à ces résultats, des mesures préventives telles que la pratique d'activités de loisirs cérébrales (jeux d'échecs, de dames, jeux de cartes, mots croisés) ou intellectuellement stimulantes pourraient découler de ces nouvelles données.

1.4) Prévention et facteurs de risque modifiables de déclin cognitif

La recherche précoce de facteurs de risque modifiables est un enjeu majeur pour parvenir à découvrir les causes du déclin cognitif et prévenir celui-ci. En l'absence de traitement efficace pour les patients atteints de démence, les médicaments permettant, en général, au mieux de ralentir l'évolution de la pathologie, la prévention nutritionnelle et plus généralement l'hygiène de vie occupent une place déterminante pour tenter de ralentir l'entrée dans la démence.

1.4.1 L'Exercice physique

Bien qu'une part du déclin cognitif ne puisse être dissociée du vieillissement, le cas est bien différent pour la démence. Même après avoir atteint un âge très avancé et bien que, présentant des lésions neuropathologiques caractéristiques, des sujets demeurent indemnes de toute démence⁸³. Selon diverses définitions de l'exercice, plusieurs études comportant plusieurs milliers de personnes, de différents groupes d'âge et provenant de divers pays, ont observé le bénéfice de l'exercice physique sur le risque de survenue de démence et de déclin cognitif. Plusieurs études longitudinales, auprès de sujets âgés de 65 ans et plus issus de la population générale, attestent d'une association inverse entre la pratique

fréquente et soutenue d'une activité physique et l'apparition d'un déclin cognitif (Yaffe et coll, 2001⁸⁴ ; Lytle et coll, 2004⁸⁵ ; Van Gelder et coll, 2004⁸⁶ ; Weuve et coll, 2004⁸⁷) ou d'une démence, en particulier de type Alzheimer. (Verghese et coll, 2003⁸⁸ ; Abbott et coll, 2004⁸⁹ ; Podewils et coll, 2005⁹⁰ ; Larson et coll., 2006⁹¹).

Bien que seules des études interventionnelles permettraient de conclure à une association réelle entre activité physique et prévention des déclin cognitifs, en l'état actuel des connaissances, au vue de la qualité méthodologique de ces travaux (puissance, durée de suivi, analyse longitudinale), en plus du nombre considérable de ces études, il est permis de penser que l'activité physique serait un moyen de prévenir ce risque. Des essais cliniques⁹² et des études effectuées chez l'animal ont, eux aussi, montré un lien entre l'exercice physique et l'amélioration de la cognition.

A ce jour, aucune recommandation, sur le moment le plus opportun de la vie pour pratiquer une activité physique à titre préventif n'est émise. Cependant, il paraît préférable d'avoir fait de l'exercice sur une longue durée afin de pouvoir apprécier au mieux ces effets positifs dans la prévention du déclin cognitif.

Il est également important de préciser que le type d'exercice pratiqué ne paraît pas avoir d'influence, bien que le fait de varier les activités et d'avoir des interactions sociales apporteraient un bénéfice encore supérieur⁹³. Le risque de démence semble diminué en pratiquant au minimum 30 minutes d'activité physique, avec un rythme plus soutenu que la marche à pied, au moins 3 fois par semaine^{94,95,96}.

De manière plus générale, comparativement aux personnes sédentaires, les sujets physiquement actifs paraissent avoir une meilleure fonction cognitive et un déclin cognitif plus lent⁹⁷. Les individus atteints de la MA et pratiquant une activité physique ont un déclin cognitif et fonctionnel plus lent et ont également moins de problèmes comportementaux. Néanmoins, parmi toutes ces études, il faudrait aussi tenir compte de facteurs confondants liés au fait que les personnes qui pratiquent une activité physique régulière sont possiblement plus scolarisées, se soucient davantage de leur alimentation et peuvent donc avoir un risque vasculaire inférieur. Grâce à tous les bienfaits que peut apporter l'exercice, il est concevable, dès aujourd'hui, d'intégrer des activités physiques adaptées dans les traitements des sujets touchés par la MA.

1.4.2 Les Facteurs nutritionnels⁹⁸

Le facteur « nutrition » pourrait être un facteur modifiable du vieillissement. Ce dernier reste le facteur le plus accessible pour moduler le vieillissement et favoriser un vieillissement réussi. Un vieillissement réussi, comme l'a décrit Rowe et Kahn⁹⁹, comprend trois conditions interdépendantes : une probabilité réduite de développer des maladies et les handicaps associés, le maintien d'un haut niveau de fonctionnement cognitif et physiologique, ainsi que l'inclination à s'engager dans des activités sociales et/ou constructives. Dans la population générale, le vieillissement atteint avec une grande diversité chaque individu. Dans une première catégorie figure des individus en bonne santé, dynamiques, actifs et vivant à domicile. Des personnes plus fragiles, moins actifs et plus à risque de pathologies sont inclus dans une deuxième catégorie tandis que d'autres, atteints de maladies aiguës ou chroniques, dépendants ou non, appartiennent à une troisième catégorie. Le profil nutritionnel de type diète méditerranéenne permettrait de vieillir plus longtemps et en bonne santé. A l'inverse, un profil alimentaire déséquilibré et riche en graisse saturée, en sel et en alcool augmente la fréquence et la sévérité des pathologies dégénératives liées au vieillissement.

1.4.3 L'Allaitement maternel

Récemment, un lien a été suggéré entre le risque d'apparition de la MA et l'allaitement maternel. Une étude cas-témoin de l'Université de Cambridge¹⁰⁰ portant sur 81 femmes britanniques de plus de 70 ans a observé une diminution significative du risque de maladie d'Alzheimer chez les femmes ayant allaité leurs enfants en comparaison des femmes qui n'ont pas allaité. Des variables telles que l'âge, le niveau d'éducation, la profession exercée, l'âge maternel au moment du premier accouchement, l'âge de survenue de la ménopause ou d'une ovariectomie totale, la prise de traitement hormonal substitutif ont été contrôlées. Malgré la taille restreinte de cet échantillon, les biais liés à ceci sont limités du fait de la corrélation très forte mise en évidence par les scientifiques.

De plus, la durée de l'allaitement par grossesse ainsi que la durée cumulée de l'allaitement maternel durant la vie de la mère ont été prises en compte ainsi que la présence ou non d'une démence. Il a alors été constaté que plus la durée de l'allaitement maternel est importante plus le risque de MA semble réduit. Il y aurait donc un effet dose-dépendant

entre la durée de l'allaitement et les risque de MA. C'est une remarque surprenante car les patients, ayant une maladie d'Alzheimer aujourd'hui, ont probablement tous été allaités. Cependant, cette relation est moins marquée lorsque les participantes ont des antécédents familiaux de démence.

Deux hypothèses directement liées aux effets biologiques de l'allaitement pourraient expliquer ces résultats.

L'allaitement permet de rétablir la sensibilité à l'insuline qui est diminuée pendant la grossesse et donc permet une meilleure tolérance au glucose. Or, chez les patients atteints de la MA, il a été observé une résistance à l'insuline dans le cerveau.

L'allaitement induit aussi une privation de progestérone chez la femme. La progestérone a une action de désensibilisation des récepteurs aux œstrogènes dans le cerveau alors que les œstrogènes pourraient prévenir le déclin de la mémoire et avoir un effet bénéfique dans la protection du cerveau contre la MA.

Bien que cette étude soit l'une des premières à analyser le lien entre les risques d'apparition de la MA et l'allaitement maternel, ces résultats devraient encourager la poursuite des recherches dans ce domaine afin de prévenir le déclin cognitif. Si d'autres études venaient à confirmer ces premières observations, ce nouvel avantage pourrait encourager, de manière encore plus forte, les femmes à allaiter.

1.4.4 L'Alcool

Les effets psychotropes de l'alcool ont été démontrés à de nombreuses reprises. Bien souvent les consommateurs excessifs d'alcool présentent des troubles cognitifs qui peuvent atteindre autant la mémoire que les capacités visuomotrices ou que les capacités d'élaboration ou d'abstraction.

Plusieurs études ont pu constater l'association entre une consommation modérée d'alcool et une diminution du risque d'apparition d'une démence ou d'une MA, plus particulièrement chez les personnes de plus de 60 ans. Toutefois, la consommation chronique et excessive d'alcool serait responsable de plus de 10 % des démences ce qui fait de cette étiologie la quatrième cause de démence à début précoce, pour les moins de 65 ans et la troisième cause chez le sujet âgé après la MA et la démence vasculaire. Après

évaluation des fonctions cognitives des patients ayant une dépendance à l'alcool, dans différentes autres études, il a été constaté que 50 à 70 % souffraient de déficits cognitifs légers et 10 % de troubles cognitifs sévères préjudiciables pour la mise en place des soins psychothérapeutiques et pour la réinsertion des sujets. Depuis longtemps, il est connu qu'un abus chronique d'alcool peut aussi être responsable du syndrome de Korsakoff, aussi nommé démence alcoolique, qui se manifeste notamment par des troubles cognitifs et qui est lié à un déficit en vitamine B1, régulièrement observé chez les patients alcoolodépendants et dû à une malnutrition. Le manque de vitamine B1 associé à l'alcool engendre des lésions cérébrales.

Les effets néfastes d'une importante consommation d'alcool sur les fonctions cognitives des personnes âgées sont maintenant prouvés, l'influence d'une consommation modérée d'alcool, elle, est encore débattue (Tableau 4). Dès 1985, les travaux de Baum-Baicker, suggère un effet favorable d'une consommation modérée d'alcool chez de jeunes individus. Le fait de consommer de l'alcool de manière faible ou modérée permettrait d'améliorer certains types de performances cognitives incluant la résolution de problèmes ainsi que la mémoire à court terme. Cet effet persisterait uniquement au cours du temps de consommation¹⁰¹.

Tableau 4: Facteurs de risque modifiables du déclin cognitif : Données extraites des études sur la consommation d'alcool

Auteurs	Population et âge	Durée de suivi	Résultats et relations trouvés
Inserm et l'University College London, 2014	5054 hommes et 2099 femmes Age moyen:56 ans	10 ans	<ul style="list-style-type: none"> • La consommation d'alcool entre 40 et 60 ans accélérerait le déclin cognitif au cours du vieillissement • La consommation de 36 grammes d'alcool (3,5 verres d'alcool) / jour exposerait à un déclin accéléré de la mémoire
Lemeshow et coll, 1997 ¹⁰²	3777 sujets de la cohorte PAQUID Age > 65 ans	-	<ul style="list-style-type: none"> • La consommation de 3 à 4 verres d'alcool standards / jour diminuait le risque d'apparition de démence ou de MA par rapport aux sujets ne consommant pas d'alcool, abstinents ou buvant moins d'un verre par semaine • Aucun résultat n'a été trouvé pour les personnes buvant moins de 2 verres d'alcool / jour ou plus de 5 verres d'alcool/jour
Elias et coll, 1999 ¹⁰³	733 hommes et 1053 femmes 55< Age<88 ans	-	<ul style="list-style-type: none"> • Augmentation des performances cognitives lors de la consommation de 2-4 verres / jour par rapport aux femmes abstinentes → Non retrouvée chez les hommes

Néanmoins, le fait d'avoir discerné ce lien ne veut pas forcément dire qu'il existe une relation de cause à effet. Les individus qui consomment de manière modérée de l'alcool pourraient aussi avoir des conduites modérées dans de nombreux autres domaines ce qui peut parvenir à un risque de démence moindre. De plus, l'effet protecteur spécifique du vin cette fois, sur la démence était moins visible lorsque l'alimentation était prise en compte. Les consommateurs modérés de vin paraissent se nourrir plus sainement et de manière plus diversifiée. Il est donc nécessaire d'attendre les résultats de prochaines analyses, prenant en compte différents autres facteurs, avant de pouvoir conclure sur ce sujet. Les mécanismes pouvant expliquer cette association sont une diminution des facteurs de risque cardiovasculaires qui peuvent se justifier par une inhibition de l'agrégation plaquettaire, une amélioration du profil lipidique ; l'action directe de l'alcool sur les fonctions cognitives par le biais de la libération d'acétylcholine au niveau de l'hippocampe. Ce

neurotransmetteur a effectivement un rôle dans l'apprentissage et la mémoire. Plus particulièrement pour le vin, son effet protecteur serait dû à sa richesse en flavonoïdes, en raison de leurs propriétés antioxydante et anti-inflammatoire.

Pour conclure, après l'âge de 50 ans, et plus particulièrement chez les sujets âgés une consommation modérée d'alcool ne serait pas à déconseiller. Néanmoins, du fait de la dépendance significative susceptible de s'installer et en l'attente d'études supplémentaires, il paraît encore trop précoce de suggérer à des sujets ne consommant habituellement pas d'alcool, de boire quelques verres d'alcool par semaine.

1.4.5 Le Tabac

Les effets du tabac, du fait de la nicotine, à courte échéance, provoque une stimulation de l'attention et de la mémoire¹⁰⁴. Néanmoins, sur le long terme, le tabagisme est lié à une augmentation des altérations cognitives atteignant particulièrement les performances mnésiques, la rapidité à traiter l'information.

Bien que toutes les études n'aient pas confirmé le lien entre l'augmentation de la vitesse du déclin cognitif et le tabagisme, une majorité des études prospectives parviennent à une conclusion similaire sur l'effet néfaste de celui-ci sur les performances cognitives sur une longue durée ainsi que sur le lien entre tabagisme et augmentation du risque de MA et de démence vasculaire (Aleman et coll, 2005¹⁰⁵ ; Richards et coll, 2003¹⁰⁶ ; Ott et coll 2004¹⁰⁷).

Une relation entre tabagisme et modification structurelle au niveau cérébral ainsi que sur la réversibilité de ces changements et une association entre le nombre de paquets-années consommés et l'épaisseur corticale, ont également été observées. L'épaisseur corticale est un biomarqueur du vieillissement cognitif. Le cortex cérébral correspond à la couche superficielle du cerveau, à la partie périphérique des hémisphères cérébraux ; il est formé par de la substance grise contenant notamment les corps cellulaires des neurones. Bien que l'amincissement cortical persiste durant de nombreuses années après la cessation du tabac, une récupération partielle chez les ex-fumeurs pourrait être un argument important pour promouvoir l'arrêt du tabac¹⁰⁸.

1.4.6 Sommeil et mélatonine

➤ Le sommeil

La MA s'accompagne fréquemment de troubles du sommeil qui peuvent se manifester autant par une dégradation de la qualité du sommeil que par un fractionnement du temps de repos. Des syndromes d'apnée du sommeil ont même été quelquefois constatés chez ces patients ainsi qu'une interversion des cycles jour-nuit à un stade avancé de la maladie. Cependant, un nombre croissant d'études montrent des relations bidirectionnelles entre cette pathologie et le sommeil (Tableau 5). Les troubles du sommeil pourraient être impliqués dans la survenue de la MA ainsi que dans d'autres pathologies neurodégénératives en favorisant le déclin cognitif.

Déjà en 2010, A.Loerbroks et al¹⁰⁹ évoquait la possible existence d'une relation entre la survenue de déficit cognitif et certaines caractéristiques du sommeil. Il avait été émis l'hypothèse d'un lien entre une durée de sommeil supérieure ou égale à neuf heures et la survenue de déficience cognitive atteignant notamment la mémoire verbale.

Une qualité de sommeil altérée peut engendrer une somnolence diurne qui peut causer une diminution de la vigilance qui influe de manière négative sur les fonctions exécutives. En revanche, une fragmentation du sommeil peut également engendrer un sommeil diurne et une diminution de la capacité à gérer le stress¹¹⁰. Une privation de sommeil induit une diminution des facultés, un ralentissement des réflexes, du temps de réaction et nuit à la formation des souvenirs et de ce fait à la mémoire¹¹¹.

Tableau 5: Facteurs de risque modifiables du déclin cognitif : Données extraites des études sur le sommeil

Auteurs	Population et âge	Durée de suivi	Résultats et relations trouvés
Terri Blackwell et coll, 2011 ¹¹² .	3132 Hommes Age moyen : 76.4 ans	2 ans	<ul style="list-style-type: none"> • Lien entre la fragmentation du sommeil et la diminution des fonctions cognitives (fonctions exécutives++) • Plus le sommeil est fragmenté, plus le risque de déclin des fonctions cognitives augmente de manière significative
Foley et coll, 2003 ¹¹³	718 Hommes 79 < Age <97 ans	1 an	<ul style="list-style-type: none"> • Aucune association entre les troubles respiratoires du sommeil et le fonctionnement cognitif
Gildner et coll, 2014 ¹¹⁴	30000 sujets Age > 50 ans	-	<ul style="list-style-type: none"> • Les personnes qui dorment entre 6 et 9h /nuit présentent des scores cognitifs significativement plus élevés que les individus dormant moins de 6h (p<0.001) et plus de 9h (p<0.001) • Association positive entre une bonne qualité de sommeil et des scores cognitifs plus importants. • Différence significative entre les deux sexes : les hommes ont une meilleure qualité de sommeil que les femmes
Virta et coll, 2013 ¹¹⁵	2336 sujets Age > 65 ans	22,5 ans	<ul style="list-style-type: none"> • Les personnes ayant une durée de sommeil < 7h/nuit ou > 8h/nuit ont des performances cognitives diminuées 20 ans plus tard en comparaison aux sujets dormant entre 7 et 8h / jour • La prise d'hypnotique ou d'anxiolytique pendant au moins 60 jours/ an était associée, de manière significative, à une diminution du fonctionnement cognitif uniquement chez les hommes de 70 à 75 ans → Lien plus fort chez les porteurs de l'allèle ε4 du gène de l'ApoE.

Toutes ces observations suggèrent que la durée et la qualité du sommeil sont des éléments indispensables au bon fonctionnement cognitif et que l'amélioration de la structure du sommeil pourrait permettre d'atténuer le déclin cognitif alors que l'importance du sommeil dans notre société est encore trop souvent sous-estimée.

Selon une étude publiée dans la revue *Nature Neuroscience* (2015), les troubles du sommeil affectant les sujets âgés contribueraient à l'accumulation de protéines bêta-amyloïdes conduisant au déclin cognitif. L'hypothèse d'un cercle vicieux est émise entre les troubles du sommeil lent responsables d'une accumulation de protéines bêta-amyloïdes elle-même à l'origine d'une réduction de la quantité de sommeil lent¹¹⁶.

Grâce à des modèles expérimentaux, Kang et al. (2009)¹¹⁷, avaient auparavant montré que la quantité de peptides bêta-amyloïdes solubles dans le liquide interstitiel de l'hippocampe était associée négativement avec la durée du sommeil. L'administration intracérébrale d'orexine, un neurotransmetteur produit par le cerveau pour réguler le sommeil, en particulier les cycles veille/sommeil, lors d'une étude sur des souris, avait permis d'augmenter les niveaux de peptides bêta-amyloïdes ainsi que l'éveil. A l'inverse, lors d'un traitement systémique par un antagoniste des récepteurs à l'orexine, le dépôt de plaques bêta-amyloïdes s'était transformé en protéine précurseur de l'amyloïde.

Une augmentation de la durée de sommeil provoquée par une carence en orexine parvient à diminuer la quantité de dépôt bêta-amyloïde qui se développe dans le cerveau lors de la MA¹¹⁸. Ces premières données suggèrent que l'augmentation de la durée ou/et de la qualité de sommeil pourrait être bénéfique pour retarder ou atténuer l'apparition des dépôts bêta-amyloïdes retrouvés dans la MA et donc diminuer la progression de la pathologie.

➤ **La mélatonine**

Il s'agit d'une hormone endogène, synthétisée par la glande pinéale aussi appelée épiphyse, qui présente un rythme de sécrétion dépendant de l'alternance lumière-obscurité (ANNEXE 11). Cette neurohormone est utilisée par l'organisme comme régulateur du rythme circadien et est libérée en réponse à l'absence de lumière. Cette hormone contribue donc à la régulation de phénomènes rythmiques, journaliers et saisonniers. Les taux plasmatiques de mélatonine fluctuent au cours des 24 heures. Durant la journée, les taux

plasmatiques varient de 15 à 35 pg/mL alors qu'ils atteignent voire dépassent les 100 pg/mL chez le sujet jeune.

La mélatonine est produite de manière maximale à l'adolescence, cette production diminue progressivement avec l'âge. La synthèse de mélatonine peut même disparaître chez le vieillard¹¹⁹. Cette neurohormone régule donc le rythme veille/sommeil, les rythmes neuroendocriniens ou encore les cycles de la température corporelle¹²⁰

En cas de déficit, notamment chez la personne âgée, la plupart des symptômes sont liés au sommeil. Des difficultés d'endormissement, un sommeil agité et non réparateur, des réveils nocturnes, une mauvaise résistance face au décalage horaire, une fatigue chronique, un réveil difficile, une irritabilité, une anxiété, une agressivité peuvent exister. Une déficience en mélatonine peut aussi se caractériser par des tensions musculaires excessives, une diminution du rythme cardiaque, une baisse des performances professionnelles, une hypertension.

Cette neurohormone aurait une action hypnotique ainsi qu'un effet chronobiotique. Contrairement au classique mécanisme de rétrocontrôle négatif bien connu en endocrinologie, la réponse à une administration exogène de mélatonine se traduit par un changement dans la sécrétion endogène de mélatonine selon une courbe de réponse de phase¹²¹. En fonction de l'heure à laquelle est administrée la dose exogène, les modifications impactant sur la phase du rythme endogène vont être différentes. Ainsi, il a été constaté une avance de phase en cas d'administration de mélatonine dans l'après-midi ou en soirée et, à l'inverse, un retard de phase avec une amplitude plus faible voire même une absence de phase lors d'une administration matinale ou à midi¹²².

La mélatonine pourrait aussi, favoriser le sommeil profond grâce à l'activation du récepteur cérébral MT2¹²³.

Une étude a aussi montré le bénéfice d'une préparation à libération prolongée tant sur l'insomnie que sur la vigilance diurne et les troubles de l'humeur associés, chez des patients pinéalectomisés¹²⁴.

Le tractus gastro-intestinal sécrète lui-aussi de la mélatonine à des taux beaucoup plus importants que dans la glande pinéale mais cependant elle n'est pas redistribuée dans la circulation sanguine et reste là où elle a été libérée. Elle a donc une place importante dans

la santé du système gastro-intestinal. La mélatonine est aussi retrouvée au niveau de la peau. À l'obscurité, la mélatonine entraîne l'agrégation des vésicules de mélanine dans les mélanocytes, ce qui induit un éclaircissement de la peau alors qu'à la lumière la production de mélatonine est inhibée¹²⁵. Enfin, la mélatonine est produite dans la rétine où elle reste concentrée afin de permettre l'adaptation de la rétine à la diminution de l'intensité lumineuse¹²⁶.

Outre son implication dans les cycles circadiens, la mélatonine paraît posséder diverses fonctions¹²⁷. Elle joue aussi le rôle d'antioxydant, elle protégerait l'ADN nucléaire et l'ADN mitochondrial contre les dommages oxydatifs. Elle stabilise les membranes cellulaires¹²⁸.

La mélatonine endogène, produite par le système pinéal, influe positivement sur le système immunitaire qu'elle stimule¹²⁹. Elle agirait aussi sur la régulation de la pression artérielle. Plus particulièrement en relation avec les fonctions cognitives, la mélatonine semble aussi jouer un rôle dans la démence. Une étude sur 189 résidents de 12 établissements de soins aux Pays-Bas, âgés en moyenne de 85,8 ans, a montré qu'une exposition à la lumière et la prise de mélatonine à la dose de 2,5 mg par jour, par rapport au groupe contrôle, améliore significativement les troubles du sommeil. La prise de mélatonine a permis de diminuer la latence d'endormissement de 8,2 minutes et d'augmenter la durée de sommeil de 27 minutes chez ces sujets. L'association de la lumière et de la prise de mélatonine a également permis une diminution des comportements agressifs et des phases d'agitation nocturnes qui sont des symptômes couramment observés chez des patients déments. Elle a aussi permis à ces personnes d'avoir un sommeil plus efficace. L'exposition à la lumière permet, à elle seule, de diminuer le déclin cognitif, les symptômes dépressifs ainsi que les limitations fonctionnelles du quotidien¹³⁰. Chez les patients atteints notamment de la maladie d'Alzheimer, il paraît important d'améliorer le sommeil du malade car cela permettrait aussi d'améliorer leurs fonctions cognitives ainsi que leur humeur. L'importance de l'éclairage en journée et de la diminution des sources de lumière en soirée prend alors tout son sens.

A partir de trois essais contrôlés vs placebo, une méta-analyse conclue à des améliorations significatives du comportement psychopathologique : avec une diminution des symptômes dépressifs, de l'anxiété ainsi que de l'apathie et une baisse des hallucinations, des idées

délirantes, de l'agitation, de l'irritabilité et des troubles de l'appétit. Un traitement par mélatonine pourrait donc se révéler efficace pour combattre les troubles comportementaux liés à la démence. Néanmoins, cette méta-analyse n'a trouvé aucune preuve de l'efficacité de la mélatonine dans le traitement des troubles cognitifs¹³¹.

Les aliments les plus riches en mélatonine sont les noix ainsi que les noisettes. Elles permettent d'augmenter les concentrations de mélatonine dans le sang qui sont elles-mêmes corrélées à une augmentation des capacités antioxydantes de l'organisme. Leur apport est d'ailleurs recommandé grâce à l'abondance de composés bénéfiques que contiennent les noix¹³²La mélatonine est également retrouvée dans diverses autres sources d'origine végétale en particulier la tomate ainsi que les céréales comme l'orge, le riz, l'avoine, le maïs mais aussi les bananes, l'ananas, les cerises, les olives, les baies de goji, les amandes ainsi que le raisin¹³³.

L'European Food Safety Authority et la Commission européenne ont jugé que les compléments alimentaires comportant de la mélatonine sont en capacité de soulager les effets subjectifs du décalage horaire, à condition de délivrer 0,5 mg de mélatonine par portion et d'être pris avant le coucher, le jour du départ et les jours suivant l'arrivée à destination et peuvent aussi réduire le temps nécessaire à l'endormissement, à condition de délivrer 1 mg de mélatonine par portion et d'être pris avant le coucher. A l'inverse, tous ces compléments alimentaires ne peuvent pas affirmer améliorer la qualité du sommeil ou aider à réguler les rythmes circadiens. Ces mentions sont interdites.

Selon Richard Wurtman (MIT, Cambridge, Massachusetts), un des spécialistes mondiaux de la mélatonine, chez les sujets de plus de 50 ans, cette hormone n'est efficace que si elle est administrée avant la nuit à une dose n'excédant pas 0,3 mg. En effet, si les récepteurs cérébraux à la mélatonine sont exposés à un excès d'hormone, ils cessent de fonctionner¹³⁴.

A doses thérapeutiques (jusqu'à 300mg/j), les seuls effets indésirables qui ont pu être observés sont minimes et ne présentent aucun risque. A l'inverse de la classe des benzodiazépines, la mélatonine n'engendre pas de dépendance, d'effet rebond après l'arrêt du traitement. Elle pourrait, cependant, provoquer des migraines, comme le montre une étude multicentrique randomisée et contrôlée sur 170 patients, souffrant d'insomnie, et âgés d'au moins 55 ans recevant une dose de 2 mg de mélatonine sous une forme libération prolongée pendant 3 semaines.^{135,136}.

Dans le cas d'un surdosage, une somnolence, une léthargie au réveil sont probables ainsi qu'une possible migraine, des perturbations hormonales et des sauts d'humeur. La clairance de la substance active est attendue dans les 12 heures suivant l'ingestion et aucun traitement particulier n'est à administrer.

Certains comprimés de mélatonine mis en vente sur le marché peuvent contenir 3 à 10 fois plus de mélatonine que la dose nécessaire pour reproduire l'effet physiologique de la substance endogène afin d'améliorer la qualité du sommeil. Une telle dose pourrait engendrer, à terme, une irrégularité du rythme circadien sachant que la dose moyenne suffisante par jour serait de 0,3 mg.^{137,138} A des doses supra-thérapeutiques, in vitro, la mélatonine est aussi inductrice des cytochromes 3A, les conséquences cliniques sont, à ce jour, non connues.

1.4.7 Stress psychologique et dépression

Depuis de nombreuses années, des médecins s'interrogent sur le fait que la dépression puisse être un facteur de risque de démence et nombreuses sont les études qui ont évoqué l'existence d'un lien entre les troubles cognitifs et le stress psychologique ainsi qu'avec la dépression du sujet âgé. Au cours du vieillissement, les troubles cognitifs et les symptômes dépressifs sont souvent liés. En particulier, lorsqu'elle est d'apparition tardive¹³⁹, la dépression majeure des sujets âgés est fréquemment associée à des troubles des fonctions exécutives touchant les activités instrumentales du quotidien¹⁴⁰ ainsi qu'à un ralentissement de la vitesse de traitement de l'information¹⁴¹. Lorsqu'elle apparaît plus précocement et de façon récurrente, la dépression de la personne âgée serait liée, d'après des études, à une altération de la mémoire épisodique¹⁴² (Tableau 6)

Tableau 6: Facteurs de risque modifiables du déclin cognitif : Données extraites des études sur la dépression

Auteurs	Population et âge	Durée de suivi	Résultats et relations trouvés
Saczynski et coll, 2010 ¹⁴³	949 sujets Age moyen : 75 ans	17 ans	<ul style="list-style-type: none"> • Chez les sujets qui souffraient de dépression au départ, 21,6% ont déclenché une démence alors que chez les sujets qui n'en souffraient pas, seulement 16,6% ont développé cette pathologie • Les sujets dépressifs ont un risque significativement plus important d'être exposés à une démence (RR> 1.5)
Dotson et coll, 2010 ¹⁴⁴	1239 sujets Age moyen : 55,5 ans	24,7 ans	<ul style="list-style-type: none"> • Les sujets ayant présenté un épisode dépressif majeur ont un risque de survenue d'une démence augmenté de 87%. • Relation dose-dépendante entre le nombre d'épisodes dépressifs majeurs et le risque de développer une démence.
Russ et coll, 2011 ¹⁴⁵	73000 sujets Age moyen : 55,9 ans	10 ans	<ul style="list-style-type: none"> • Association significative entre la détresse psychologique élevée et une probabilité plus élevée de mourir d'une démence

Tous ces résultats sont confirmés par des études plus récentes permettant de déterminer avec certitude que les personnes présentent des dépressions avant le diagnostic de déclin cognitif léger et de démence¹⁴⁶.

Enfin, l'âge d'apparition des premiers symptômes semble être un facteur important à considérer dans cette relation. Ainsi, une dépression survenant au moins dix années avant le diagnostic de démence¹⁴⁷ ou une histoire de dépression pendant la vie sont aussi liées à un risqué plus élevé de MA.

Toutes ces données invitent à poursuivre encore davantage les recherches afin de déterminer si la dépression est un facteur de risque direct du déclin cognitif ou s'il est associé avec d'autres facteurs causals. Il faudrait notamment étudier l'impact d'une

diminution de l'activité physique, des contacts et implications sociales en lien avec la dépression et leur impact sur l'apparition de déficit cognitif.

Indépendamment de la dépression sévère, le stress émotionnel tout au long de la vie semble jouer un rôle dans le vieillissement cérébral pathologique (Tableau 7). Selon une étude, plus le nombre d'évaluation du score de stress était positif, plus le risque de démence s'élevait séquentiellement¹⁴⁸. Un stress durant l'enfance et l'adolescence, comme le décès d'un parent, pourrait aussi conduire à une démence à un âge ultérieur. Cependant, cette association était atténuée si le parent devenu veuf s'était remarié et elle n'a pas été démontrée pour les démences autres que la maladie d'Alzheimer¹⁴⁹. Un haut niveau d'anxiété et une importante vulnérabilité au stress, qui sont deux caractéristiques afférentes au névrosisme, seraient également associés à un déclin des fonctions cognitives plus rapide ainsi qu'à un risque accru de MA¹⁵⁰. Un grand nombre de facteurs pourvoyeurs de stress peuvent aussi augmenter le risque de démence parmi lesquels : la précarité sociale, la perte d'un parent, la précarité au travail. Le stress pourrait provoquer un dysfonctionnement cérébral par le biais de la perturbation de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien ou axe corticotrope et de l'hypercortisolémie qui en découle ainsi que de l'atrophie hippocampique. Un statut socio-économique bas chez les personnes âgées augmente le risque de déficience cognitive¹⁵¹.

Un autre élément, venant affirmer les conséquences néfastes que peut jouer un stress chronique sur les fonctions cognitives, est l'augmentation du risque d'apparition de troubles cognitifs pour les personnes qui, au moment de la cinquantaine, sont veuves ou divorcées. Le stress engendré par un décès ou une séparation pourrait, à terme, provoquer des troubles cognitifs. Une fois encore, le risque le plus important d'apparition de la MA était retrouvé chez les sujets porteurs de l'allèle $\epsilon 4$ de l'apolipoprotéine E déjà veufs ou divorcés en milieu de vie et l'étant encore au moment du suivi, lors de l'évaluation des fonctions cognitives. Différentes variables pourraient probablement influencer cette relation. Le fait de vivre seul pourrait notamment être à l'origine d'une diminution des stimulations cognitives, des activités et contacts sociaux ainsi que d'une moindre implication sociale alors qu'ils sont de plus en plus mis en avant comme facteurs protecteurs de la cognition¹⁵².

Enfin, il ne faudrait pas oublier que le stress est aussi lié à des troubles du comportement alimentaire conduisant à une prise alimentaire déséquilibrée et qui pourraient, de ce fait, participer aussi à l'altération des fonctions cognitives.

Pour terminer, un autre vecteur de stress important peut être le travail, mais qui, dans ce cas pourrait être protecteur puisque le risque de démence diminuerait respectivement de 64% et de 55% pour un niveau élevé de complexité au travail en relation avec des gens et des choses. Cette diminution du risque de démence et de MA pourrait s'expliquer par le fait que la complexité au travail concourait probablement à la réserve cognitive grâce à la stimulation cognitive plus importante sur une longue durée.

Tableau 7: Facteurs de risque modifiables du déclin cognitif : Données extraites des études sur le stress et la dépression

Auteurs	Population et âge	Durée de suivi	Résultats et relations trouvés
Hazzouri et coll, 2011 ¹⁵³	1789 sujets Age moyen : 80 ans	6.3 ans	<ul style="list-style-type: none"> • Diminution de 50% du risque de démence et de troubles cognitifs chez les sujets qui ont conservé, durant toute leur vie, un statut socio-économique élevé ou qui ont eu des cheminements avec un haut niveau scolaire
Norton et coll, 2009 ¹⁵⁴	5092 sujets Age > 65 ans	-	<ul style="list-style-type: none"> • Risque six fois plus élevé de démence pour les conjoints de personne souffrant de démence en comparaison des sujets qui ont des conjoints sans démence
Kroger et coll, 2007 ¹⁵⁵	3557 sujets Age > 65 ans	10 ans	<ul style="list-style-type: none"> • Relation significative entre des niveaux élevés et intermédiaires de complexité du travail en lien avec des personnes et des choses et une diminution du risque de démence
Andel et coll, 2004 ¹⁵⁶	10079 sujets Age > 65 ans	-	<ul style="list-style-type: none"> • Réduction du risque de maladie d'Alzheimer chez les personnes exerçant un travail complexe en lien avec des personnes

En conclusion, de très nombreux travaux ont montré l'influence négative du stress psychologique sur le vieillissement cognitif. Il représente un facteur de risque considérable du déficit cognitif et de la démence et cela à tous les stades de la vie. Différentes hypothèses pourraient expliquer ce phénomène telles que l'effet du stress sur l'axe corticotrope, l'augmentation des cytokines pro-inflammatoires, le stress oxydant, la régulation de l'insuline...De manière plus générale, le stress psychologique peut aussi être à l'origine d'une diminution des contacts sociaux, d'un tabagisme, d'une prise excessive d'alcool, de troubles du sommeil ainsi que d'une alimentation déséquilibrée.

II- Intérêt de la nutrition dans la prévention du déclin cognitif

Comme tout autre partie du corps humain, le cerveau nécessite des apports nutritifs corrects afin d'obtenir une fonctionnalité optimale et éviter un vieillissement cérébral prématuré. Il faut savoir que l'activité cérébrale dépend de plus de 40 nutriments. Le cerveau est également le centre de régulation de l'appétit, de la satiété et de l'anorexie.

Chez le sujet âgé, les déficits nutritionnels sont fréquents et multifactoriels ce qui participe à aggraver les risques de carence lorsque plusieurs facteurs de risque sont associés. Les risques les plus fréquents de déficits, cités par les experts, sont la précarité sociale, la difficulté à mastiquer qui conduit à éliminer certains aliments de son alimentation, la prise de nombreux médicaments qui peuvent avoir un effet sur la satiété ou qui, par leur effet diurétique, favorisent l'élimination de micronutriments, un stress important qui, comme la perte d'un conjoint, entraîne des troubles du comportement alimentaire, la réduction de la mobilité, la perte de la vue et de l'odorat, sans oublier le vieillissement de l'intestin qui assure avec moins d'efficacité son rôle dans l'absorption de nutriments. Enfin, le rôle du microbiote dans la synthèse de vitamines comme la vitamine B3 pourrait aussi être un facteur de risque de déficit, puisque la qualité de la flore intestinale est déterminée par l'alimentation. L'ensemble de ces facteurs participe à un effet de spirale aggravant le risque de déficit voire de carence à l'origine de la dénutrition liée à l'âge. Or, la dénutrition représente un problème de santé publique puisqu'elle augmente de façon très significative le risque de morbidité en jouant un rôle majeur dans le déficit immunitaire, le risque de surinfection, la sarcopénie, le risque de survenue d'escarre, le risque de chute et de fracture...(Figure 4). Lors de la spirale de la dénutrition,

des troubles psychiques, qui pourraient être, en partie, dus à des déficits nutritionnels, sont également décrits. La dénutrition, en conduisant à des carences nutritionnelles, est donc un facteur aggravant des troubles cognitifs. Dans la partie qui va suivre, nous décrirons les facteurs nutritionnels pour lesquels, en cas de carence, des troubles cognitifs sont admis.

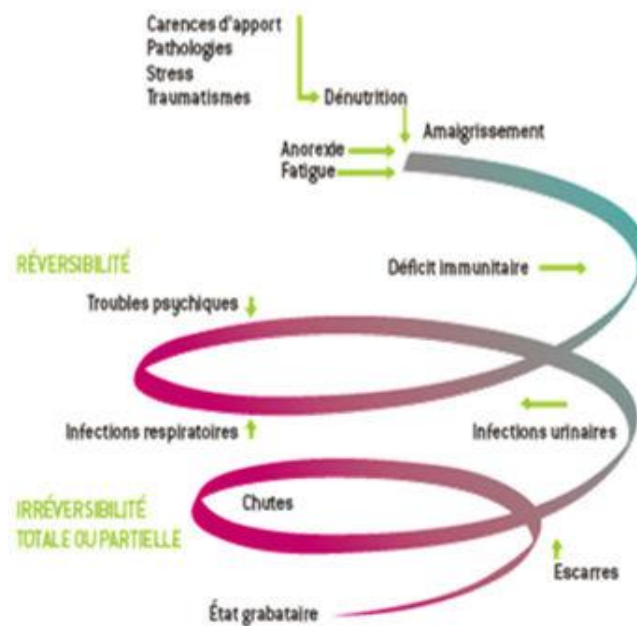


Figure 4: Spirale de la dénutrition d’après le Dr Monique Ferry (1993)

2.1) La nutrition

Du latin *nutrire* : nourrir, la nutrition regroupe les processus par lesquels un être vivant transforme des aliments pour assurer son fonctionnement.

Selon l’OMS, la nutrition se définit par « l’apport alimentaire répondant aux besoins de l’organisme. Une bonne nutrition, c’est-à-dire un régime adapté et équilibré et la pratique régulière d’exercice physique sont autant de gages de bonne santé. Une mauvaise nutrition peut entraîner un affaiblissement de l’immunité, une sensibilité accrue aux maladies, un retard de développement physique et mental et une baisse de productivité ».

De nombreuses études scientifiques montrent un lien entre la nutrition et la santé. En effet, les divers nutriments doivent être apportés par l’alimentation en proportion suffisante. Les

nutriments regroupent les micronutriments (vitamines, minéraux, oligoéléments) et les macronutriments (protéines, glucides, et lipides).

L'amélioration des apports nutritionnels permettrait de réduire les maladies telles que les cancers, les maladies cardiovasculaires, l'obésité, le diabète de type 2, etc. Ces apports nutritionnels varient d'un individu à un autre, selon son âge, son sexe, son activité physique et son état physiologique. L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) définit des valeurs repères : « Apports nutritionnels conseillés (ANC) », qui sont fixées pour chaque nutriment. Ces dernières représentent « l'apport permettant de couvrir les besoins physiologiques de la plus grande partie de la population, population en bonne santé ou supposée comme telle ».

2.2) Impact des déficits et des carences en nutriments sur la cognition¹⁵⁷

Tous les micronutriments présentés ci-dessous détaillent les conséquences des carences sur la cognition, chez les sujets âgés, alors que, dans la partie sur les études (2.3), il s'agit de subdéficits.

2.2.1 La vitamine D

Les déficits en vitamine D sont fréquents en France et à travers le monde. L'étude nationale nutrition santé 2006-2007¹⁵⁸ a montré que 4,4% des adultes souffrent d'un déficit modéré en vitamine D (25OH-Vitamine D compris entre 12,5-25nmol/L). En revanche, les déficits sévères avec des valeurs < 12,5nmol/L sont très rares.

La vitamine D ou calciférol fait partie du groupe des vitamines liposolubles. C'est une hormone stéroïde synthétisée par la peau. Cette synthèse cutanée représente la plus grande source de vitamine D. Mais en cas d'exposition insuffisante au soleil, la vitamine D peut être apportée par l'alimentation notamment par les poissons gras comme le foie de morue, le saumon, la sardine, le maquereau ainsi que le jaune d'œuf. La vitamine D existe sous deux formes : la vitamine D2 ou ergocalciférol qui est produite photochimiquement par les plantes et la vitamine D3 ou cholécalciférol qui est synthétisée au niveau des couches profondes de l'épiderme.

Sous l'action des UVB, le 7-déhydrocholestérol contenu dans l'épiderme est transformé en vitamine D (Figure 5). Après deux hydroxylations, nous obtenons la 1-25 (OH)₂D₃ actif. Cette dernière se lie aux protéines de transport, les VDPB (Vitamine D Binding Protein) puis est distribuée aux organes cibles (par exemple le cerveau) par l'intermédiaire de la circulation sanguine, c'est la voie endocrine. Des travaux intéressants ont montré que le cerveau possède l'enzyme 1 alpha hydroxylase et la présence de deux types de récepteurs à la vitamine D: le récepteur de la vitamine D (Vitamin D Receptor VDR) et le récepteur membranaire MARRS (Membrane-Associated Rapid Response Steroid-Binding).

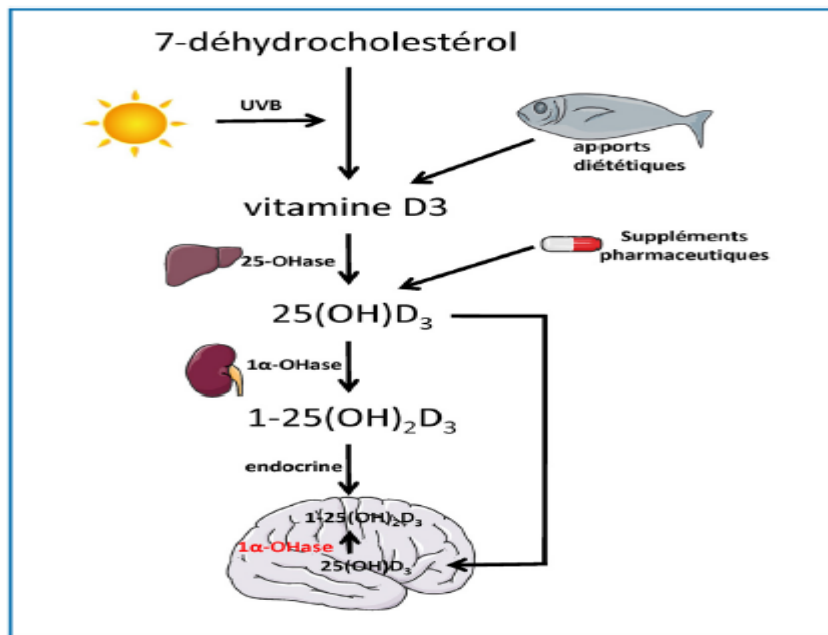


Figure 5: Synthèse de la vitamine D et cerveau d'après Pascal Millet et coll, 2014

Au côté du rôle largement décrit de la vitamine D dans le métabolisme phosphocalcique et de son bénéfice pour le maintien de la masse osseuse, il a été plus récemment montré que la vitamine D possède aussi des rôles extra-osseux¹⁵⁹. Elle serait également un neuro-immuno-modulateur. La vitamine D serait **neuroprotectrice et interviendrait à divers endroits dans le système nerveux et dans le processus de plasticité neuronale comme l'axogénèse**. Elle régulerait également l'excitotoxicité liée au calcium dans les neurones, par la production de protéines de liaison au calcium. Elle permettrait aussi de lutter contre différents stress en inhibant l'apoptose et la dégénérescence axonale.

Ces relations restent encore des suppositions et font l'objet de nombreuses études, de fait l'apport nutritionnel conseillé est de 5µg/jour pour les adultes et de 10-15µg/jour pour les

sujets âgés. Il est défini pour le maintien de l'équilibre homéostatique et il est encore trop tôt pour proposer des recommandations permettant de couvrir les besoins en vitamine D assurant un rôle neuroprotecteur mais il pourrait être supérieur au besoin actuel.

A haute dose (supérieure à 50 000 UI/jour de vitamine D), la vitamine D peut être toxique.

La vitamine D étant liposoluble, elle peut s'accumuler dans l'organisme entraînant des manifestations telles qu'une anorexie, une polyurie, une constipation, de la fatigue, une perte de poids, des céphalées, une dépression, des calcifications rénales et vasculaires, de l'hypertension et une anémie qui sont les signes d'une hypercalcémie.

2.2.2 Les vitamines du groupe B¹⁶⁰

Ce groupe rassemble huit vitamines hydrosolubles jouant un rôle prépondérant dans le métabolisme des cellules et dans la synthèse des neuromédiateurs.

a) Vitamine B1 ou Thiamine

La vitamine B1 est surtout apportée par les aliments sous forme de thiamine libre et de triphosphate de thiamine (TTP). Il existe, par ailleurs, une faible synthèse endogène par la flore microbienne intestinale. Non stockée dans l'organisme, il est essentiel d'avoir un apport régulier et suffisant en vitamine B1.

Cette vitamine est présente dans les végétaux comme les céréales complètes, les légumes, les fruits et les graines mais aussi dans les viandes blanches, le poisson, les œufs et le lait.

Chez l'adulte, le pool corporel de vitamine B1 est réparti principalement sous forme libre circulante (25%) ou sous forme de pyrophosphate de thiamine (75%) dans les globules blancs, les globules rouges, les plaquettes, le foie, le cerveau, les reins, le cœur et le LCR.

Essentielle au cerveau, la vitamine B1 permet l'utilisation du glucose, la production d'énergie et elle possède, de plus, un rôle dans la transmission nerveuse. La thiamine libre et le triphosphate de thiamine sont des stimulants de la neurotransmission et de la synthèse de l'acétylcholine. En raison du lien entre la MA et le déficit en acétylcholine, l'apport de vitamine B1 est important¹⁶¹. La vitamine B1 possède aussi un rôle catalytique dans la formation d'acetyl-coenzyme A; le coenzyme A jouant un rôle primordial pour le

métabolisme des molécules dans le cycle de Krebs et la production d'Adénosine TriPhosphate (ATP), ou dans la synthèse des acides gras et des stéroïdes endogènes.

Selon la Commission Européenne, la thiamine peut prétendre aux allégations : « **contribue au fonctionnement normal du système nerveux, à des fonctions psychologiques normales**, et aussi à une fonction cardiaque normale ainsi qu'un métabolisme énergétique normal », si et seulement si les aliments et/ou compléments alimentaires contiennent au moins 0,16 mg de vitamine B1 (thiamine) pour 100 g, 100 ml ou par emballage si le produit ne contient qu'une portion.

L'apport nutritionnel conseillé est de 1,3 mg/jour pour les hommes, 1,2mg/jour pour les femmes, et de 1,2 mg/j pour les personnes âgées.

La carence en vitamine B1 est à l'origine du « béribéri ». Après plusieurs jours de carence, des signes de fatigue, de diminution des fonctions intellectuelles, une irritabilité, des crampes, des anomalies de l'électrocardiogramme se manifestent. En cas de carence prolongée, des douleurs des extrémités des membres peuvent apparaître.

Une étude réalisée chez des rats¹⁶², a montré que la carence en thiamine entraîne des changements comportementaux allant de légers déficits cognitifs à de graves problèmes de mémoire. Il a aussi été observé que cette carence en thiamine entraînait une perte neuronale dans certains noyaux thalamiques ainsi que la perte de tissu dans des régions comme le thalamus, les corps mamillaires et le cortex.

b) Vitamine B3 ou vitamine PP ou niacine

Le terme « niacine » regroupe l'acide nicotinique (acide pyridine-3-carboxylique), la nicotinamide et leurs métabolites actifs. La nicotinamide est activée dans l'organisme par fixation de groupements ribose, phosphate et adénine pour donner le NAD (Nicotinamide Adénine Di-nucléotide) et le NADP (Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate). Le pool de niacine est distribué dans tous les tissus et en particulier dans le foie, les muscles et le sang, essentiellement sous forme de NAD ou de NADP, et en faible quantité, sous forme d'amide nicotinique libre.

La vitamine B3 est d'origine alimentaire. La niacine se trouve surtout dans la viande rouge, les volailles, les poissons, les légumes, la levure de bière.

Il s'y ajoute une synthèse endogène de NAD qui couvre environ 15% des besoins journaliers, au niveau du foie, des érythrocytes et de la flore microbienne intestinale.

NAD et NADP agissent comme des co-substrats spécifiques de diverses protéines vectrices d'hydrogène dans les réactions d'oxydo-réduction. L'azote du noyau pyridine se comporte comme accepteur et transporteur d'hydrogène d'un substrat sur un autre. NAD et NADP sont les coenzymes de nombreuses déshydrogénases intervenant dans le métabolisme oxydo-réducteur de tous les macronutriments.

D'après la Commission Européenne, les allégations auxquelles les aliments et/ou les compléments alimentaires contenant de la niacine peuvent prétendre sont : « contribuer au **fonctionnement normal du système nerveux**, contribuer au maintien d'une peau et de muqueuses normales, aux fonctions physiologiques normales, à la réduction de la fatigue, au métabolisme énergétique normal », si et seulement si ces produits contiennent au moins 3,2 mg de vitamine B3 (niacine) pour 100 g, 100 ml ou par emballage si le produit ne contient qu'une portion.

La vitamine B3 participe à la synthèse de la sérotonine, neuromédiateur de l'humeur.

L'apport nutritionnel conseillé est de 14mg/jour pour les hommes adultes, 11mg/jour pour les femmes adultes ainsi que pour les sujets âgés.

La carence d'apport en niacine s'observe chez la population touchée par les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin comme la maladie de Crohn, la maladie coeliaque, la cirrhose, l'alcoolisme. Sa carence est associée à une pathologie la « Pellagre » qui entraîne l'apparition de problèmes de peau, de diarrhées, une confusion mentale et dans d'extrêmes cas la mort. De telles carences peuvent être retrouvées en cas de dénutrition sévère. Il n'y a pas de donnée estimant la prévalence de ces déficits chez les personnes âgées dénutries vivant en institution et/ou présentant des signes de confusion mentale. Cependant, une sous-estimation est à redouter en présence de signes de carence dont les symptômes pourraient être prévenus en cas de supplémentation.

c) La vitamine B5 ou acide Pantothénique

Du mot grec *Pantos* signifiant « de partout », l'acide pantothénique est ubiquitaire. La vitamine B5 est formée par un acide pantoïque lié à une molécule de β -alanine par un groupement carbonyle.

La vitamine B5 est apportée par les aliments tels que la levure de bière, les abats, le jaune d'œuf, les céréales complètes, l'avocat, les cacahuètes, le soja, le lait, la gelée royale... Elle peut être aussi fabriquée par la flore intestinale.

Le pantothénate qui rassemble l'acide pantothénique et toutes ses formes biologiquement actives, circule dans le plasma sous forme libre avant d'être réparti au foie, aux reins, aux glandes surrénales, au cerveau et au cœur.

La vitamine B5 a pour fonction de réguler le cycle de Krebs et la production d'énergie, stimuler la cétogénèse et contrôler la synthèse endogène des Acides Gras (AGs) à longues chaînes ou des stéroïdes, le cholestérol en particulier.

Les autorités de santé européennes ont estimé que la vitamine B5 peut prétendre « contribuer au métabolisme énergétique normal, aux **capacités intellectuelles normales**, à la synthèse des hormones stéroïdiennes (hormone du stress et hormones sexuelles), de la vitamine D et de certains **messagers chimiques du cerveau (neurotransmetteurs)**, et à la **réduction de la fatigue** », si et seulement si ces produits contiennent au moins 0,9 mg de vitamine B5 pour 100g, 100ml ou par emballage si le produit ne contient qu'une portion.

L'apport nutritionnel conseillé est de 5 mg/jour pour les adultes et de 7 mg/jour pour les personnes âgées.

d) Les vitamines B6, B9 et B12

Ces vitamines agissent souvent en synergie dans les voies métaboliques dans lesquelles elles sont impliquées, comme la synthèse de l'ADN, et celles des acides gras et de l'hémoglobine, la production d'énergie et le fonctionnement du système nerveux. En effet, les vitamines B6, B9 et B12 participent à la synthèse de dopamine, de noradrénaline, de sérotonine et du GABA. Les déficits en vitamines du groupe B et les déficits neurologiques, centraux ou périphériques, sont très souvent liés. Les déficits en vitamines B6, B9, B12 entraînent une augmentation de l'homocystéine plasmatique. L'homocystéine est un acide aminé soufré qui joue un rôle dans le métabolisme de la méthionine et de la cystéine ; les apports alimentaires bas ainsi que les taux plasmatiques bas en vitamines B6, B9 et B12 sont associés à des taux d'homocystéine élevés. Ces taux augmentent avec l'âge et le dosage d'homocystéine plasmatique peut être utile pour repérer un déficit en folates, en vitamine B12 et en vitamine B6. Par sa toxicité directe sur les vaisseaux, l'excès

d'homocystéine représente un facteur de risque vasculaire au niveau des artères coronaires et cérébrales ainsi qu'au niveau des vaisseaux périphériques. Toutefois, l'implication de l'hyperhomocystéinémie dans la MA n'est pas encore prouvée.

De façon indépendante, chacune de ces vitamines joue un rôle important pour un fonctionnement normal du cerveau :

La vitamine B6 regroupe un ensemble de trois molécules dérivées de la pyridine : la pyridoxine, le pyridoxal et la pyridoxamine qui sont activés dans l'organisme (essentiellement au niveau du foie).

La vitamine B6 est apportée sous ces différentes formes par les aliments. On la retrouve principalement dans les viandes, la volaille, le poisson, les œufs, les pommes de terre et les fruits, excepté les agrumes. Elle est, par ailleurs, synthétisée par la flore microbienne digestive.

Le phosphate de pyridoxal participe aux structures d'une soixantaine de systèmes enzymatiques dites pyridoxino-dépendantes : décarboxylases, transaminases, désaminases, transméthylases, transsulfurases.

La vitamine B6 joue un rôle dans la cognition en participant à la synthèse de neurotransmetteurs : adrénaline, sérotonine ainsi qu'à la formation endogène d'acides aminés non essentiels et d'acides alpha-cétoniques en liaison avec le métabolisme oxydatif des oses, des acides gras et des acides aminés. La vitamine B6 intervient aussi dans le métabolisme du glycogène (gluconéogenèse et glycogénolyse) . Par ailleurs, elle joue un rôle dans la synthèse de l'ADN (gènes). Certaines enzymes vitamine B6-dépendantes participent au catabolisme oxydatif du tryptophane, et donc à la synthèse endogène de la vitamine PP ou au catabolisme de la méthionine et de l'homocystéine. D'autres enzymes vitamine B6-dépendantes participent à la synthèse de la porphyrine et de l'hème. Plus particulièrement, la vitamine B6 stimule la décarboxylase convertissant le glutamate en un neurotransmetteur cérébral, l'acide gamma amino-butyrique ou GABA.

Selon les autorités de santé européennes, les aliments et les compléments alimentaires contenant de la vitamine B6 peuvent prétendre « contribuer au métabolisme énergétique normal, au **fonctionnement normal du système nerveux, aux fonctions mentales normales**, à la synthèse normale de la cystéine et au métabolisme normal de l'homocystéine, à la réduction de la fatigue, au métabolisme normal du glycogène et des

protéines, à la formation des globules rouges, au fonctionnement normal du système immunitaire.» Pour avoir droit à ces allégations, ces produits doivent contenir au moins 0,21 mg de vitamine B6 pour 100g, 100ml ou par emballage si le produit ne contient qu'une portion.

L'apport nutritionnel conseillé est de 1,8 mg/jour pour les hommes, 1,5 mg/jour pour les femmes et de 2,2 mg/jour pour les sujet âgés.

Une carence en vitamine B6 n'existe que très rarement seule, mais résulte de carences multiples en vitamines du groupe B comme la vitamine B9 et B12. Elle s'observe surtout chez les personnes alcooliques, chez celles qui souffrent de maladies chroniques de l'intestin et en cas de dénutrition. En excès, la vitamine B6 est très peu toxique.

La vitamine B9 renferme dans sa structure, l'acide ptéroïque, formé par un noyau ptéridine bicyclique azoté, poly-insaturé, et une molécule d'acide para-amino-benzoïque. Au niveau du noyau ptéridine, les molécules sont réduites spécifiquement et activées dans l'organisme en dihydrofolates et tétrahydrofolates. On regroupe sous le terme générique de folates tous les ptéroyglutamates.

Les folates sont ingérés essentiellement sous forme de méthyl et de formyl polyglutamates liés aux protéines alimentaires. Les aliments les plus riches sont les choux, les épinards, les blettes, les légumes secs, les oranges, les asperges, le foie ou la levure de bière...

Les folates participent comme coenzymes à la structure d'un grand nombre de systèmes complexes de protéines appelés ptéro-enzymes. Le noyau ptéridine représente le centre catalytique des enzymes à folates. Il joue un rôle dans les réactions de catabolisme ou d'interconversion de certains acides aminés (méthionine, sérine, glycine, homocystéine) ou dans les réactions de synthèse des acides nucléiques, des chaînes protéiques et des amines biogènes.

D'après les autorités de santé européennes, les aliments et compléments alimentaires peuvent prétendre «contribuer à la réduction de la fatigue, aux **fonctions mentales normales**, à la division cellulaire », que si les produits contiennent au moins 30 microgrammes de vitamine B9 pour 100g, 100ml ou par emballage.

L'apport nutritionnel conseillé est de 330 µg/jour pour les hommes, 300 µg/jour pour les femmes et de 330 µg/jour à 400 µg/jour chez les personnes âgées.

La carence en vitamine B9 se manifeste par une anémie, des crampes musculaires, de la fatigue et des maux de tête. Certains médicaments peuvent engendrer un déficit en vitamine B9, comme par exemple la Depakine® (Valproate de sodium). De plus, ce déficit peut être observé chez les personnes souffrant d'addiction à l'alcool et souffrant de maladies chroniques de l'intestin.

La vitamine B12 (ou cobalamine) désigne une famille dont la structure de base est l'acide cobirinique. Les cobalamines sont métabolisées en dérivés méthyl-, adénosine-, cyanate- ou hydroxyl- et sont distribués dans tous les organes sous forme liée à des protéines. La cyanocobalamine est la plus utilisée de cette famille.

La vitamine B12 est en partie apportée par la flore intestinale ainsi que les aliments tels que les abats, la viande, la volaille, le poisson, les fruits de mer, les produits laitiers et les œufs. Il faut savoir qu'elle est absente des fruits et des légumes. Cette vitamine B12 est stockée au niveau du foie.

Selon la HAS, lors d'un bilan réalisé dans le cadre de l'apparition de troubles cognitifs, le dosage en vitamine B12 est recommandé.

Selon le rapport sur les allégations des autorités de santé européennes, les aliments et les compléments alimentaires contenant de la vitamine B12 à au moins 0,38 microgrammes pour 100g, 100ml peuvent prétendre «contribuer au métabolisme énergétique normal, au **fonctionnement normal du système nerveux, au métabolisme normal de l'homocystéine, aux fonctions mentales normales**, à la formation des globules rouges, à la réduction de la fatigue, au fonctionnement normal du système immunitaire, à la division cellulaire.»

L'apport nutritionnel conseillé est de 2,4 µg/jour pour les adultes et de 3 µg/jour pour les sujets âgés.

Une anémie peut être le signe d'une carence en vitamine B12. Des fourmillements, une perte de poids, une constipation ainsi qu'une diarrhée peuvent aussi s'observer lors d'une carence en vitamine B12. Plus particulièrement, concernant la cognition, des troubles de l'humeur et de la mémoire sont décrits lors d'un déficit en vitamine B12. Les populations les plus exposées à cette carence sont les personnes âgées, les végétaliens, celles souffrant d'une anémie de Biermer ou de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ainsi que celles ayant eu recours à la chirurgie bariatrique dans le traitement d'une obésité morbide.

Plusieurs études de cohorte se sont intéressées au rôle de l'homocystéine dans l'apparition des troubles de la cognition. Les résultats sont convergents et montrent que des niveaux de folates bas seraient un facteur de risque de déclin cognitif et qu'à l'inverse ce risque pourrait être réduit grâce à l'apport en folates alimentaires. En revanche, les études de supplémentation n'ont pas toujours permis de confirmer l'intérêt d'une supplémentation. Ainsi, l'étude Alzheimer Disease Cooperative Study a étudié les effets d'une supplémentation en folates à haute dose, en vitamine B6 et vitamine B12 chez des personnes ayant un score de MMS entre 14 et 26¹⁶³. La supplémentation en vitamines B, bien qu'elle ait permis de réduire les niveaux d'homocystéine (Figure 6), n'a pas amélioré le score de cognition, ni ralenti le déclin cognitif chez les personnes souffrant d'Alzheimer avec un MMSE léger à modéré (Figure 7) :

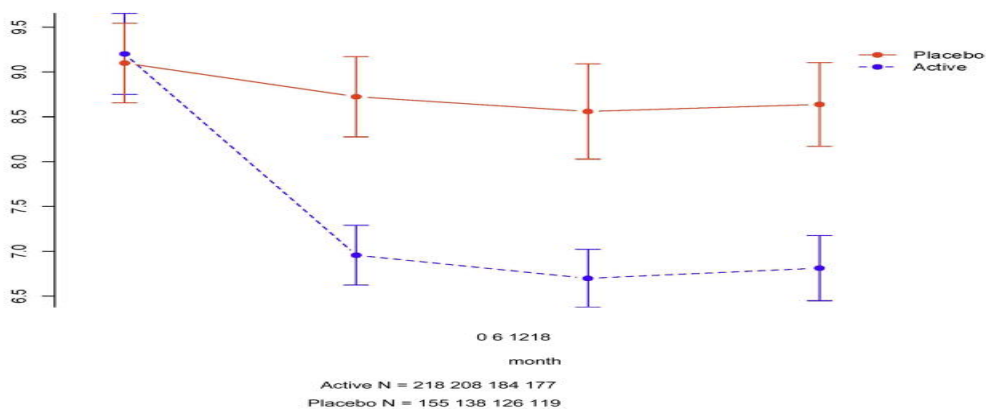


Figure 6: Taux d'homocystéine groupe placebo vs groupe traité

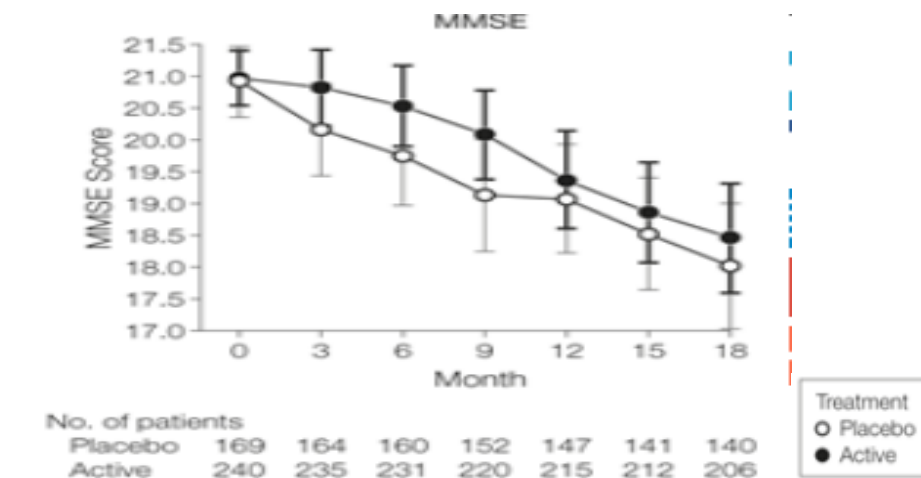


Figure 7: Score MMSE groupe placebo vs groupe traité

2.2.3 La vitamine E

La vitamine E est un puissant antioxydant, et son apport pourrait, d'après plusieurs publications, protéger contre le déclin neurodégénératif. En effet, lors du processus de vieillissement, il a été remarqué une augmentation de la production de radicaux libres associée à une diminution du fonctionnement du système de défense antioxydant ce qui participe à une augmentation du stress oxydatif. Comme nous l'avons déjà énoncé, celui-ci joue un rôle important dans diverses pathologies liées au vieillissement. Des lésions cérébrales causées par des radicaux libres sont présentes dans le cerveau de patients touchés par la MA¹⁶⁴. La protéine bêta-amyloïde, caractéristique de la pathologie, peut même directement provoquer la formation de peroxydes et, de ce fait, être à l'origine de la peroxydation des lipides. Goodman et Mattson ont mis en évidence un lien entre l'intensité de production des radicaux libres par ce type de protéines et la neurotoxicité¹⁶⁵. De fait, des facteurs nutritionnels antioxydants, tels que la vitamine E, pourraient présenter un bénéfice dans la réduction du risque de MA par le biais de la diminution du stress oxydatif¹⁶⁶. Les résultats des différentes études épidémiologiques analysant le lien entre la prise de produits antioxydants naturels et l'altération des performances cognitives sont controversés.

Cette vitamine liposoluble regroupe l'ensemble des tocophérols dont l'alpha-tocophérol qui est la plus connue. Son rôle majeur est d'être un antioxydant. Elle stabilise les membranes dont les membranes neuronales, en les protégeant de la peroxydation. Elle capte les radicaux peroxydes et prévient l'étendue de la lipoperoxydation. L'efficacité de la fonction antioxydante est assurée par le renouvellement rapide en alpha-tocophérol après oxydation. Elle joue aussi un rôle dans l'élasticité au niveau de l'endothélium et dans le métabolisme des eicosanoïdes. La vitamine E augmente la production par les cellules endothéliales de prostacyclines, qui sont vasodilatatrices et antiagrégantes¹⁶⁷.

La vitamine E est présente dans les huiles végétales, dans les choux, les épinards ou la mâche, dans les fruits à coque tels que les noix, les noisettes et les amandes, dans les graines, ainsi que dans les matières grasses des viandes et des poissons.

Les autorités de santé européennes estiment que les produits contenant au moins 1,8mg de vitamine E (tocophérols et tocotriénols) pour 100g, 100ml ou par emballage, peuvent seulement prétendre « contribuer à la **protection des cellules contre les radicaux libres.** »

L'apport nutritionnel conseillé est de 12 mg/jour pour un adulte et de 20 à 50 mg/jour pour les sujets âgés.

L'intérêt de la vitamine E dans les fonctions cognitives normales peut se justifier par les conséquences d'une maladie génétique rare, l'ataxie avec déficit isolé en vitamine E (AVED)¹⁶⁸. Cette pathologie se manifeste par des troubles neurologiques et des troubles de la coordination des mouvements. Le déficit en vitamine E entraîne une neurodégénérescence progressive des voies nerveuses, allant du cervelet à la moelle épinière.

Une étude prospective, menée chez des personnes de 65 ans et plus en 2002¹⁶⁹, avait montré que la supplémentation en vitamine E pouvait protéger contre le déclin neurodégénératif. Plus ancienne, une autre étude randomisée, multicentrique, en double aveugle, réalisée chez des patients Alzheimer d'intensité modérée recevant pour un 1^{er} groupe, 10 mg de sélégiline (inhibiteur de la monoamine oxydase), pour un 2^{ème} groupe de l'alpha-tocophérol (vitamine E à 2000UI par jour), pour un 3^{ème} groupe à la fois de la sélégiline et de l'alpha-tocophérol, versus placebo, pendant 2 ans, avait déjà montré qu'un traitement par sélégiline ou alpha-tocophérol ralentissait la progression de la maladie¹⁷⁰.

De manière plus récente, en 2002, deux études sont parvenues à montrer que le risque de développement de la MA était réduit chez les sujets ayant un apport alimentaire en vitamines élevé, notamment en vitamine E^{171,172}.

2.2.4 La vitamine C¹⁷³

La vitamine C ou acide ascorbique est une vitamine hydrosoluble.

Les sources de vitamine C sont les poivrons, les piments, les agrumes comme les citrons et les oranges. Elle est retrouvée, en grande quantité, dans certains légumes comme les choux, les épinards et certains fruits comme le kiwi ou la fraise. Les fruits de l'acérola sont connus pour en contenir en grande quantité, d'autres fruits comme ceux de l'églantier ou cynorrhodon en sont également très riches.

Par son rôle d'antioxydant, la vitamine C protège la vitamine E et les folates de l'oxydation. Elle participe à la synthèse de neurotransmetteurs essentiels. D'après les autorités de santé européennes, les aliments ou compléments alimentaires, contenant de la vitamine C peuvent prétendre « contribuer à la formation normale du collagène nécessaire

au fonctionnement normal des vaisseaux sanguins, des os, des cartilages, de la peau, des dents et des gencives, au métabolisme énergétique normal, **au fonctionnement normal du système nerveux, aux fonctions mentales normales**, au fonctionnement normal du système immunitaire, à la réduction de la fatigue, à la régénération de la vitamine E dans sa forme réduite, à l'absorption digestive du fer et à **la protection des cellules contre les radicaux libres**. » Ces produits doivent contenir au moins 12 mg de vitamine C pour 100g, 100 ml ou par emballage si le produit ne contient qu'une portion. La vitamine C joue un rôle prépondérant dans l'immunité et dans la fonction d'antioxydant.

Les apports nutritionnels conseillés sont de 100 mg/jour pour les hommes, 110 mg/jour pour les femmes et de 120 mg/jour chez les sujets âgés.

Les personnes âgées ont le plus souvent des apports non satisfaisants en vitamine C.

L'apport trop élevé de vitamine C (dose supérieure à 3g/jour) peut entraîner des diarrhées, des ballonnements, des brûlures d'estomac et des nausées.

Une étude réalisée en Suisse, en 1993, chez des personnes âgées de 65 ans et plus, a montré qu'une concentration plasmatique élevée d'acide ascorbique et de bêta-carotène est associée à une meilleure performance de la mémoire¹⁷⁴. Une autre étude, réalisée en Australie, dans le but de montrer que la vitamine C protège contre les troubles cognitifs, a trouvé que la consommation de suppléments de vitamine C entraîne une plus faible prévalence de la déficience cognitive. La supplémentation en vitamine C serait une piste à privilégier pour prévenir l'apparition de troubles cognitifs progressifs. Certaines études¹⁷⁵ retrouvent un taux plasmatique en vitamine C abaissé chez les patients souffrant d'Alzheimer. De plus, ce taux diminue avec l'intensité des troubles cognitifs.

2.2.5 Le zinc

Le zinc est un oligoélément présent en très grande quantité dans le cerveau. Le zinc est, avec le fer, le métal le plus concentré dans le cerveau. Nous retrouvons les métalloprotéines de zinc dans les neurones et les cellules gliales. Le zinc est le plus concentré dans le système limbique, à savoir l'hippocampe et l'amygdale, qui sont des zones riches en neurones glutamatergiques contenant du zinc. Le zinc est localisé presque exclusivement à l'intérieur de vésicules présynaptiques, dans un sous-ensemble de terminaisons nerveuses glutamatergiques, où il est accumulé par le transporteur vésiculaire

de zinc ZnT3. Il joue un rôle de neuromodulateur dans la transmission synaptique endogène. Il joue, par ailleurs, un rôle dans la croissance cellulaire, le développement neurologique, la transmission axonale et synaptique. Le zinc intervient dans le métabolisme des acides nucléiques et la croissance de la tubuline cérébrale. Des travaux ont montré une implication dans les plaques amyloïdes¹⁷⁶.

Une perturbation de l'homéostasie du zinc a été retrouvée dans la MA et le vieillissement, avec toutefois des résultats paradoxaux. Une diminution du zinc alimentaire affecte l'homéostasie du zinc dans le cerveau entraînant des troubles de l'apprentissage, de la mémoire, de la pensée, de l'attention et serait un facteur de déclin cognitif et de processus neurodégénératif¹⁷⁷. L'étude Zincage, réalisée en 2006, a montré une corrélation entre le zinc plasmatique $< 11 \mu\text{mol/L}$ et le déclin cognitif. Elle a par ailleurs trouvé une corrélation entre les apports faibles ($< 10\text{mg/j}$) et le déclin cognitif. Une étude réalisée, en 1997, à Madrid, chez 260 personnes âgées de 65 à 90 ans, montre que la consommation du zinc peut influencer sur la fonction cognitive avec de meilleurs résultats au MMSE¹⁷⁸. Un tel effet pourrait être associé à l'action antioxydante du zinc ou à son rôle dans la structure des enzymes antioxydantes, comme par exemple la superoxyde dismutase.

Cependant, chez les patients Alzheimer, le zinc plasmatique est augmenté (Figure 8) avec une accumulation dans le cortex, et sa présence dans la plaque amyloïde. Il pourrait participer à son induction.

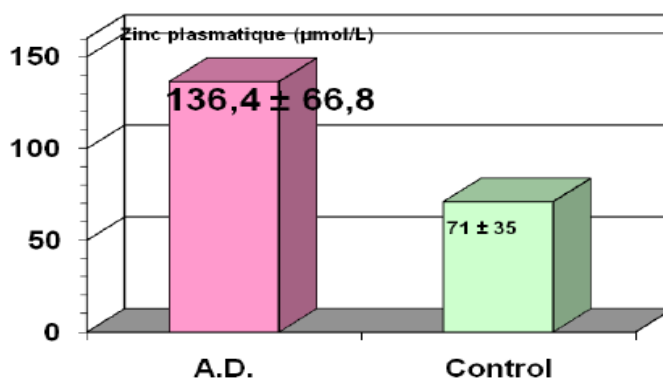


Figure 8: Zinc plasmatique chez les patients Alzheimer vs Control¹⁷⁹

Une question persiste, quel est le vrai rôle du zinc ? Est-il bénéfique ou néfaste ? Participe-t-il à la formation de la plaque amyloïde ou est-il présent pour y jouer un rôle d'antioxydant et protecteur ? Il est encore trop tôt pour le déterminer mais, selon des études

expérimentales, des chélateurs du Zinc apporteraient un bénéfice en réduisant la taille de la plaque.

Ce métal est retrouvé surtout dans les huîtres, le germe de blé, le foie, les viandes, les crustacés et les graines de sésame.

Selon les autorités de santé européennes, les produits contenant au moins 1,5 mg de zinc pour 100g ou 100ml peuvent prétendre « contribuer à la synthèse normale de l'ADN, au métabolisme acidobasique normal,¹⁸⁰ au métabolisme normal des aliments, des glucides (sucres), des acides gras, de la vitamine A, **aux fonctions intellectuelles normales**, à la vision normale, au fonctionnement normal du système immunitaire, à la division cellulaire, et à la **protection des cellules contre les radicaux libres.**»

Les apports nutritionnels conseillés sont de 12 mg/jour pour les hommes, 10 mg/jour pour les femmes et de 12 mg/jour pour les sujets âgés.

Les carences en zinc, courantes, s'observent le plus souvent par une baisse des défenses immunitaires et l'apparition d'infection et de diabète, le déclin cognitif, l'ostéoporose, le retard à la cicatrisation, la dégénérescence liée à l'âge, l'inappétence et l'augmentation du risque oxydatif.

Des doses élevées en zinc, de l'ordre de 30 mg, durant une longue période peuvent entraîner un risque plus élevé de dyslipidémie et de diabète.

2.2.6 Sélénium¹⁸¹

C'est un oligoélément majeur du cerveau, il est essentiel à son fonctionnement. Il est connu majoritairement pour ses propriétés antioxydantes et il est le seul inscrit dans le code génétique sous forme de sélénocystéine. La sélénocystéine est présente dans plusieurs sélénoprotéines qui protègent les tissus et les membranes du stress oxydant (Glutathion peroxydase, Thioredoxine reductase, Selenoprotéine P). Des travaux ont montré son utilité dans le fonctionnement du cerveau et l'humeur. Le manque de sélénium conduirait à une humeur dépressive et serait amélioré par l'apport de sélénium alimentaire¹⁸². Il joue aussi un rôle dans les défenses immunitaires, le fonctionnement de la thyroïde et le maintien des fonctions cognitives.

Le sélénium est présent surtout dans les noix du Brésil, les poissons et les fruits de mer.

Les apports nutritionnels conseillés sont de 50 µg/jour pour les hommes et les femmes et de 60 µg/jour pour les personnes âgées.

La carence en sélénium est rare mais les déficits sont fréquents en Europe en raison de régions sélénoprives. En cas de carence de cet oligoélément, le cerveau met en place une régulation spécifique de la synthèse de sélénoprotéines P cérébrales permettant de maintenir le taux de sélénium, le mettant à l'abri de tout risque de carence. Un déficit en sélénium serait associé à un risque plus important de déclin cognitif sachant que le statut et les apports en sélénium diminuent au cours du vieillissement.

2.2.7 Le fer¹⁸³

Le fer est un oligoélément connu majoritairement pour son rôle dans la composition de l'hémoglobine. Cette dernière assure le transport de l'oxygène. Le fer intervient aussi dans l'immunité, la production d'énergie et lutte contre les radicaux libres en agissant comme antioxydant.

Le fer facilement absorbable est retrouvé dans les abats, la viande rouge, la volaille et les fruits de mer, alors que le fer plus difficilement absorbable est retrouvé dans les légumes secs, les fruits séchés, les légumes verts et les noix.

D'après les autorités de santé européennes, le fer peut seulement prétendre « contribuer au métabolisme énergétique normal, **aux fonctions intellectuelles normales**, à la synthèse d'hémoglobine et de globules rouges, au transport de l'oxygène dans le corps, au fonctionnement normal du système immunitaire, à réduire la fatigue », si les produits contiennent au moins 2,1 mg de fer pour 100g.

Les apports nutritionnels en fer sont de 9 à 13 mg/j pour les hommes, 13 à 16 mg/jour pour les femmes et de 12 mg/jour chez les personnes âgées.

La carence en fer peut entraîner une anémie, caractérisée par une fatigue, une pâleur, des palpitations, une diminution des performances intellectuelles ou une baisse des fonctions immunitaires. Dans le cas contraire, l'excès de fer peut entraîner des douleurs articulaires, des troubles cardiaques, une cirrhose du foie, etc...L'hémochromatose héréditaire est caractérisée par un dépôt de fer dans le foie, le cœur, la peau et dans d'autres tissus due à une absorption intestinale excessive de fer. La surcharge en fer est associée à

l'augmentation de l'attaque radicalaire, l'augmentation du risque cardio-vasculaire ainsi que du risque de carcinogénèse et de diabète de type 2¹⁸⁴.

L'accumulation de fer entraînerait un stress oxydatif qui altère les composants cellulaires, entraîne la dégénérescence des neurones, et serait responsable de l'apparition de la MA et de la maladie de Parkinson¹⁸⁵ liée plus vraisemblablement à un problème de régulation de fer cellulaire que d'excès de consommation de fer par l'alimentation¹⁸⁶. Ce risque sera discuté ultérieurement dans l'étude Rancho.

2.2.8 Magnésium

Le magnésium est un cation intracellulaire par excellence à 98-99%. Le contenu en magnésium de l'organisme est d'environ 1 000 mmol soit 24g dont seul un pourcent se trouve dans le liquide extracellulaire. Le pool corporel contient du magnésium sous forme ionisée, libre, et sous forme liée aux protéines, à 55-60% dans le tissu osseux, à 27% dans les muscles, et à 16% dans le foie, le cœur, le cerveau, les érythrocytes. Le magnésium a plusieurs rôles. De part le pont ionique que ce cation crée avec les groupements phosphates nucléotidiques, le magnésium permet de stabiliser la structure de l'ADN et de l'ARN, et celle des membranes cellulaires ou des organites intracellulaires. Il entre aussi dans la constitution du cristal osseux.

Cet oligoélément participerait également aux défenses immunitaires par son rôle général sur le métabolisme oxydatif¹⁸⁷.

Les meilleures sources de magnésium sont le cacao en poudre, les graines de tournesol, les graines de sésame, les noix du Brésil et de manière plus générale les fruits secs mais aussi les fruits de mer, les céréales entières, le chocolat. Certaines eaux minérales peuvent également contribuer à un apport de magnésium.

D'après les autorités de santé européennes, les aliments et les compléments alimentaires contenant au minimum, 56 mg de magnésium pour 100g ou 100 ml ou encore par emballage si le produit renferme une unique portion, peuvent « prétendre au métabolisme énergétique normal, au **fonctionnement normal du système nerveux, au fonctionnement psychique normal**, à la réduction de la fatigue.»

Les ANC en magnésium sont de 420 mg/jour chez l'homme adulte et de 360 mg/jour pour la femme adulte. Pour les femmes âgées de plus de 55 ans et pour les hommes de plus de 65 ans, ces apports restent similaires. Cependant pour tous les sujets de plus de 75 ans, quelque soit leur sexe, l'ANC est ramené à 400 mg/jour¹⁸⁸.

En France, environ 20% de la population a des apports inférieurs aux ANC. Ce sont particulièrement les sujets avec des apports énergétiques faibles, plus spécifiquement les personnes âgées, et les personnes qui consomment préférentiellement des produits très raffinés qui sont concernés.

Du fait de ses nombreuses actions, le déficit en magnésium paraît impliqué dans différentes pathologies pouvant apparaître avec l'âge telles que les cardiopathies ischémiques, l'intolérance au glucose, les accidents vasculaires cérébraux et l'infarctus du myocarde. Plusieurs traitements, couramment prescrits chez la personne âgée, plus particulièrement la classe des diurétiques, peuvent diminuer les réserves de magnésium. La symptomatologie carencielle classique caractérisée par des troubles neuromusculaires pouvant même aller jusqu'à la tétanie est improbable dans le cas de nutrition occidentale.

Une supplémentation en magnésium aurait permis de réduire l'inflammation, le stress oxydatif et les dysfonctionnements endothéliaux qui sont des facteurs de risque de démence¹⁸⁹. Cet oligoélément parvient aussi à améliorer le fonctionnement cognitif alors qu'un déficit semblerait perturber les fonctions mnésiques et la capacité d'apprentissage. En effet, le magnésium intervient dans la régulation de nombreuses enzymes dans les cellules cérébrales qui jouent un rôle au niveau de la mémoire¹⁹⁰.

L'hypermagnésémie, bien qu'elle soit rare, est le plus fréquemment d'origine iatrogène, et se révèle dangereuse notamment avec les anti-acides comportant du magnésium, et à plus forte raison lorsqu'ils sont délivrés à des sujets souffrant de troubles digestifs ou d'insuffisance rénale, qui sont souvent retrouvés chez les personnes âgées¹⁹¹.

2.2.9 Les lipides

a) Les Oméga-3

Les acides gras oméga-3 sont des acides gras polyinsaturés dont les 3 principaux représentants sont l'acide alpha-linoléique (ALA), l'acide eicosapentaénoïque (EPA) et l'acide docosahexaénoïque (DHA).

Le DHA et l'EPA sont retrouvés principalement dans les huiles de poissons gras. Ces deux oméga-3 peuvent être aussi obtenus par la transformation de l'ALA dans l'organisme. L'ALA est, lui, retrouvé en abondance parmi les huiles végétales (colza, noix, soja, lin...).

Les oméga-3 sont des acides gras importants pour **le développement du cerveau** et de la vision, pour la prévention des maladies cardiovasculaires et pour finir pour la prévention des troubles de l'humeur et de la dégénérescence maculaire liée à l'âge.

C'est dans la prévention des rechutes, après un infarctus du myocarde, que les oméga-3 des huiles de poisson restent les plus largement utilisés afin de lutter contre l'hypertriglycéridémie. En effet, il existe des médicaments contenant du DHA et de l'EPA comme l'Omacor[®] et l'Ysoméga[®], mais qui, à l'heure actuelle, ne sont plus remboursés par la sécurité sociale et représentent un coût non négligeable pour le patient. L'étude GISSI IV en 1999¹⁹², a étudié l'impact d'une supplémentation en oméga-3 chez des patients ayant des antécédents récents d'infarctus du myocarde. La mortalité de ces patients était statistiquement diminuée par la supplémentation alimentaire en oméga-3. D'après plusieurs études épidémiologiques, il existerait, par ailleurs, une relation inverse entre les taux élevés de DHA et EPA et l'apparition de démence ou de déclin cognitif. Une étude prospective, réalisée de 1993 à 2000¹⁹³ et composée de 815 résidents âgés de 65 à 94 ans souffrant de la MA, a évalué la relation entre la consommation de poisson et la consommation de divers acides oméga-3 et la MA. Les personnes consommant du poisson une fois par semaine ou plus avait un risque diminué de 60% de développer la MA par rapport à ceux qui n'en mangeaient que très peu ou jamais. Cette étude a aussi retrouvé un effet bénéfique avec la supplémentation en oméga-3 puisque le risque de développer la MA était diminué lui aussi. Il existe malheureusement des discordances parmi les résultats des études étudiant les bénéfices des oméga-3 sur le vieillissement cérébral¹⁹⁴. Une relation entre une concentration plasmatique élevée en EPA et une diminution de l'atrophie de la matière

grise dans le lobe temporal médian, cette dernière étant atteinte de façon spécifique et précoce dans la MA, a été observée dans une étude¹⁹⁵.

L'étude PAQUID, qui sera présentée plus bas, a, pour la première fois, montré une association inverse entre la fréquence de consommation de poisson et le risque de survenue de démence.

Etudes de supplémentation avec les oméga-3¹⁹⁶ : Chez l'animal, les études montrent une protection des acides gras oméga-3 à longues chaînes comme l'EPA et le DHA vis-à-vis du vieillissement cérébral. Chez l'homme, les résultats restent contradictoires. Les études épidémiologiques trouvent un effet bénéfique de la consommation de poisson et même une relation inverse entre la consommation de poisson et le risque de déclin cognitif ou de démence. Toutefois, les essais contrôlés randomisés montrent qu'une supplémentation n'a aucun impact sur le déclin cognitif. Nous présenterons à titre d'exemples quelques études de supplémentation avec les oméga-3 (Tableau 8).

D'une part, concernant ces études de supplémentation, certaines études ont souligné le fait que certains génotypes étaient résistants à la supplémentation car, en effet, certains sujets ne possédant pas l'ApoE4 répondent mieux à la supplémentation en EPA et DHA¹⁹⁷. D'autre part, il faut tenir compte de l'alimentation dans son ensemble et considérer l'ensemble des nutriments apportés par cette alimentation. En effet, il peut y avoir des synergies d'action entre les divers nutriments mais aussi des interactions.

De manière plus générale, un déficit en oméga-3 favorise l'accélération de tous les types de déclin cognitif¹⁹⁸. Cet effet est possible grâce à l'action exercée par ces deux oméga-3. En effet, ils induisent une protection neurologique^{199,200}, augmentent le débit sanguin cérébral et présentent aussi une action sur le tonus artériel par le biais de l'induction d'une vasodilatation²⁰¹. Le DHA est susceptible de corriger les déficits observés au niveau du cortex cérébral dans les membranes cellulaires. Etant intégré au sein des phospholipides des membranes neuronales, il assure leur fluidité et induit donc une accumulation de phosphatidylsérine dans ces membranes, ce qui lui confère un effet neuroprotecteur. Le DHA et ses métabolites, ses dérivés lipidiques bioactifs comme les résolvines, les neuroprotectines sont des modulateurs importants de l'inflammation et contribuent donc à la protection contre la neurodégénérescence. Après le déclenchement du processus inflammatoire, ils permettent la restauration d'un tissu sain. Cet oméga-3 joue

aussi un rôle dans les phénomènes de neurotransmission impliquant notamment des processus de libération de monoamines et d'acétylcholine²⁰². Une publication a ainsi montré une amélioration de l'apprentissage et de la mémoire, ainsi qu'une restauration du flux sanguin cérébral chez la personne âgée dans le cas d'une supplémentation en DHA²⁰³. Concernant plus spécifiquement maintenant l'EPA, il favorise la fluidité sanguine et est susceptible d'aider à lutter contre le processus pro-inflammatoire qui joue un rôle important dans la dégénérescence cérébrale.

Tableau 8: Nutrition et déclin cognitif : Données extraites des études de supplémentation en oméga-3

Auteurs	Population et âge	Durée de suivi	Résultats
GISSI et coll ²⁰⁴ 1999	11 324 sujets avec antécédents récents d'infarctus du myocarde	3,5 ans	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalité statistiquement diminuée → Réduction de 14% des décès et de 17% la mortalité cardiovasculaire
Chew et coll ²⁰⁵ 2015	≈4000 sujets	5 ans	<ul style="list-style-type: none"> • Aucun bénéfice sur le déclin cognitif
Freund-Levi et coll ²⁰⁶ 2006	200 sujets atteints de MA à un stade léger ou modéré traité par un inhibiteur de l'acétylcholinestérase	6 mois	<ul style="list-style-type: none"> • Aucune différence significative • Sous-groupe de personnes souffrant de la MA à un stade léger (MMSE>27), associé à une réduction significative (p<0.05) du taux de déclin chez les personnes supplémentées comparativement au placebo
Chiu et coll, ²⁰⁷ 2008	23 participants souffraient de MA à un stade léger ou modéré et 23 souffraient de déficience cognitive légère.	6 mois	<ul style="list-style-type: none"> • Aucune différence dans la cognition entre les deux groupes • Amélioration de l'évaluation cognitive chez les personnes supplémentées souffrant de déficience légère alors que chez les personnes supplémentées et souffrant de la MA, pas d'amélioration → Le stade clinique influencerait sur l'effet de la supplémentation.

Selon les autorités de santé européennes, les aliments et compléments alimentaires contenant des acides gras oméga-3 des huiles de poisson (EPA et DHA) peuvent « contribuer chez l'adulte et les sujets âgés **au maintien des fonctions normales du cerveau et d'une vision normale si et seulement s'ils contiennent au moins 40 mg de DHA pour 100g et 100kcal de produit et si la personne en ingère au moins 250 mg par jour** ; à maintenir une pression sanguine normale chez les adultes, à condition d'apporter

au moins 3g de DHA et d'EPA par jour, sans dépasser 5g par jour ; à maintenir des taux de triglycérides normaux chez les adultes, à condition d'apporter au moins 2g de DHA et d'EPA par jour (ou 2g de DHA) sans dépasser 5g par jour ²⁰⁸».

Les allégations santé des aliments et des compléments alimentaires contenant des acides gras oméga-3 des huiles végétales, sont « la contribution au maintien de taux sanguins de cholestérol normaux si ces produits contiennent au moins 0,3g d'ALA pour 100g ou 100kcal de produit, et s'ils apportent au moins une dose quotidienne de 2g d'ALA ; la participation à la croissance et au développement normal des enfants si ces produits apportent au moins une dose quotidienne de 2g d'ALA associée à une dose quotidienne de 10g d'acide linoléique (oméga-6) ²⁰⁹».

Les apports nutritionnels conseillés en DHA et EPA sont de 250 mg respectivement.

b) Les phospholipides

Il paraît nécessaire de garder à l'esprit que notre cerveau pèse en moyenne 1400 grammes, soit environ 2,3% du poids corporel et qu'il est composé pour 50% de matière grasse. Parmi ces 50%, 25% sont des phospholipides dont 18% sont représentés par la phosphatidylsérine²¹⁰.

Les phospholipides, regroupant la phosphatidylsérine, la phosphatidylcholine, le phosphatidylethanolamine, le phosphatidyl-inositol, amènent à l'organisme des éléments essentiels au fonctionnement cognitif tels que le phosphore, la choline, la sérine, des acides gras polyinsaturés. Ce sont des composants structuraux des membranes neuronales. Environ 50% de la phosphatidylsérine du corps humain est retrouvée dans le cerveau, elle est très présente au niveau des structures responsables des processus de concentration et de mise en mémoire et est transformée en phosphatidylcholine après avoir subi une décarboxylation en phosphatidylethanolamine suivie d'une méthylation²¹¹. Au sein de sa partie apolaire, l'acide docosahexaénoïque est présent. Ainsi, un apport de phosphatidylsérine est à l'origine d'une augmentation de la libération de dopamine et d'acétylcholine, des neuromédiateurs jouant un rôle dans les processus de mémorisation et d'apprentissage. D'après une étude menée sur des souris âgées, selon les données de la littérature, un régime alimentaire riche à la fois en phosphatidylsérine et en acide docosahexaénoïque pouvait augmenter les taux respectifs de ces composants au niveau de l'hippocampe. A terme, ce phospholipide pourrait prévenir les pertes dendritiques dans

l'hippocampe et l'atrophie des cellules cholinergiques du cerveau provoquées par le vieillissement²¹². La phosphatidylsérine, en s'opposant à la production de cortisol (sécrété en réponse à un stress) permettrait aussi une amélioration de l'humeur et une diminution de l'anxiété²¹³. Toutes ces données tendent à confirmer les effets bénéfiques de ce phospholipide sur le fonctionnement cognitif. De nombreuses études cliniques sont parvenues à démontrer qu'un apport de 100 à 300 mg de phosphatidylsérine sous forme de compléments alimentaires permettait de maintenir en bon état de fonctionnement les neurones²¹⁴.

La phosphatidylcholine, pour sa part, grâce à son apport de choline permet la production d'acétylcholine qui est un neurotransmetteur qui joue un rôle important dans le processus de mémorisation. Elle est aussi à l'origine de la synthèse de sphingomyéline, un composant essentiel de la gaine de myéline permettant d'augmenter la vitesse de propagation de l'influx nerveux. Un lien existe entre l'élévation de la synthèse d'acétylcholine et le ralentissement du déclin cognitif. La choline et la phosphatidylsérine sont aussi à l'origine d'une modulation de la réponse inflammatoire et donc à terme d'une neuroprotection.

2.2.10 Tryptophane

Le L-5-hydroxytryptophane (5-HTP) est un précurseur de la sérotonine et de la mélatonine. Il est fabriqué à partir d'un acide aminé, le tryptophane. Dans le cerveau, le tryptophane est hydroxylé par une enzyme, la tryptophane hydroxylase et transformé en 5-hydroxytryptophane. Ce 5-HTP est décarboxylé (en présence de vitamine B6) pour donner la sérotonine. La sérotonine est connue en tant que régulateur de l'humeur, du sommeil et de l'appétit. De plus, il participe à la synthèse de la vitamine B3.

Le tryptophane est un acide aminé essentiel et, de ce fait, doit être amené par l'alimentation. Il est présent dans les viandes, poissons, lentilles... La consommation d'aliments contenant du tryptophane ne sera pas systématiquement utilisée pour synthétiser de la sérotonine puisque le tryptophane entre en compétition avec d'autres acides aminés (leucine, valine, tyrosine..) au niveau de la barrière hématoencéphalique. Le transport du tryptophane est facilité par une alimentation glucidique.

Les compléments alimentaires contenant du L-5-hydroxytryptophane, « ne peuvent pas prétendre augmenter les capacités de concentration mentale et réduire l'hyperactivité ; améliorer l'humeur ; et aider à contrôler son poids en augmentant la sensation de satiété ».

Il est recommandé de consommer entre 500 et 2000 mg/j.

La prise de compléments alimentaires à base de L-5-hydroxytryptophane est contre-indiquée chez certaines personnes : les personnes souffrant de maladie de Parkinson, de dépression traitée, d'hypertension artérielle, de sclérodémie, les femmes enceintes et allaitantes et les personnes trisomiques. Cette prise de 5-HTP peut s'accompagner de somnolence, de troubles digestifs, et de troubles du rythme cardiaque.

Une consommation excessive de 5-HTP lors de la prise de compléments alimentaires à base de 5-HTP peut entraîner des effets semblables à un syndrome sérotoninergique, par l'accumulation de sérotonine : confusion, agitation, sueurs, convulsions et mort.

2-3) Intérêt de la nutrition dans la prévention du déclin cognitif à partir d'une sélection d'études de cohorte

Dans cette partie, nous présenterons les études à l'origine de l'intérêt nutritionnel porté à la relation nutrition et santé. Ces études de cohorte, ont montré, comme l'avaient montré avant elles dans les années 80, celles sur l'impact de la nutrition dans les maladies cardiovasculaires et les cancers, qu'en dehors de carences en certains micronutriments (dont les rôles sont bien identifiés) des subdéficits dans la population pouvaient être à l'origine de déclin cognitif. Cette liste n'est pas exhaustive puisqu'il n'y figure pas l'étude Euronut-Sénéca car plusieurs travaux de thèse lui ont déjà été consacrés. Cette large étude européenne longitudinale, d'une durée de 10 ans, chez des sujets âgés de 70 ans à l'entrée de l'étude et vivant à domicile, a été l'une, voire la première étude, à s'intéresser à l'impact de la nutrition pour un vieillissement réussi²¹⁵. Deux villes françaises (Romans et Haguenau) avaient participé à cette étude en raison de leur taille moyenne et dans le souci d'une alimentation restée traditionnelle. Parmi les résultats, cette étude avait permis de mettre en évidence le bénéfice des apports élevés en vitamines B dans la prévention des déclin cognitif et une association entre la diminution des apports caloriques et l'augmentation des déficits en ces vitamines avec l'âge. Cette étude avait également permis de montrer l'intérêt de maintenir une activité physique (comme par exemple le jeu

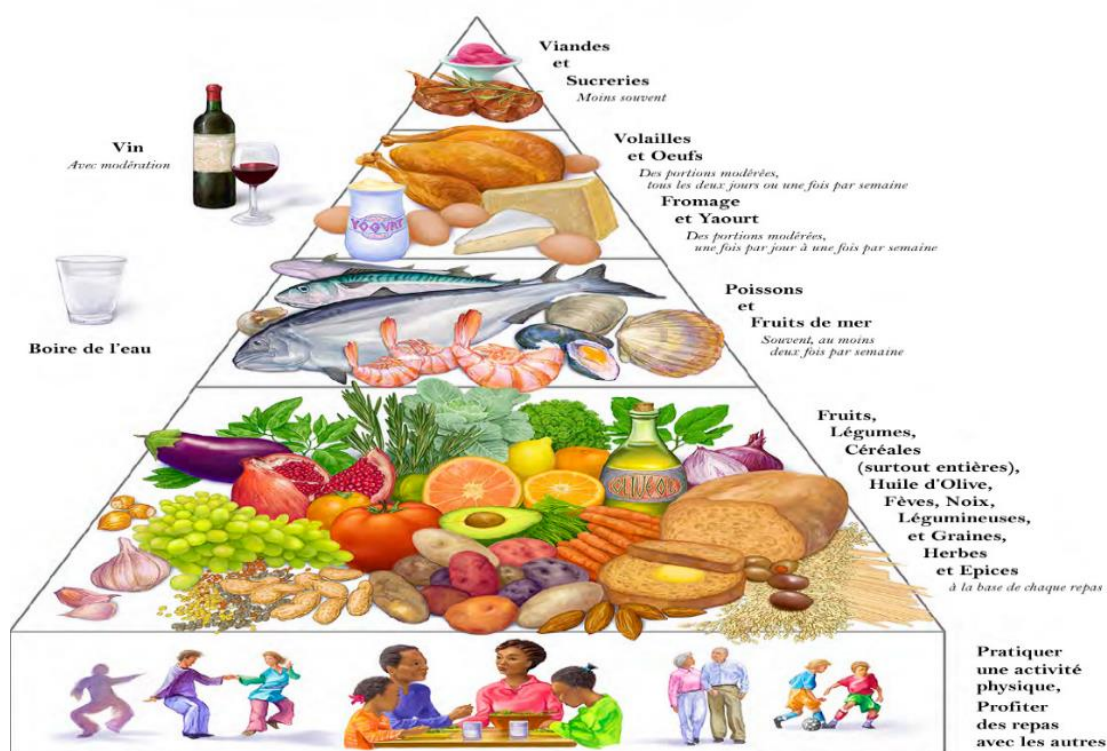
de boule pour les hommes vivant à Romans) pour un vieillissement réussi. Elle a fait l'objet de plus d'une trentaine de publications.

A la suite de cette étude, d'autres études ont permis de confirmer le bénéfice de la nutrition dans le vieillissement cognitif réussi. Nous présenterons dans ce paragraphe, les études qui ont conclu à l'intérêt du régime méditerranéen, l'étude CHAP, l'étude de Rancho, l'étude PAQUID avec l'intérêt des polyphénols, l'étude SUVIMAX et, pour finir, quelques études sur les phytonutriments à savoir le thé et le Ginkgo Biloba.

2.3.1 Le Régime méditerranéen et ses vertus cognitives

Le régime méditerranéen est une pratique alimentaire caractéristique des pays situés autour de la mer Méditerranée. Encore appelé diète méditerranéenne, les principes reposent sur une alimentation riche en céréales complètes, fruits et légumes, poisson et huile d'olive et pauvre en viande rouge, œufs, volaille, aliments sucrés, acides gras saturés avec une consommation modérée mais régulière de vin (Figure 9). Ce régime améliorerait la santé de façon générale. Diverses études ont montré l'intérêt de cette diète méditerranéenne et cela depuis longtemps. Nous retrouvons une diminution des maladies cardiovasculaires et des cancers et une amélioration de l'espérance de vie. Ce sont les voies anti-inflammatoires, antioxydantes et vasculaires qui sont pour le moment évoquées pour expliquer la relation entre le ralentissement du déclin cognitif et le régime méditerranéen²¹⁶. Une alimentation riche en antioxydants pourrait permettre de diminuer le déclin cognitif lié au vieillissement qui, comme nous le savons, est, en partie, attribué au stress oxydatif et à des troubles de la vascularisation.

Figure 9: Pyramide du régime méditerranéen



En France, une étude de cohorte, réalisée en 2009, utilisant les participants de la Cohorte des Trois Cités a montré, chez plus de 1400 personnes, qu'une adhésion supérieure à un régime alimentaire de type méditerranéen était associée à un déclin plus lent du MMSE²¹⁷. Cette association n'était pas retrouvée avec d'autres tests cognitifs. Cette étude n'a pas retrouvé, par ailleurs, une relation entre le régime méditerranéen et le risque de démence. Plus récemment en 2015, un essai clinique randomisé en 3 groupes, chez plus de 300 personnes saines et à hauts risques cardiovasculaires, nous montre qu'un régime méditerranéen complété avec de l'huile d'olive ou de noix apporte un moindre déclin cognitif et améliore même les fonctions cognitives à 4 ans de suivi (vs un régime contrôle)²¹⁸. Malgré le bénéfice faible, l'association est statistiquement significative. Cette étude nous rappelle les conclusions de l'étude PREDIMED, il y a deux ans, montrant les avantages de la diète méditerranéenne dans la prévention primaire des maladies cardiovasculaires.

Tangney et al. en 2011, examinent, pendant une durée de 7 ans, si l'adhésion au régime méditerranéen, évaluée par le score MeDi et HEI-2005, est associée à des changements cognitifs chez les adultes âgés inscrits dans la cohorte CHAP (Chicago Health and Aging

Project). Le score MeDi est associé à un déclin cognitif ralenti et cela, même en excluant les personnes ayant des antécédents cardiaques ou d'accident vasculaire cérébral. Dans cette étude, le score MeDi a été évalué par la suite en prenant comme seule boisson alcoolisée, le vin. Un ralentissement du déclin cognitif plus important est remarqué lors de ce régime²¹⁹.

Deux approches peuvent être utilisées pour effectuer des études sur la relation entre nutrition et déclin cognitif : le modèle basé sur des critères « a priori » ou « a posteriori »²²⁰. Le modèle « a priori » est défini par l'adhésion à un régime sain prédéfini en utilisant un score tel que le score régime méditerranéen (MeDi), le Healthy Eating Index, the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH). Ces derniers sont associés à un moindre risque de déficience cognitive, de démence ou de maladie d'Alzheimer. Ces analyses « a priori » possèdent des limites. En effet, le score MeDi est basé sur les médianes de l'échantillon de l'étude affectant la validité externe. De plus, les indices score ne tiennent pas compte de la complexité de la matrice alimentaire, comme cela est le cas dans l'analyse « a posteriori ».

Cette dernière analyse « a posteriori » a été utilisée dans une étude transversale, chez plus de 1700 sujets âgés de Bordeaux, nous montrant que les personnes se situant dans le groupe « alimentation saine » avaient un MMSE meilleur tandis que ceux du groupe « biscuits et snacks » avaient un score MMSE inférieur²²¹.

D'autres études n'ont pas retrouvé l'association entre MeDi et la diminution du déclin cognitif ou la démence. Une étude reprenant les participants de l'étude SUVIMAX (Supplémentation en vitamines et minéraux antioxydants) a analysé la relation entre l'adhésion à un régime méditerranéen autour de la quarantaine et les performances cognitives. L'association significative entre un régime méditerranéen et la fonction cognitive n'a pas été retrouvée. L'adhésion au régime méditerranéen n'a pas été associée à la performance cognitive globale²²². De plus, une étude de cohorte de professionnels de santé féminins, ayant des facteurs de risque de déclin cognitif, n'a pas non plus retrouvé l'association bénéfique du régime méditerranéen sur le déclin cognitif²²³.

2.3.2 La cohorte CHAP^{224,225}

La « Chicago Health and Aging Project (CHAP) » a étudié les facteurs de risque alimentaires (ou autres) du déclin cognitif. Cette étude longitudinale a examiné l'incidence de la MA. Cette étude de cohorte a débuté, en 1993, sur 6158 habitants de Chicago âgés de 65 ans au minimum. Par la suite, 3000 habitants ont été rajoutés à l'étude car ils atteignaient l'âge minimum de 65 ans. Il y aura donc des entrées successives de patients au sein de la cohorte. L'évaluation clinique consistait à relever la présence ou non d'antécédents médicaux, d'effectuer des examens neurologiques, des tests neuropsychologiques, des tests en laboratoire. Elle se limite à un échantillon aléatoire stratifié de tous les participants. Les participants à l'étude ont tous remplis un questionnaire sur leur alimentation. Ces examens étaient réalisés tous les 3 ans sur une période de 6 ans.

Cette étude CHAP a permis de mettre en évidence une association entre la consommation de graisse et le risque de développer la MA. Sur 815 résidents non Alzheimer, les apports plus importants d'acides gras saturés ($p=0.04$) et d'acides gras insaturés trans ($p=0.07$) ont été associés, de façon linéaire, à un déclin cognitif plus fort. Concernant la consommation d'acides gras saturés, le risque de MA était doublé dans le cinquième quintile en comparaison au premier quintile (Tableau 9). Ce risque était multiplié par plus de 2, lors de la consommation d'acides gras insaturés trans et cela, dès le deuxième quintile. Pour les personnes consommant des acides gras n-6 polyinsaturés, leur risque était diminué de 70%. En tenant compte des facteurs de confusion, pour la consommation d'acides gras monoinsaturés, le risque de développer la MA était diminué de 80% dans le quatrième et cinquième quintile.

Tableau 9: Risque relatif ajusté de l'incidence de la maladie d'Alzheimer par quintile de consommation de certains types de graisses alimentaires parmi les 815 personnes après 3.9 ans de suivi, CHAP, 1993-2000

Type of fat				
Quintile	Saturated	Trans	n-6 Polyunsaturated	Monounsaturated
1	1.0 (Referent)	1.0 (Referent)	1.0 (Referent)	1.0 (Referent)
2	1.8 (0.7–4.3)	2.4 (1.1–5.3)	0.8 (0.4–1.6)	1.0 (0.4–2.3)
3	1.1 (0.5–2.8)	2.9 (1.2–7.2)	0.9 (0.4–1.6)	0.8 (0.3–2.2)
4	1.4 (0.5–3.6)	1.8 (0.8–4.2)	0.6 (0.2–1.6)	0.5 (0.2–1.2)
5	2.2 (1.1–4.7)	2.5 (1.0–6.2)	0.3 (0.1–0.8)	0.8 (0.4–1.8)

Dans cette étude sur la relation entre AG et déclin cognitif, il a aussi été observé que des apports élevés en cuivre associés à des apports élevés en AG saturés et en AG trans insaturés étaient associés à une augmentation du déclin cognitif.

Concernant la consommation de poisson, sur 3718 résidents, initialement indemnes de la MA à l'entrée, le déclin cognitif était 10% plus lent chez les sujets qui consommaient une fois par semaine du poisson par rapport aux personnes qui en consommaient moins d'une fois par semaine. La vitesse du déclin cognitif était abaissée de 13% lorsque les sujets consommaient du poisson au moins deux fois par semaine. De plus, sur 815 résidents non Alzheimer, les participants qui mangeaient du poisson au moins une fois par semaine présentaient un risque 60% plus faible de développer la MA comparativement à ceux dont la consommation était faible ou inexistante (RR=0.4 ; IC 95=0.2-0.9).

Dans la cohorte CHAP²²⁶ un apport plus élevé en vitamine E était associé à un risque plus faible de MA : des apports élevés en vitamine E (RR=0.74 par 5mg/jour d'augmentation ; IC 95% = 0.62-0.88) et/ou d'équivalents d'alpha-tocophérol (RR=0.56 par 5mg/jour d'augmentation ; IC 95% = 0.32-0.98) étaient associés à une diminution de l'incidence de la MA. Cette étude CHAP montre également que les formes alpha et gamma tocophérol seraient celles qui, de façon indépendante mais surtout lorsqu'elles sont associées, contribueraient, de façon significative, à la diminution du risque de déclin cognitif sur 6 ans et à la réduction du risque de MA. Sur les 815 résidents non Alzheimer, et ApoE-négatives, l'apport croissant en vitamine E dans l'alimentation a été associé à une baisse du risque de MA (Tableau 10). En revanche, aucune relation n'a été démontrée avec l'utilisation de suppléments en vitamine E, cela pourrait être dû, en partie, au fait que les compléments alimentaires apportant de la vitamine E contiennent essentiellement de l'alpha-tocophérol qui, selon plusieurs études, diminuerait les taux de gamma-tocophérols.

Tableau 10: Risques relatifs ajustés de la maladie d'Alzheimer par quintile de vitamine E, selon ApoE-4, parmi 815 personnes de 65 ans et plus, avec un suivi médian de 3.9 ans, CHAP, 1993-2000, les quintiles 3, 4, 5 correspondent aux doses d'alpha tocophérol de 127.4 UI/jour, 101.6 UI/jour, 65 IU/jour respectivement

APOE ε4 Allele Status	Quintile of Vitamin E Intake From Foods				
	1	2	3	4	5
APOE ε4 allele absent					
No.	106	117	108	122	112
Incident Alzheimer disease, %	16.7	13.1	8.7	6.5	4.2
Relative risk (95% CI)	1.00	0.63 (0.20-2.01)	0.34 (0.13-0.89)	0.23 (0.08-0.67)	0.17 (0.06-0.47)
APOE ε4 allele present					
No.	63	49	61	41	56
Incident Alzheimer disease, %	11.9	9.3	9.0	28.4	9.6
Relative risk (95% CI)	1.00	0.72 (0.18-2.66)	0.97 (0.39-2.52)	2.62 (0.67-6.94)	0.64 (0.15-2.77)

L'apport en vitamine C et en bêta-carotène, n'a pas été associé à une réduction significative de la MA. De même, pour les consommateurs d'un supplément en vitamine C, le risque relatif, bien que de 0,51, n'était pas significatif.

Aucun lien n'a été observé entre les apports en folates, en vitamine B6 ou en vitamine B12 et le risque de MA sur une sous-cohorte de CHAP de 1041 résidents non Alzheimer. De façon surprenante, sur 3718 sujets non déments, le taux de déclin cognitif chez les personnes du quintile supérieur en terme d'apport total en folates (médiane, 741µg/jour), a été deux fois supérieur à celui du quintile inférieur (médiane, 186µg/jour), sachant que les quintiles en folates correspondent aux doses suivantes dans l'ordre croissant: 186, 251, 311, 419, 741 µg/ jour. La même conclusion est obtenue avec l'apport élevé en folates provenant d'aliments ou de suppléments vitaminiques de plus de 400µg/jour^{227,228}.

Les fruits et légumes connus pour leurs bienfaits nutritionnels sont naturellement riches en antioxydants comme les flavonoïdes. La consommation de fruits dans la cohorte CHAP²²⁹ n'a pas été associée à des changements cognitifs. L'ensemble des légumes, excepté les légumineuses, était inversement associé à un déclin cognitif. Les légumes verts ont eu la plus forte association. Sur 3718 sujets non déments, le déclin cognitif était diminué de 0.0019 US/an dans le 4^{ème} quintile et de 0.018 US/an dans le dernier quintile (p=0.02) comparativement aux sujets dans le quintile d'apport en légumes le plus bas. Par rapport au quintile le plus bas, la consommation de légumes jaunes (les carottes, les patates douces et les courges...), dans le troisième et le quatrième quintile, est associée à un déclin cognitif plus lent.

2.3.3 La Rancho Study

The Rancho Study est une étude de cohorte créée en 1972. Elle fut parmi les premières cohortes à analyser les différences entre les sexes dans l'association du diabète et des maladies cardiovasculaires. Cette cohorte de 6629 habitants parmi d'anciens résidents adultes d'une population de la banlieue sud de la Californie, caractérisée par son homogénéité, était âgée de 30 ans et plus. Les participants de cette étude ont rempli des questionnaires envoyés par la poste annuellement, ce qui permettait d'obtenir des informations concernant la hauteur, le poids des patients, la pression artérielle, la glycémie à jeun, le mode de vie, les antécédents médicaux, la présence ou non de maladie cardiovasculaire, de facteur de risque, et de diabète.

Parmi les découvertes majeures en relation avec le sujet de notre travail, la Rancho Study²³⁰ a permis d'étudier la relation entre la nutrition et le déclin cognitif :

- Une association²³¹ entre la concentration plasmatique en DHA, le DHA alimentaire, la consommation de poisson et la démence ou la maladie d'Alzheimer chez les personnes âgées a été relevée. Parmi les 266 participants qui ont eu des évaluations neurologiques et neuropsychologiques, 42 ont développé une démence et 30 personnes ont développé une probable démence. La concentration en DHA plasmatique, dans le tercile le plus élevé, était associée à une diminution de 65% de chance de développer une démence (IC 95% : 0.17, 0.92) et à une réduction de 60% de chance de MA (IC 95% : 0.15, 1.10). Le DHA alimentaire, dans le tercile le plus élevé, était associé à une réduction de 73% de chance de toute cause de démence (IC 95% : 0.09, 0.79) et à 72% de réduction de chance de MA (IC 95% : 0.09, 0.93). Concernant la consommation de poisson, les résultats n'étaient pas significatifs. Cette étude a donc relevé que des niveaux alimentaires et plasmatiques élevés en DHA sont associés à une diminution du risque de démence.
- La Rancho Study²³² a aussi étudié les associations spécifiques chez les hommes et chez les femmes des concentrations plasmatiques de fer, cuivre, zinc avec les fonctions cognitives chez les personnes âgées. L'évaluation consistait en des analyses de sang ainsi que douze tests évaluant les fonctions cognitives. Chez les hommes, les taux élevés et faibles de fer étaient associés à la mauvaise performance sur le rappel à long terme. De plus, les concentrations de fer et de cuivre très

élevées ont été associées à une moins bonne performance cognitive sur les tests de mémoire à long terme et les calculs, comparativement aux concentrations intermédiaires. Le zinc n'a pas été corrélé, de façon significative, à une augmentation des scores de fonctions cognitives chez les hommes.

- Chez les femmes, les concentrations élevées de fer semblaient correspondre à une moins bonne performance sur le test Buschke et le rappel à long terme mais les résultats n'étaient pas significatifs. Le zinc, quant à lui, a été associé positivement à la performance sur le « Blessed score ». Les concentrations plus faibles en zinc ont été liées à une moins bonne performance sur les tests de concentration. Les femmes, ayant des concentrations faibles en cuivre, avaient des performances aux tests cognitifs plus faibles.

- La Rancho Study a également permis d'étudier la baisse des fonctions cognitives liée à l'âge²³³. Selon le sexe, certaines études avaient suggéré que le déficit en œstrogènes participait aux pertes de mémoire constatées chez la femme ménopausée suggérant que les hommes auraient moins de perte de mémoire en vieillissant. Selon la Rancho Study, avec l'avancée en âge, les hommes et les femmes subissaient une diminution significative des résultats du test Buschke et du rappel à long terme ($p < 0.001$), sur les tâches immédiates et retardées ($p < 0.01$). Les résultats, dans les deux sexes, étaient semblables lorsque la population de femmes était composée essentiellement de femmes n'ayant jamais utilisé de thérapie à base d'œstrogènes, innocuitant ainsi la carence oestrogénique.

- La Rancho Study s'est également intéressée à l'association entre les éventuels changements cognitifs des personnes âgées et le diabète²³⁴. A l'entrée de l'étude, le score moyen des fonctions cognitives ne différaient pas entre les différents groupes de tolérance au glucose. Après 4 ans de suivi, les femmes atteintes de diabète avaient 4 fois plus de risque d'avoir un déclin cognitif sur le test de fluence verbale par rapport aux femmes non diabétiques. Un diabète équilibré et un meilleur contrôle de la glycémie serait ainsi un facteur protecteur contre le déclin cognitif.

Il y avait tout de même des limites concernant la population de la Rancho Study : bien homogène, la population étudiée était relativement bien éduquée, issue de la classe moyenne, ce qui introduit de ce fait un biais. De plus, concernant l'étude sur les oligoéléments, peu de personnes avaient des concentrations très élevées ou très basses entraînant une difficulté d'interprétation entre les concentrations en oligoéléments et le déclin cognitif.

2.3.4 PAQUID et l'intérêt des polyphénols

L'étude PAQUID pour l'acronyme Personnes Agées QUID est la première grande étude épidémiologique française portant sur la démence. Cette étude de cohorte prospective, mise en œuvre en 1988, regroupe 3777 personnes âgées de 65 et plus venant de 75 villes et villages de Gironde et de Dordogne. C'est l'une des premières études épidémiologiques européennes à analyser l'incidence de la démence en se basant sur un échantillon de la population générale.

Les participants vivaient à leur domicile et ont été sélectionnés par tirage au sort sur les listes électorales de 75 communes de Gironde et de Dordogne. Les dernières classes d'âge étaient surreprésentées dans le but d'avoir un effectif satisfaisant de sujets très âgés.

L'étude PAQUID présente trois intérêts principaux. D'abord, c'est une étude populationnelle où tous les cas d'apparition de démence sont répertoriés et étudiés au sein d'un échantillon de sujets représentatifs de la population générale. De plus, la force de cette étude se retrouve aussi dans le fait d'avoir pris en compte les vieillissements cognitifs et fonctionnels des participants ce qui a notamment permis d'évaluer l'autonomie des sujets. Enfin, le troisième grand intérêt de cette étude est la durée du suivi de la cohorte. Cette durée a permis d'observer les participants pendant une période plus ou moins importante avant le diagnostic de démence et elle offre la possibilité d'avoir des témoins comparables durant la même durée ce qui a permis d'étudier l'impact de certains facteurs sur l'apparition de la démence. En effet, plusieurs travaux ont conclu à l'existence de troubles cognitifs précoces bien avant d'atteindre le stade démentiel, stade auquel le diagnostic de la MA est habituellement posé.

L'étude PAQUID est une banque de données d'épidémiologie gérontologique unique en France qui a permis un très grand nombre de publications. Ce travail a pu montrer que la cause majeure de dépendance chez la personne âgée est de loin la démence. Le nombre de sujets atteints de démence dans le monde était estimé, selon l'OMS, à 47,5 millions de personnes, il paraît très important d'identifier ces facteurs de risque susceptibles d'intervenir tout au long de la vie afin de pouvoir éventuellement prévenir cette pathologie. La cohorte PAQUID a ainsi pu confirmer ou identifier divers facteurs de protection et de risque de démence notamment dans le domaine de la nutrition. La nutrition, dès le plus jeune âge, pourrait jouer un rôle prépondérant dans l'apparition de la démence à l'âge avancé.

Un nombre élevé de facteurs de risque de démence et de MA, dont nous avons déjà évoqué l'existence auparavant dans notre travail, ont pu être étudiés au sein de cette cohorte. La cohorte PAQUID a ainsi été le support de nombreuses autres études plus ciblées et 165 publications internationales découlaient déjà de cette base de données épidémiologiques en septembre 2012. Ainsi, l'âge, le sexe, le niveau d'éducation, la profession, les activités sociales et de loisirs, le statut matrimonial, le tabagisme, le fait d'être porteur de l'allèle $\epsilon 4$ de l'apolipoprotéine E, la prise de certains médicaments, la présence de symptômes dépressifs sont tous des facteurs qui ont pu être analysés.

Sur 20 années, la mortalité de la population française est parfaitement superposable à la mortalité des sujets de la même tranche d'âge inclus dans cette cohorte. Au début de ces travaux, le taux de participation s'élevait à 68%. Un des points forts de cette étude est que les sujets perdus de vue sont peu nombreux. Ainsi, parmi tous les participants, seulement 0,4% ont été perdus de vue et les personnes ayant refusé tous les suivis ne représentaient que 7,2% des inclus. 17,8% des participants ont accepté de participer à tous les suivis réalisés durant l'étude.

Ce travail avait pour objectif l'étude du vieillissement cérébral et fonctionnel, normal et pathologique et la description de la perte d'autonomie de la population âgée de 65 ans et plus. Elle a permis de démontrer des résultats intéressants lors de l'analyse de l'incidence et de la prévalence de la démence en fonction de l'âge et du sexe au cours de 10 années de suivi. Selon les données réactualisées de la cohorte PAQUID, sur les 1461 personnes qui ont été suivies pendant les dix premières années complètes de l'étude, 261 participants

souffraient de démence. La prévalence de la démence, au bout de ces 10 ans, a ainsi pu être estimée à 17,8%.

Dans cette étude, en raison de l'âge avancé des sujets, la démence a une incidence estimée à 2,2 sujets par 100 personnes-années et à 1,5 par 100 personnes-années si l'on se focalise uniquement sur la MA. Après l'âge de 75 ans, pour les hommes et les femmes, l'incidence de la MA augmente de façon très importante en fonction de l'avancée en âge. Selon leurs résultats au score MMSE, les participants atteints de démence ont été classés en quatre stades de sévérité pour cette pathologie : 26.1% des sujets déments souffraient d'une démence sévère ; 33.0% étaient atteints de démence modérée, 32.1% d'un stade léger et 8.8% souffraient d'une démence très légère²³⁵.

Durant les 5 premières années de l'étude, l'incidence des démences et de la MA était estimée respectivement à 1.59 cas par 100 personnes-années et à 1.17 cas par 100 personnes-années. Il semble qu'avant l'âge de 75 ans, le risque de développer une démence reste relativement stable à 0.35 cas pour 100 personnes années. Cependant, après cet âge, l'incidence augmente de manière linéaire et parvient, pour les personnes de 90 ans et plus, à 6 cas pour 100 personnes-années. Les femmes auraient un risque plus élevé que les hommes de développer la MA après l'âge de 80 ans. Cependant, ces conclusions ne sont applicables qu'à la seule MA. En effet, après prise en compte du genre des sujets, les taux d'incidence des autres types de démence étaient similaires. De plus, parmi les personnes atteintes par une démence, au bout des dix années de suivi, environ 80% de celles-ci étaient de type Alzheimer²³⁶.

Le graphique (Figure 10), ci-dessous, représente l'incidence de la démence par sexe en fonction de l'âge. Une différence est bien retrouvée dans l'incidence de la démence selon le sexe des individus. A 80 ans, les deux courbes d'incidence se rejoignent, âge à partir duquel l'incidence de cette pathologie devient plus importante. L'incidence, après 80 ans, est plus élevée chez les femmes que chez les hommes. Néanmoins, une question reste encore en suspens, cette observation ne serait-elle pas due au fait que les femmes présentent une espérance de vie supérieure à celle des hommes?

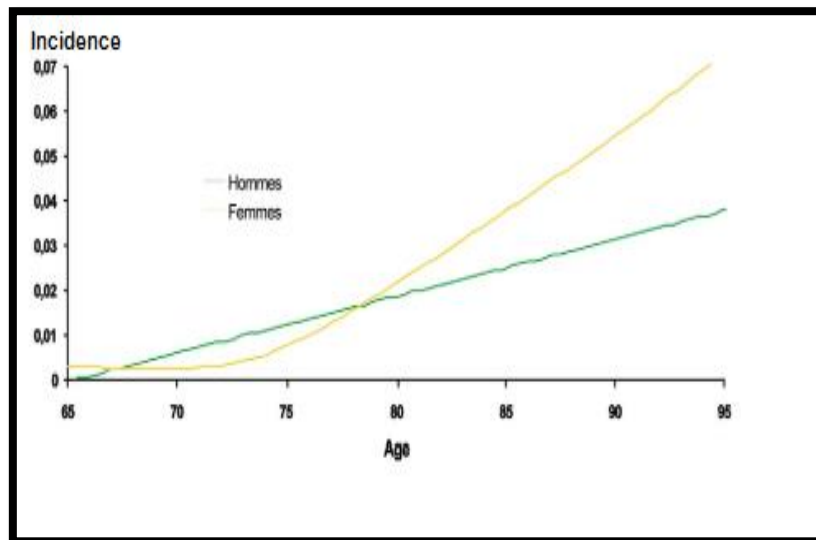


Figure 10: D'après Annick Alperovitch et al. , représentation graphique de la courbe d'incidence de la démence en fonction de l'âge et par genre : Etude PAQUID – Dix années de suivi

Cette étude avait aussi d'autres objectifs plus spécifiques : la recherche de facteurs prédictifs de survenue d'une démence et la description des facteurs de risque de la perte d'autonomie. Un intervalle moyen de deux ans séparait deux examens de suivi de la cohorte PAQUID ; au maximum trois années ont séparé deux suivis. Les participants ont été interrogés à trois, cinq, huit, dix et treize ans après l'évaluation de référence et même à un an pour les sujets venant de Gironde. L'autonomie ainsi que l'existence de symptômes dépressifs ont pu être évaluées. Afin de pouvoir appliquer les critères de diagnostic de démence du DSM III-R, qui est l'ouvrage de référence permettant de classer les troubles mentaux, plusieurs tests psychométriques dont le MMSE ont été réalisés, en plus des informations obtenues auparavant, pour évaluer les performances cognitives de chacun des participants. Dans le cas où des critères de diagnostic existaient, un neurologue se rendait au domicile de ces participants dans le but d'affirmer ou au contraire contester le diagnostic et tenter de classer la démence en cas d'approbation. Pendant les cinq dernières années qui précèdent le diagnostic, les sujets présenteraient déjà des difficultés à réaliser de manière totalement autonome les activités de la vie quotidienne. Ces conclusions sont importantes, la phase prodromique de la maladie d'Alzheimer est particulièrement longue avant tout diagnostic et tout traitement^{237,238}. Les premières diminutions des performances cognitives surviennent 12 ans avant le stade démentiel avec une évolution progressive des symptômes et une aggravation au cours des années avec

d'abord une baisse de la vitesse d'exécution des tâches, une atteinte des fonctions exécutives puis une augmentation des troubles mnésiques et une apparition de symptômes dépressifs.

L'étude PAQUID a également étudié les effets des facteurs nutritionnels susceptibles de prévenir la démence. Cette étude ²³⁹ a été la première à évaluer la relation entre l'apport en flavonoïdes et les fonctions cognitives. Cette étude a aussi permis de confirmer une diminution significative du risque de démence et de MA chez les sujets consommant 3 à 4 verres standards de vin par jour après prise en considération de l'âge, du sexe, de l'éducation, de la profession ainsi que des résultats initiaux au MMSE²⁴⁰.

Durant 5 ans (1991-1996), 1794 sujets inclus dans la cohorte PAQUID ont été interrogés sur leur consommation en aliments riches en flavonoïdes dans le but d'imputer à chaque sujet une quantité moyenne d'apport en flavonoïdes et d'étudier la relation entre cet apport et le risque d'apparition d'une démence pendant ces cinq années. Afin de déterminer la teneur en flavonoïdes de chaque aliment, la somme de chacun des cinq principaux flavonoïdes (quercétine, kaempférol, myricétine, lutéoline et apigénine) contenus dans chacune des denrées a été effectuée grâce aux travaux de Hertog et al. , il a été utilisé la chromatographie liquide haute performance pour la détermination de cinq flavonoïdes dans les aliments^{241,242,243}. En réalisant des moyennes, une quantité de flavonoïdes par gramme d'aliment a pu être déterminée pour chacune des quinze catégories analysées.

Au total, 1367 sujets ont pu être inclus dans l'étude et suivis pendant 5 ans. Leur âge moyen lors de la visite de suivi à 3 ans était de 76 ans. Durant ce suivi, 66 nouveaux cas de démence ont été observés dont 46 étaient atteints de MA et 20 d'autres types de démence. Tous les individus inclus dans cette étude ont été répartis en 3 groupes en fonction de leur consommation en flavonoïdes (<à 11.5mg/jour, [11.5 ; 16.2mg/jour [, ≥ à 16.2mg). Tous les résultats ont été ajustés à l'âge, au sexe, au niveau d'éducation, au poids des sujets et à la consommation de vitamine C.

L'apport quotidien moyen de flavonoïdes, dans ces travaux, était de 14,4mg. Il a été observé que cet apport était majoritairement apporté, dans cet échantillon, par les fruits puis par les légumes et le vin et enfin par le thé. L'histogramme, ci-dessous (Figure 11), montre, de façon plus précise, la manière dont se répartie la consommation de flavonoïdes, exprimée en mg par jour parmi les 1367 sujets participants à cette étude.

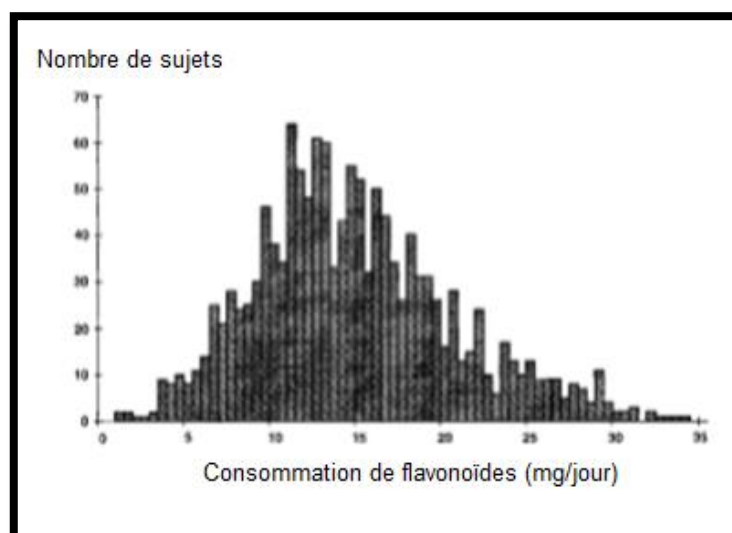


Figure 11: Histogramme illustrant la distribution de la consommation en flavonoïdes (en mg/jour) parmi les 1367 sujets inclus dans l'étude.

Les résultats montrent que, pour les personnes consommant le plus de flavonoïdes, c'est-à-dire pour un apport journalier supérieur ou égal à 16.2 mg, le risque de démence incidente était significativement diminué par rapport aux deux autres groupes de sujets consommant moins de 16.2 mg par jour. (< à 11.5 mg/jour et [11.5 ; 16.2 [mg/jour).

L'apport en vitamine C ne semble pas, pour sa part, avoir de lien avec la démence.

Comparativement à d'autres études réalisées dans des pays différents, la consommation journalière moyenne en flavonoïdes était relativement faible. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que, dans les questionnaires, la consommation de certains légumes riches en flavonoïdes n'a pas été prise en compte. De plus, en fonction des différentes populations étudiées les sources de flavonoïdes varient considérablement. Dans les études Zutphen Elderly²⁴⁴ et Caerphilly²⁴⁵, réalisées aux Pays Bas et au Pays de Galles, une quantité importante de flavonoïdes était apportée par le thé. Dans ces deux études, plus de 80% des sources de flavonoïdes provenaient du thé. A partir de ces informations, une importante question, laissée sans réponse, se pose concernant l'équivalence, dans différents aliments, de la biodisponibilité des flavonoïdes, dont on sait que pour certains, comme le thé, ils sont en capacité de franchir la barrière hémato-encéphalique.

D'un point de vue méthodologique, comme pour toutes études, des limites existent mais elles ont été bien contrôlées. L'une de ces limites est la méthode utilisée pour évaluer l'exposition aux flavonoïdes. En effet, la majorité des participants ont répondu à un simple questionnaire relatant la fréquence de consommation de 20 catégories d'aliments, ce

questionnaire nutritionnel n'était pas détaillé et ne comportait pas de données quantitatives sur l'apport de flavonoïdes. Cet apport a été imputé à chaque participant par une méthode statistique basée sur l'hypothèse d'une même distribution de la consommation quotidienne de chaque aliment dans les deux échantillons de participants (Dordogne et Gironde). Cette hypothèse semble acceptable lorsqu'elle est appliquée à des strates. Dans cette étude, elle pourrait être responsable d'un biais; de plus, l'une des hypothèses posées était que la distribution pour les personnes ayant présenté une démence pendant l'étude et les sujets sains était homogène or elle pourrait ne pas l'être. Cependant, lors de la réponse au questionnaire, seuls les sujets non-déments ont été retenus et de plus, dans une étude longitudinale, comme c'est le cas ici, une erreur différentielle est peu probable. Le seul problème possible serait que les futurs cas, en complétant le questionnaire nutritionnel, sous-estiment systématiquement leur consommation de flavonoïdes, cela est peu probable mais ne peut pas être complètement exclu. D'autre part, une erreur non-différentielle est à l'origine d'une sous-estimation de l'ampleur des effets. Ainsi, dans le cas d'une erreur non différentielle qui est envisageable dans cette étude, l'effet réel d'un apport en flavonoïdes devrait être plus grand que l'effet estimé ce qui va donc dans le même sens que les résultats obtenus.

L'étude PAQUID a confirmé l'hypothèse de l'existence d'un lien entre le stress oxydatif et le risque de démence et conforte le concept que l'effet protecteur du vin serait notamment dû aux flavonoïdes qu'il contient²⁴⁶.

Une étude plus récente de Letenneur L. et al. , parue en 2006 vient compléter les travaux précédents. Comme les données, concernant les apports en flavonoïdes, n'ont été collectées que lors de la troisième année de suivi de l'étude PAQUID, l'évolution des performances cognitives a été, cette fois, analysée sur une période de dix ans entre la troisième et la treizième année de l'étude PAQUID soit entre 1991 et 2001. A la différence de l'étude précédente de Commenges et al. sur les 1794 personnes ayant répondu au questionnaire nutritionnel, 1640 participants non déments et ayant terminé au moins un test psychométrique à l'une des visites ont été étudiés soit 273 sujets de plus que lors du suivi à 5 ans. La durée moyenne de suivi des participants était de 6.18 ans avec un nombre moyen de visites et d'évaluations par le MMSE égal à 4.

En moyenne, l'apport moyen en flavonoïdes était de 14.33 mg par jour et, pour cette étude, les apports journaliers moyens en flavonoïdes ont été classés en quatre catégories distinctes

(I : de 0 à 10.39 mg/j ; II : 10.40 à 13.59 mg/j ; III : 13.60 à 17.69mg/j et IV : 17.70 à 36.94 mg/j de flavonoïdes). Les participants classés dans le premier quartile, ayant donc un apport plus faible en flavonoïdes, étaient légèrement plus âgés et les hommes étaient plus représentés parmi les catégories consommant le plus de flavonoïdes. Il a été également observé que la proportion de sujets ayant un bas niveau d'éducation diminuait lorsque l'apport quotidien en flavonoïdes augmentait alors que la proportion de fumeurs, elle, était plus importante parmi les sujets situés dans les deux quartiles représentant la consommation en flavonoïdes la plus élevée. L'IMC n'était, lui, pas associé avec l'apport en flavonoïdes. A l'inclusion, le score moyen au MMSE était de 27.1 pour un score maximal de 30. On considère, généralement, qu'un score supérieur à 27 indique que le sujet n'a aucun trouble détecté.

Parmi les sujets inclus dans le premier quartile, c'est-à-dire consommant en moyenne de 0 à 10.39 mg par jour de flavonoïdes, il a été constaté une amplification du nombre d'erreurs réalisées lors du MMSE au cours des années de suivi. Cependant, plus les participants ont consommé de flavonoïdes moins cette augmentation au cours des années était marquée. De manière significative, l'évolution cognitive des sujets dans les deux quartiles les plus élevés était meilleure en comparaison au premier quartile. La figure 12 illustre cette relation en représentant l'évolution du score moyen au test du MMSE en fonction du temps d'exposition et des catégories d'apport en flavonoïdes.

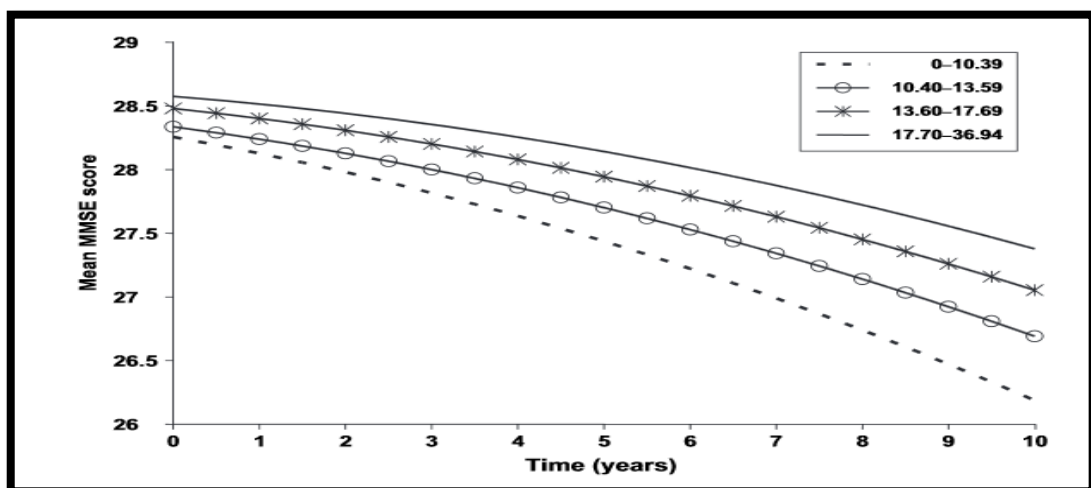


Figure 12: Evolution du score moyen au test du Mini-Mental State Examination en fonction du temps, pendant une période de suivi de dix années, pour les personnes classées selon leur apport journalier moyen en flavonoïdes estimé par un modèle linéaire mixte ; étude PAQUID, France, 1991-2001.

Les hommes âgés de 65-70 ans à l'inclusion, qui avaient un niveau d'éducation élevé, étaient non-fumeurs, avaient un indice de masse corporelle normal et un apport moyen de fruits (286,15 g / jour) et de légumes (242,44 g / jour) avait un score moyen au test du MMSE de 28.26 pour le quartile le plus bas et de 28.58 pour le quartile représentant les plus grands consommateurs de flavonoïdes. Après dix ans de suivi, les scores étaient respectivement de 26.19 à 27.38 pour ces deux quartiles. Ainsi pour les sujets appartenant au premier quartile (consommation la plus faible de flavonoïdes) la variation du score moyen au test MMSE, était de -2.1 alors que ce score n'était modifié que de 1.2 points chez les sujets ayant la plus haute consommation en flavonoïdes après 10 ans de suivi.

En conclusion, un apport élevé de flavonoïdes par l'alimentation est associé, à un meilleur fonctionnement cognitif mais également à une évolution plus favorable des performances cognitives sur une durée de 10 années²⁴⁷.

Limites de l'étude : Les habitudes alimentaires des participants n'ont été enregistrées qu'une seule fois et ne reflètent donc pas de manière précise et sur le long terme la manière dont les individus se nourrissent. Néanmoins, ceci conduit à une sous-estimation de l'association positive entre flavonoïdes et meilleures performances cognitives étant donné qu'avec le vieillissement, l'alimentation est moins diversifiée.

Un point fort de ce travail est aussi la classification des participants en quartiles étant donné que l'estimation de la quantité de flavonoïdes consommée ne peut être exacte.

Il ne peut être exclu que les participants classés dans les quartiles les plus élevés sont susceptibles de manger plus de fruits et légumes qui sont connus pour être associés à un risque plus faible de développer un grand nombre de pathologies dont le déclin cognitif.

Davantage d'études sont nécessaires afin d'approfondir la relation entre la consommation de flavonoïdes ainsi que d'autres molécules antioxydantes et l'évolution des performances cognitives²⁴⁸.

L'étude PAQUID est aussi la seule cohorte française à avoir permis d'analyser l'incidence de la démence en fonction de l'exposition des sujets à des concentrations élevées en aluminium dans l'eau de distribution. Dès les années 1970, il avait déjà été évoqué le rôle éventuel de l'aluminium dans la MA. En effet, l'aluminium est connu pour sa neurotoxicité, puisqu'il a été prouvé qu'il est en capacité d'atteindre le cerveau et d'induire une dégénérescence neurofibrillaire et une mort neuronale. Plusieurs études

épidémiologiques ont reporté une association entre l'exposition à l'aluminium et la démence notamment l'aluminium retrouvé dans l'eau de boisson^{249,250,251} mais aussi dans d'autres sources^{252,253}. L'étude spécifique, dénommée ALMA, a analysé la relation entre l'aluminium retrouvé dans l'eau de distribution et la maladie d'Alzheimer pour les participants de la cohorte PAQUID. Le lien entre l'aluminium, le fluor, le calcium ainsi que le pH de l'eau potable et le risque de troubles cognitifs a ainsi pu être étudié. Après ajustement pour l'âge, le sexe, le niveau d'éducation et la profession des participants, une concentration en calcium supérieure ou égale à 75 mg/litre d'eau a montré un effet protecteur significatif sur le risque de troubles cognitifs. Bien qu'aucun effet significatif de l'aluminium n'ait été constaté lorsque le pH n'était pas inclus dans le modèle utilisé, l'interaction entre les quatre variables (calcium, aluminium, pH et association entre aluminium et pH) a été associée, de manière significative, à la déficience cognitive²⁵⁴.

De manière similaire, en 1996, Jacqmin-Gadda et al. ont analysé le lien entre le risque de troubles cognitifs et les niveaux de silice et d'aluminium dans l'eau de boisson parmi la même population de sujets et grâce à la même base de données. L'effet du pH et les concentrations en calcium, magnésium, fluor, zinc, cuivre et fer ont aussi été étudiés.

Après ajustement sur les mêmes facteurs que précédemment, une association inverse entre le niveau estimé de calcium dans l'eau de distribution et le risque de troubles cognitifs a été confirmée. A l'opposé, aucune relation significative entre le fluor, le magnésium, le fer, le cuivre ou encore le zinc et les déficits cognitifs n'a été mise en évidence. L'association entre l'aluminium et la déficience cognitive dépend, elle, du pH et de la concentration en silice. Dès que la concentration en aluminium dépasse le seuil de 3,5µg par litre d'eau et que la concentration en silice est faible, l'aluminium a un effet négatif sur le risque de présenter de moins bonnes performances cognitives (MMSE<24). A l'inverse, si le pH de l'eau et le taux de silice sont élevés, l'aluminium semble avoir un effet protecteur²⁵⁵.

Pour compléter ces travaux, Rondeau et al. 2000, ont analysé les effets de l'aluminium et de la silice retrouvés dans l'eau de boisson, sur le risque de démence et de MA. Parmi les 2698 individus non déments à l'entrée, 253 cas de démence incluant 182 personnes atteintes par la MA ont été diagnostiqués.

Les concentrations d'aluminium, dans l'eau de distribution, ont été obtenues grâce à des mesures réalisées sur 70 zones, pour lesquelles, des mesures étaient disponibles et variaient entre 1 et 459 µg/L avec une valeur médiane de 9 µg/L.

Cette étude a mis en évidence un risque relatif de démence estimé à 2,3 pour les sujets exposés à des concentrations en aluminium supérieures à 100 µg/L, et à 2,2 si l'on ne considère que la MA. Après ajustement pour l'âge, le sexe, le niveau d'instruction, le lieu de résidence, la consommation de vin mais aussi la quantité et le type d'eau consommée (eau du robinet ou eau minérale), l'utilisation de casseroles en aluminium, les conclusions étaient similaires. De façon inverse, une concentration supérieure ou égale à 11,25 mg par litre en silicates a un effet protecteur vis-à-vis du risque de démence, le risque relatif étant égal à 0,75. Ce résultat vient confirmer l'hypothèse de Birchall et Exley sur le rôle protecteur de la silice contre la toxicité de l'aluminium et soutient aussi l'hypothèse que l'aluminium, dans l'eau de boisson, pourrait être un facteur de risque de la MA.

Une exposition à des taux élevés d'aluminium dans l'eau potable, supérieurs à 100 µg/L, a ainsi été associée à un risque accru de démence notamment de type Alzheimer. Même si le nombre de sujets exposés à une telle concentration était faible (n=63 sur 2698 sujets étudiés) ce résultat est hautement significatif. Au contraire, une diminution du risque de démence et de MA a pu être mise en évidence pour un niveau élevé de silice, supérieur ou égal à 11,25 mg/L.

Les données issues de cette étude²⁵⁶ ont été réanalysées en élaborant un modèle linéaire mixte évaluant l'association entre le taux d'aluminium dans l'eau potable et l'évolution des fonctions cognitives mesurées, cette fois, par les scores obtenus lors du MMSE. Des résultats qualitativement similaires ont été trouvés. En effet, pour les personnes exposées à des niveaux d'aluminium supérieurs à 100 µg/L et pour celles exposées à des niveaux de silice inférieurs à 11,25 mg/L, le risque de développer un déclin cognitif est significativement augmenté même si aucune relation significative n'a été prouvée entre les concentrations d'aluminium et de silice et les valeurs des scores MMSE lors de la visite initiale.

Afin d'illustrer leurs propos, les auteurs ont donné l'exemple d'une femme, âgée de 85 ans, sans diplôme, exposée à des concentrations en aluminium inférieures à 100 µg/L et à des concentrations faibles de silice. Entre le suivi initial et celui réalisé 8 années plus tard, en moyenne, une perte de 6,9 points au test du MMSE est prévisible alors qu'en moyenne, si elle était exposée à des concentrations élevées en aluminium, la perte serait de 9,1 points soit une différence de 2,2 points sur 8 ans.

Cette analyse a donc bien validé les résultats précédents et confirmé l'existence d'une association entre l'aluminium et la silice contenus dans l'eau de distribution et le risque de

démence. Néanmoins, afin de valider ces conclusions, de plus amples travaux sont nécessaires notamment en raison du petit nombre de sujets exposés à d'importantes concentrations d'aluminium au sein de cette étude²⁵⁷.

Connaissant l'impact des vitamines E et A sur le stress oxydatif, une étude cas-témoin effectuée sur un sous-échantillon de sujets de la cohorte PAQUID a analysé le lien entre les concentrations plasmatiques de vitamines A, E ainsi que du MalonDiAldéhyde et l'incidence des démences. Le MalonDiAldéhyde (MDA) plasmatique est un marqueur de la lipoperoxydation, il est considéré comme un des produits terminaux de l'oxydation des acides gras poly-insaturés. Un taux élevé de MDA reflète donc un stress oxydatif.

Parmi les 626 participants de cette étude cas-témoin, nichée dans la cohorte PAQUID, pour qui une analyse sanguine était disponible lors du premier suivi à un an, 46 cas ont développé une démence pendant les 9 années de suivi dont 39 souffraient de la maladie d'Alzheimer.

Dans cette analyse, les données concernant les concentrations plasmatiques de vitamines E et A et de MDA ont été divisées en terciles. La figure 13, ci-dessous, illustre, la répartition en trois classes des cas et des témoins en fonction de la concentration plasmatique des trois paramètres étudiés. (vitamine A, E et MDA)

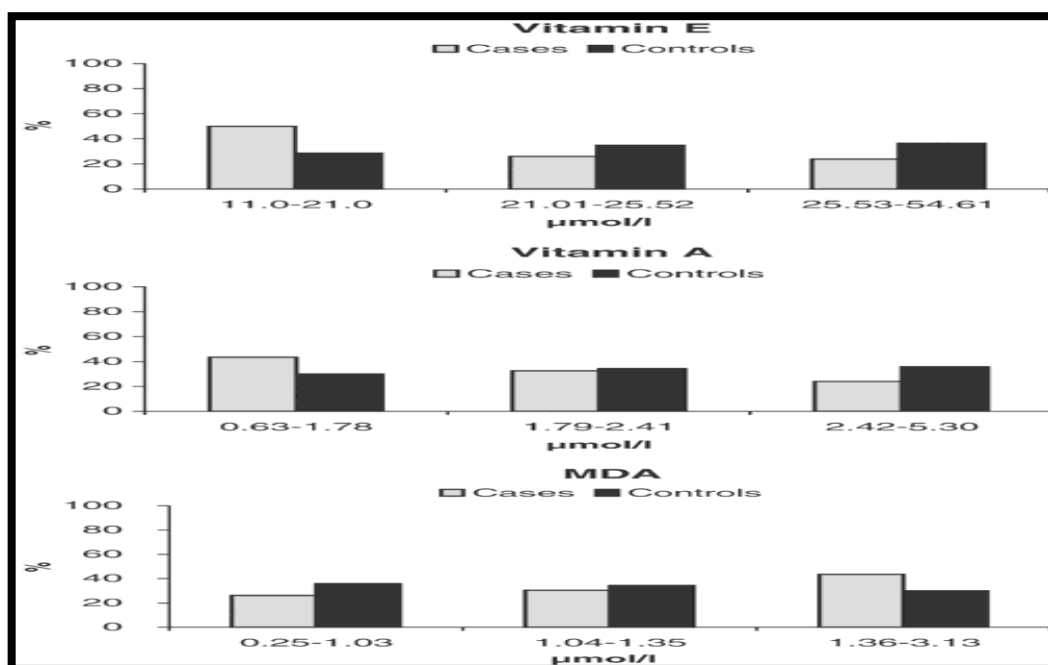


Figure 13: Distribution des cas et des témoins en fonction des concentrations plasmatiques en vitamines E, A et en MDA divisées en terciles

Ainsi, il a pu être observé, une surreprésentation des sujets déments dans les terciles inférieurs de la distribution autant pour les vitamines E que A par rapport aux sujets témoins. En effet, 50% des participants atteints de démence ont une concentration plasmatique en vitamine E comprise entre 11 et 21 $\mu\text{mol/L}$ contre seulement 28.5% pour les témoins. Pour la vitamine A, 43.5% des cas ont une concentration plasmatique comprise entre 0.63 et 1.78 $\mu\text{mol/L}$ alors que les sujets préservés de toute démence, n'étaient que 29.9% à être classés dans ce tercile.

Dans le même temps, pour le MDA, les cas étaient, cette fois, surreprésentés dans le tercile le plus élevé. 43.5% des participants déments avaient une concentration plasmatique en MDA d'une valeur supérieure ou égale à 1.36 $\mu\text{mol/L}$ contre 29.9% pour les témoins, exempts de toute démence.

Après analyse de ces données, il a pu être mis en évidence, pour les sujets ayant une concentration plasmatique en vitamine E basse, c'est-à-dire inférieure ou égale à 21 $\mu\text{mol/L}$, une augmentation significative du risque de démence par rapport aux personnes ayant une concentration de vitamine E élevée, supérieure ou égale à 25.53 $\mu\text{mol/L}$. (OR=3.1, p=0.03) Plus spécifiquement, le risque de MA, pour les sujets situés dans le tercile le plus bas, est également augmenté. Ce risque se situe à la limite du seuil de signification statistique. (OR = 3.06, P = 0.053)

Les résultats suggèrent qu'une faible concentration plasmatique en vitamine E est liée à un risque plus important d'apparition de démence dans les années subséquentes alors que seulement une tendance a été observée pour la vitamine A. De la même façon, chez les personnes ayant des concentrations plasmatiques en MDA augmentées, une tendance à être exposée à un risque plus élevé de démence a pu être constatée. Ces conclusions, en lien avec d'autres études, viennent affirmer le rôle du stress oxydatif dans la démence même plusieurs années avant son apparition.

Ce travail, ayant été réalisé dans le cadre de l'étude prospective PAQUID, a permis un suivi des participants pendant plusieurs années avec un dépistage actif des cas incidents de démence. Cet élément est important, il donne une force supplémentaire à ce travail étant donné que le développement d'une démence est la plupart du temps insidieux et se produit plusieurs années avant le stade clinique de la maladie, ce qui rend l'interprétation des résultats difficiles dans les études transversales.

Toutes ces conclusions pourraient être, à terme, utilisées afin de déceler, grâce à une simple analyse biologique, les sujets les plus à risque de développer une démence et leur

proposer une supplémentation en vitamine E dans le but de prévenir la démence en complément d'autres mesures préventives.

D'autres vitamines doivent également être prises en considération, notamment les vitamines A et C, car des auteurs ont mis en avant l'existence d'interactions entre les vitamines^{258,259}.

Enfin, pour clôturer l'ensemble des thèmes abordant le sujet de la nutrition, traités grâce à la cohorte PAQUID, l'existence d'un éventuel lien entre la consommation de poisson et de fruits de mer d'une part, et de viande d'autre part et l'incidence des démences a aussi été étudiée. Lors de la troisième année de suivi de la cohorte PAQUID, 1674 sujets âgés de 68 ans et plus, exempts de toute démence, ont été interrogés sur leur fréquence de consommation de viande et de poisson ou de fruits de mer. Celle-ci pouvait être définie comme une consommation journalière, d'au moins une fois par semaine sans être quotidienne, de temps à autre sans être hebdomadaire ou encore inexistante. Les participants ont été suivis deux, cinq et sept ans après avoir été interrogés sur cette fréquence et l'incidence des démences a été calculée par 100 personnes-années. 170 cas incidents de démence ont été diagnostiqués durant les sept années de suivi dont 135 cas de MA. Le tableau 11, ci-dessous, représente l'incidence de la démence par 100 personnes-années en fonction de la fréquence de consommation de poisson, de crustacés et de viande et montre une tendance significative à une diminution de l'incidence de la démence lorsque l'apport en poisson ou fruits de mer est augmenté.

Les participants qui se nourrissaient de poisson ou de fruits de mer au moins une fois par semaine avaient un risque significativement diminué de développer une démence durant les sept années suivantes (RR= 0,66). Le risque cumulé de démence incidente variait, pendant les sept années de suivi, de 1,0 pour 100 personnes-années pour les sujets ayant un apport journalier en poisson et crustacés à 6,6 pour 100 personnes-années chez les personnes n'en consommant jamais. Il a ainsi pu être mis en évidence une relation inverse entre la fréquence de consommation de poisson ou de crustacés et le risque de démence incidente.

Tableau 11: Incidence des démences en fonction de la consommation de poisson et de viande chez les personnes âgées dans le sud-ouest de la France – cohorte PAQUID

	Total No	Dementia		Alzheimer's disease	
		No of cases	Incidence (95% CI) per 100 person years	No of cases	Incidence (95% CI) per 100 person years
Fish or seafood consumption:					
Once a day	19	1	1.00 (0.00 to 2.97)	1	1.00 (0.00 to 2.97)
At least once a week (but not every day)	1122	124	2.05 (1.69 to 2.41)	99	1.64 (1.31 to 1.96)
From time to time (but not weekly)	240	35	2.90 (1.94 to 3.87)	27	2.24 (1.39 to 3.08)
Never	35	10	6.61 (2.51 to 10.70)	8	5.29 (1.62 to 8.95)
Meat consumption:					
Once a day	934	110	2.22 (1.80 to 2.63)	87	1.75 (1.38 to 2.12)
At least once a week (but not every day)	450	53	2.21 (1.61 to 2.80)	44	1.83 (1.29 to 2.37)
From time to time (but not weekly)	26	4	3.49 (0.07 to 6.90)	2	1.74 (0.00 to 4.16)
Never	6	3	9.39 (0.00 to 20.01)	2	6.26 (0.00 to 14.93)

Pour la MA, la même association était retrouvée mais avec une signification limite. (RR= 0.69) Un niveau d'études élevé expliquait en partie cette relation. En effet, lorsque le niveau d'éducation a été pris en compte dans le modèle utilisé, l'intervalle de confiance à 95% était de 0.52 à 1.03 ce qui montre que l'effet « protecteur » du poisson ou des fruits de mer consommés au moins une fois par semaine est partiellement expliqué par le haut niveau d'éducation des consommateurs.

Une augmentation de l'incidence de la démence est observée lorsque l'apport en poisson et crustacés est inférieur à une fois par semaine. Concernant le niveau d'éducation, les sujets ont été classés en deux catégories en fonction de la détention ou non du "Certificat d'Etudes Primaires". L'incidence de la démence était nettement supérieure lorsque les participants n'avaient pas obtenu ce certificat. Le niveau d'éducation ainsi que les habitudes alimentaires pourraient être impliqués dans la démence. De plus, les individus hautement qualifiés pourraient également adhérer plus facilement avec rigueur et assiduité aux recommandations alimentaires notamment en ce qui concerne la consommation de poisson.

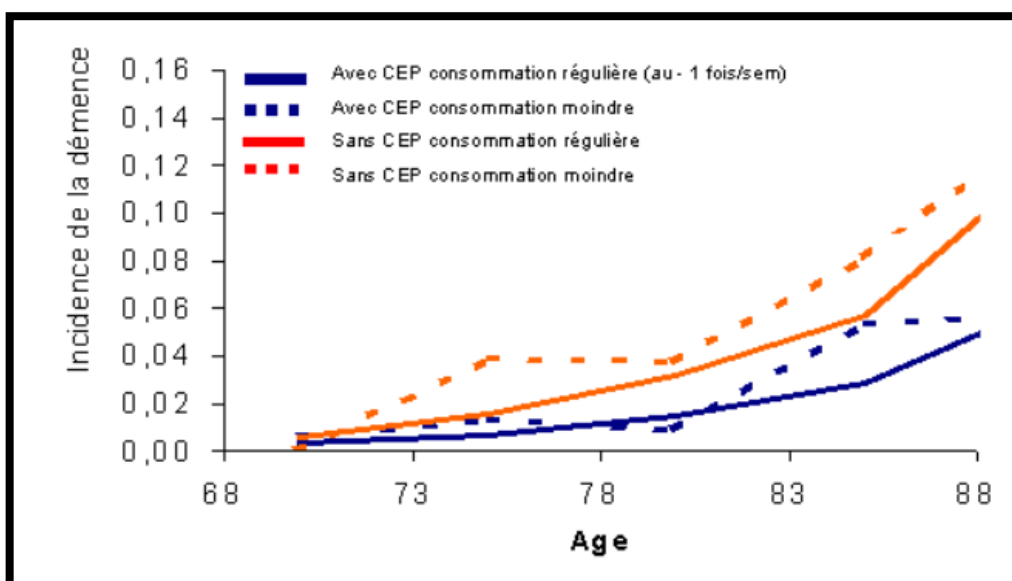


Figure 14: Incidence de la démence en personne-années en fonction de l'âge des participants selon la consommation de poisson, de crustacés et le niveau d'études - PAQUID

A l'opposé, aucun lien significatif entre la consommation de viande et le risque de démence n'a été mis en lumière.

Ce travail a permis de montrer que les personnes âgées qui mangent du poisson ou des fruits de mer au moins une fois par semaine ont un risque moindre de développer une démence, dont la MA. Des résultats identiques avaient déjà été trouvés dans l'étude de Rotterdam, cependant le suivi n'était en moyenne que de 2,1 années. Les acides gras n-3 retrouvés dans les huiles de poisson, qui apportent une protection vasculaire, pourraient diminuer l'inflammation et avoir un rôle spécifique dans la régénération des cellules nerveuses²⁶⁰.

2.3.5 Etude SUVIMAX 2²⁶¹

Très populaire en France, l'étude SUVIMAX est une étude qui avait pour but de démontrer l'intérêt des vitamines et minéraux antioxydants dans la prévention de la mortalité et des cancers. Concernant les doses étudiées, les teneurs en vitamines et minéraux antioxydants étaient équivalentes à ce qu'on peut trouver dans une alimentation équilibrée, en fruits et légumes, quotidienne. Cette étude d'une durée de 8 ans a recueilli les données sur l'alimentation et la santé des participants. Des prélèvements de sang ont été effectués sur

13000 participants dont 5000 hommes et 8000 femmes faisant partis de la population générale. Les hommes étaient âgés de 45 à 60 ans et les femmes de 35 à 60 ans car les cancers du sein et de l'utérus surviennent précocement. Cette étude en double aveugle avec un groupe prenant un supplément d'antioxydants (6mg de bêta-carotène, 120 mg de vitamine C, 30mg de vitamine E, 20mg de zinc, 100µg de sélénium), et le deuxième groupe un placebo. Elle a également permis d'établir une banque de données sur la consommation alimentaire et l'état de santé des français. Au cours de l'étude SUVIMAX, les participants ont rempli un relevé alimentaire de 24h tous les deux mois pour un total de six dossiers par an permettant ainsi d'obtenir tous les jours de la semaine et toutes les saisons. Elle permit de dépister 298 cancers et 196 évènements cardiovasculaires.

C'est en 2007 que SUVIMAX 2 a étudié la relation entre le vieillissement et les facteurs nutritionnels. Quel est l'impact de l'alimentation sur le vieillissement ? A l'aide d'enquêtes alimentaires, le régime alimentaire de chacun des participants a été relevé. Les données ont été ajustées sur l'âge, le niveau d'éducation, le tabac, l'apport énergétique, l'IMC et l'activité physique. Pour l'évaluation neurologique, ils ont utilisé plusieurs tests dont le MMSE, le test des cinq mots, vitesse de marche.... La limite de cette étude SUVIMAX2 est qu'ils n'ont pas évalué au départ la fonction cognitive et n'ont donc pas pu suivre la fonction cognitive et l'apparition d'un déclin cognitif.

Résultats de l'étude SUVIMAX 2 concernant la cognition:

Une première étude réalisée chez 1009 personnes, a étudié la relation entre les taux de vitamines D ingérés et les performances cognitives. Chez les personnes qui avaient un niveau d'éducation faible, les performances cognitives étaient meilleures. Chez les personnes peu instruites vieillissantes, plus le statut en vitamine D avait été important durant l'étude, moins les performances étaient altérées. Cette relation n'a pas été retrouvée chez les personnes qui avaient suivi un enseignement secondaire.

Une deuxième étude incluant 4447 participants âgés de 45 à 60 ans montra que les personnes bénéficiant de la supplémentation ont eu de meilleurs scores concernant la mémoire épisodique²⁶². La mémoire verbale, quant à elle, a été meilleure seulement dans le groupe des sujets non-fumeurs ou qui avait des concentrations en vitamine C basse. Aucune différence dans la performance cognitive n'a été détectée avec les autres tests. La supplémentation en antioxydants était significativement associée à une amélioration de la mémoire verbale chez les non-fumeurs alors qu'on retrouvait plutôt un effet négatif chez

les fumeurs. De plus, la supplémentation en antioxydants était bénéfique chez les participants avec un faible statut de départ en vitamine. Cette étude, effectuée 6 ans après la fin de l'essai de supplémentation, avait pour objectif de mesurer l'impact de 8 ans de supplémentation en antioxydants sur la cognition. Grâce à cette étude, nous pouvons voir que les effets bénéfiques des antioxydants peuvent persister longtemps après la supplémentation surtout chez les personnes déficientes au départ. Il faut aussi faire attention à l'effet plafond des antioxydants qui n'apporte aucun bénéfice nutritionnel ainsi qu'aux effets nocifs dans certaines catégories de personnes comme les fumeurs avec le bêta-carotène.

L'extraction des profils alimentaires²⁶³ tout en tenant compte de l'apport énergétique a permis de voir que les deux premiers patterns alimentaires représentent 12% de la variance initiale. Le premier pattern « sain », étant représenté par les fruits, les céréales complètes, les produits laitiers, les fruits et les légumes, thé, graisses végétales, noix, poisson est négativement corrélé à la charcuterie, viande, volaille, graisses animales. Le deuxième pattern « Traditionnel » étant représenté par les légumes, les graisses végétales, les viandes et volailles est négativement corrélé aux sucreries, chocolat, gâteaux et pâtisseries, viennoiseries, desserts et soda. L'augmentation de l'adhésion au modèle sain était associée à une plus faible proportion d'hommes, un indice de masse corporelle inférieur, une proportion plus élevée de personnes au niveau de scolarité élevée, de non-fumeurs et de personnes pratiquant une activité physique. Pour le pattern « sain » les troubles de la mémoire étaient présents autant chez les hommes que chez les femmes mais ces dernières se plaignent davantage de ces troubles. L'augmentation de l'adhésion au modèle sain a également été corrélée positivement à des apports plus élevés en fibres, calcium, bêta-carotène, acide folique, vitamines E et C, et acides gras n-6 et n-3 avec des apports plus faibles en alcool et lipides totaux. De plus, nous retrouvons une meilleure fonction cognitive parmi les adhérents au régime « sain », et leur probabilité de perdre leurs fonctions cognitives était diminuée. Contrairement aux adhérents au régime « traditionnel » qui eux voient leur risque augmenter. Les performances de la mémoire verbale sont associées positivement avec le niveau d'adhésion à un régime alimentaire en particulier chez les personnes ayant une consommation d'énergie faible. Il faut donc tenir compte de la quantité de l'alimentation mais aussi de la qualité.

Une autre étude²⁶⁴ examina l'association entre la consommation de fruits et légumes et la performance cognitive. La consommation de fruits et légumes a été évaluée chez plus de

2500 sujets âgés de 45 à 60ans. La performance cognitive a été évaluée 13 ans plus tard par l'évaluation de la mémoire verbale et les fonctions exécutives. Les participants ayant une consommation plus élevée en fruits et légumes ainsi qu'en fruits et légumes riches en vitamine C avaient une meilleure performance cognitive et de mémoire verbale. Les apports alimentaires en vitamines C et E ont été associés positivement à la mémoire verbale alors qu'aucune association n'a été retrouvée avec l'acide folique et le bêta-carotène. La plus grande consommation de fruits et légumes riches en folates, bêta-carotène et acide folique est associée à une meilleure performance cognitive. La vitamine E, a quant à elle, été associée positivement à la fonction exécutive. Cette étude suggère par ailleurs que les fruits ont davantage d'impacts sur la cognition que les légumes. Ils émettent l'hypothèse que la teneur en antioxydants serait moindre dans les légumes du fait de la nécessité d'une cuisson. Dans l'étude, la consommation de fruits impacte la mémoire verbale et non la fonction exécutive alors que la consommation de légumes semble avoir un impact positif sur la mémoire verbale et un impact négatif sur la fonction exécutive.

En France, le programme national de nutrition et de la santé a été mis en place en 2001 dans un but de santé publique afin d'améliorer l'état de santé de la population générale par la nutrition. A l'aide de la cohorte SUVIMAX, ils ont évalué la relation entre le respect des recommandations de ce programme national de nutrition et de la santé (PNNS-GS) et les performances cognitives 13 ans plus tard²⁶⁵. Le PNNS-GS est traduit sous forme de score. Un score de qualité de l'alimentation en fonction de l'adhésion aux recommandations du PNNS sur 15 points a été soumis aux volontaires (ANNEXE 12). Ce score peut être pénalisé avec la consommation de sel, de produits sucrés, et concernant l'énergie des aliments consommés. A l'inverse, une bonification est obtenue avec les fruits, les légumes et l'activité physique. Ils ont constaté que l'augmentation du PNNS-GS concerne surtout les femmes, les personnes âgées instruites et les non-fumeurs. Les apports en acides gras n-3 et les folates ont été corrélés positivement avec le PNNS-GS. L'augmentation d'une unité du PNNS-GS améliore la mémoire épisodique et la fluidité verbale. La mémoire verbale était améliorée chez les participants qui étaient des faibles consommateurs de viande, fruits de mer et œuf, pain, céréales, pommes de terre et légumineuses comparativement aux personnes ayant dépassé les recommandations. Cette étude, novice dans ce domaine, nous montre les bénéfices de l'adhésion aux recommandations nutritionnelles dans la conservation des performances cognitives chez les personnes âgées.

Il existe d'autres études intéressantes de moins grande ampleur comme l'étude EVA sur l'impact du statut en sélénium sur les fonctions cognitives ou l'étude Zénith visant à évaluer l'intérêt d'une supplémentation en Zinc chez les sujets âgés, mais dont les résultats ont été pris en compte dans le chapitre sur les micronutriments. Une remarque concernant l'étude Zénith, en raison vraisemblablement de la sélection très exigeante des sujets âgés en « bonne santé » avec comme critères d'inclusion moins de quatre médicaments, aucun bénéfice d'un tel geste n'a été mis en évidence sur l'amélioration de scores cognitifs, démontrant les limites d'une supplémentation en Zinc chez des sujets apparemment en bonne santé.

2.3.6 Les études sur les phytonutriments

a) Etudes sur le thé

Le thé est la deuxième boisson la plus consommée après l'eau.

Selon l'étude SUVIMAX, 35 % des hommes et 57% des femmes sont des consommateurs de thé à des degrés divers. D'après plusieurs études, le thé exercerait un effet protecteur sur les parois de nos artères et diminuerait le risque de maladies cardiovasculaires. De plus, la consommation de thé serait protectrice vis-à-vis du développement de cancer.

Le thé contient des constituants antioxydants qui protègent les cellules des pathologies liées au vieillissement. Certaines études ont avancé l'hypothèse d'une neuroprotection du thé dans les maladies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson. L'un des mécanismes de neuroprotection serait de protéger contre le peptide bêta-amyloïde. Les principaux composants du thé sont les polyphénols dont les catéchines, les théaflavines et les théarubigines. La teneur en polyphénols peut varier en fonction de plusieurs facteurs comme le climat, la saison, la variété de thé, sa fraîcheur et le temps d'infusion. Pendant le processus de fermentation, deux groupes polyphénoliques, théaflavines et théarubigines sont transformés en catéchines. En conséquence, le contenu en polyphénols du thé diffère pour chaque thé en raison des différents degrés de fermentation lors de la fabrication, les différents lieux et les cultures. A l'heure actuelle, les bienfaits du thé vert sont attribués aux catéchines mais d'autres composants comme la caféine pourraient jouer un rôle dans la neuroprotection. De plus, la théanine, qui est un acide aminé qui se trouve seulement dans les feuilles de thé, peut également posséder un

effet neuroprotecteur. L'effet neuroprotecteur résulte donc peut-être d'un effet synergique entre ces composants ou d'autres nutriments. Ces dernières années, quelques études ont analysé la relation entre la consommation de thé vert et les fonctions cognitives.

En 2006, une première étude réalisée chez plus de 1000 sujets japonais âgés de plus de 70 ans, montrait que la consommation de deux tasses ou plus de thé vert par jour était associée à un risque significativement plus faible de détérioration cognitive concernant l'orientation dans le temps et l'espace, l'attention et la mémoire²⁶⁶. Les personnes participantes à l'étude ont rempli un questionnaire sur la fréquence de consommation de thé vert et l'évaluation de la fonction cognitive s'effectuait par le MMSE. Une association statistiquement significative inverse est retrouvée entre la consommation de thé vert et la déficience cognitive alors qu'on retrouve une association faible ou nulle entre la consommation de thé ou de café noir ou thé oolong et les troubles cognitifs.

Une deuxième étude a analysé la relation entre le déclin cognitif et la consommation de thé vert parmi une communauté d'adultes chinois de plus de 55 ans avec l'aide du MMSE effectué 1 à 2 ans après le début de l'étude²⁶⁷. Les différentes sortes de thé ont été associées à moins de risque de déclin cognitif. La consommation totale de thé était significativement associée à une plus faible prévalence de déficience cognitive indépendamment des autres facteurs de risque. Les odds ratios pour une basse, moyenne et haute consommation de thé était de 0.56 (IC 95% :0.40-0.78), 0.45 (IC95% :0.27-0.72) et 0.37 (IC à 0.95% : 0.14-0.98). Dans cette étude, seule la consommation de thé noir ou oolong était associée de façon significative à moins de troubles cognitifs (OR : 0.55) et à un moindre déclin cognitif (OR : 0.69).

Une récente étude, la première en son genre, a d'ailleurs permis d'observer, grâce à l'imagerie par résonance magnétique, chez des sujets réalisant une tâche de mémoire de travail après l'administration d'extrait de thé vert, une activation du cortex préfrontal dorsolatéral, une zone du cerveau impliquée dans le fonctionnement de la mémoire de travail. Ainsi, ce travail a permis de montrer une amélioration du fonctionnement de zones cérébrales impliquées dans la mémoire de travail lors de la consommation d'extraits de thé vert. Le thé vert pourrait moduler, à lui seul, l'activité du cerveau²⁶⁸.

Ces résultats sont encourageants et il est donc important de poursuivre les recherches afin d'évaluer la relation entre la consommation de thé et le déclin cognitif.

b) Etudes sur le Ginkgo-Biloba

Du nom latin, *Ginkgo biloba L*, le Ginkgo Biloba fait partie de la famille des Ginkgoaceae. Originaire de Chine, c'est au XIXe siècle que cet arbre fit son apparition en France. Les principes actifs sont extraits des feuilles, nous retrouvons les flavonoïdes ainsi que des composés terpéniques comme les Ginkgolides ou Bilobalides. Le Ginkgo Biloba est utilisé majoritairement dans le cadre des troubles cognitifs liés au vieillissement ainsi que dans les troubles de la circulation.

Concernant son effet protecteur sur les troubles cognitifs liés au vieillissement, le Ginkgo biloba protégerait les membranes cellulaires neuronales contre le stress oxydatif en limitant les lésions causées par les radicaux libres, il réduirait par ailleurs l'agrégation de β amyloïde oxydée protégeant ainsi les neurones. De plus, il aurait la faculté de promouvoir la neurogénèse hippocampique, de diminuer la viscosité du sang et d'améliorer la microperfusion ainsi que la neurotransmission.

Le Ginkgo Biloba est l'un des composants majeurs de l'ensemble des compléments alimentaires ou médicaments ayant pour indication « stimulation des fonctions cognitives ». Diverses études ont évalué les bénéfices éventuels du Ginkgo Biloba sur le déclin cognitif ou l'apparition de démence et de MA (Tableau 12).

Tableau 12: Données tirées des principales études sur le Ginkgo Biloba

Auteurs	Population, âge et durée de suivie	Résultats
Amieva et coll, 2013 ²⁶⁹	3612 personnes non démentes de la cohorte PAQUID, >65 ans, 20 ans de suivi	Le déclin cognitif était plus faible chez les sujets qui ont déclaré utiliser le Tanakan®. Concernant la fluidité verbale et la mémoire visuelle, aucune différence n'a été observée entre les groupes Tanakan® et « sans traitement » alors que dans le groupe Piracetam® elles diminuaient plus rapidement.
Dekosky et coll, 2008 ²⁷⁰	Etude randomisée en double aveugle, 3069 personnes dont 2587 avec une cognition normale et 482 avec des troubles cognitifs, > 75 ans, 6.1 ans de suivi	La supplémentation en Ginkgo Biloba n'a pas été efficace dans la réduction du taux d'incidence de la démence ou de la MA
Vellas et coll, 2012 ²⁷¹	Etude randomisée en double aveugle, 2854 participants, > 70 ans, 5 ans de suivi	L'utilisation à long terme d'extraits de Ginkgo Biloba n'a pas réduit le risque de progression de la MA par rapport au placebo
Andrieu et coll, 2003 ²⁷²	Etude cas-témoins, 1462 femmes âgées dont 69 femmes avec une démence de type Alzheimer et 345 femmes avec une cognition normale, >75 ans, 7 ans de suivi	Le traitement par vasodilatateurs incluant le Ginkgo Biloba peut réduire le risque de développer la MA. Moins de femmes ont développé la MA avec les traitements vasodilatateurs pendant au moins 2 ans (OR=0.31, IC 95%=0.12 à 0.82, p=0.018)

Pendant de nombreuses années, le Ginkgo Biloba était utilisé dans le cadre des troubles cognitifs du sujet âgé, troubles auditifs et visuels, syndrome de Reynaud...mais en 2011 la Commission d'autorisation de mise sur le marché de l'Agence française des médicaments a émis un avis défavorable à la balance bénéfique/risque des médicaments à base de Ginkgo

Biloba associés ou non²⁷³. D'après la revue Prescrire en mars 2014²⁷⁴, le Ginkgo Biloba n'apporte pas d'effet supplémentaire comparativement à un placebo et serait responsable d'effets indésirables de type digestifs, hémorragiques et de réactions d'hypersensibilité. Le Ginkgo Biloba est contre-indiqué chez les patients hémophiles. Il présente des interactions avec les traitements anticoagulants, antiagrégants plaquettaires ainsi qu'avec les plantes antiagrégantes plaquettaires comme l'ail. Inducteur du CYP P3A4 et inhibiteur du CYP P1A2, il faut veiller aux interactions médicamenteuses avec les médicaments métabolisés par ces cytochromes.

2.4. Nutrivigilance

2.4.1 Présentation

Comme la pharmacovigilance, il existe un système de nutrivigilance mis en place par l'ANSES (Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail) il y a 10 ans, dans le but d'identifier les éventuels effets indésirables liés à la consommation de compléments alimentaires et de produits alimentaires tels que les aliments ou les boissons enrichis en substances nutritionnelles ou physiologiques ; les nouveaux aliments et nouveaux ingrédients non traditionnels en Europe, les aliments destinés à des populations particulières (sportifs, nourrissons, patients souffrant d'intolérance alimentaire).

En effet, la consommation de ce genre de produits ne cesse de croître et bien que, beaucoup de gens pensent que ces produits soient inoffensifs, l'utilisation n'est pas sans risque pour la santé humaine et c'est, à ce niveau-là, que le pharmacien intervient. Il existe de nombreux compléments alimentaires en vente à l'officine, le pharmacien est le professionnel de santé le plus proche du patient pour l'informer sur ces compléments alimentaires. Il doit l'informer des modalités d'utilisation de ces produits alimentaires, lui rappeler que chez les populations particulières comme les femmes enceintes ou allaitantes, les enfants ou les personnes suivant un traitement médicamenteux, il est impératif d'en parler à un professionnel de santé. De plus, il faut rappeler aux consommateurs que ces compléments alimentaires ne se substituent pas à une alimentation variée et équilibrée.

Ce dispositif de nutrivigilance est à l'origine de nouvelles recommandations comme par exemple avec les boissons énergisantes ou les compléments alimentaires à base de levure de riz rouge. Il faut savoir que depuis la mise en place de ce système de sécurité, plus d'un tiers des signalements concernaient les produits minceur, les produits capillaires ou hypocholestérolémiants. Quant aux effets indésirables les plus souvent recensés, ils sont le plus souvent hépatiques, digestifs et allergiques.

Lorsqu'un professionnel de santé (pharmacien, médecin, diététicien...) détecte un potentiel effet indésirable lié à la consommation de ces produits, il doit impérativement remplir le formulaire correspondant et le transmettre à l'ANSES (ANNEXES 13).

2.4.2 Synergie / Interactions entre nutriments^{275,276}

Il ne faut jamais considérer un nutriment seul car aucun nutriment ne travaille de manière isolée dans le corps. Nous parlons de synergie alimentaire « lorsque des composés provenant d'un même aliment ou de divers aliments fonctionnent ensemble et permettent d'améliorer l'efficacité de ces nutriments ». Ce principe de synergie alimentaire est la base d'une nutrition optimale. Par exemple, la vitamine B6 a besoin d'une enzyme dépendante du zinc afin d'être transformée en pyridoxal-5-phosphate. De plus, la vitamine E associée à la vitamine C serait davantage bénéfique sur les risques cardiovasculaires. La vitamine C, quant à elle, augmenterait l'absorption du fer.

Les causes de déficits nutritionnels sont multiples, nous pouvons retrouver des apports insuffisants, des populations à risque de déficits par augmentation des besoins, par augmentation des pertes, par malabsorption ou provenant d'interactions entre nutriments. De plus, de nombreux facteurs sont susceptibles de modifier la biodisponibilité des nutriments dans la population générale. La biodisponibilité d'un nutriment se définit par « la proportion d'un nutriment qui est absorbé par la muqueuse intestinale et qui servira de nutriment pour le métabolisme cellulaire et les fonctions organiques normales ». Divers facteurs rentrent en jeu, il existe d'une part des facteurs externes comme la matrice des aliments, la prise de médicaments..., et d'autre part des facteurs internes comme le sexe, l'âge, le statut nutritionnel, période de la vie... Les nutriments peuvent présenter des interactions entre eux ou avec d'autres composants alimentaires au niveau du site d'absorption ou du métabolisme.

Le tableau 13, ci-dessous met en évidence un des premiers facteurs internes représentant les changements métaboliques au cours du vieillissement responsables de modifications de l'état nutritionnel.

Tableau 13: Nutriments dont le métabolisme est modifié au cours du vieillissement

Nutriments	Changements métaboliques	Impact clinique
Vitamine D	Diminution de la synthèse de prévitamine D et de production de vitamine D	Diminution de la densité osseuse Augmentation du risque d'ostéoporose
Vitamine B6	Augmentation de son catabolisme	-
Vitamine A	Diminution de sa clairance hépatique	-
Calcium	Diminution de son absorption et du statut en vitamine D	Diminution de la densité osseuse Augmentation du risque d'ostéoporose
Zinc	Diminution de son absorption	-

Les médicaments peuvent modifier le métabolisme des nutriments, soit en s'opposant à leur action soit en augmentant leur métabolisme. Les personnes âgées polymédicamentées de façon chronique, sont confrontées très largement à ce problème. La prise au long cours de médicaments est fréquemment responsable de carences en vit B9, vit B12, vit D, vit K, folates, fer, potassium, calcium, magnésium et zinc. En illustration des facteurs externes, le tableau 14, ci-dessous, reprend quelques interactions entre nutriments et médicaments.

Tableau 14: Exemple de médicaments qui modifient le métabolisme de certains éléments nutritifs et leur mécanisme d'action

Mécanismes d'action / Médicaments	Nutriments affectés
Formation de complexes : <ul style="list-style-type: none"> • Tétracyclines • Anti-acides • 	Ca, Mg, Fe, Zn, Mn Ca, P
Diminution de la solubilité: <ul style="list-style-type: none"> • Huile minérale • Cholestyramine 	Vitamine A, D, E, K Vitamine A, D, E, K, Folates, Ca
Diminution du pH intestinal: <ul style="list-style-type: none"> • Anti-acides 	Thiamine, folates, Ca, Mg, Fe, Zn
Neutralisation de l'effet des vitamines (antagonistes) : <ul style="list-style-type: none"> • Warfarine sodique, céphalosporines • ... 	Vitamine K
Augmentation du métabolisme : <ul style="list-style-type: none"> • Phénobarbital • 	Vitamine D

Concernant les interactions entre les nutriments (Tableau 15), il existe des mécanismes de compétition au niveau du transport membranaire et du transport plasmatique. Cela concerne par exemple deux oligoéléments ayant en commun le même transporteur. De plus un mécanisme d'induction d'une protéine de stockage peut être mis en place. Ces mécanismes restent rares dans le cadre de l'alimentation et concernent le plus souvent des doses thérapeutiques ou toxiques.

Tableau 15: Exemple d'interactions nutritionnelles

	Cr	Cu	Fe	Mn	Se	Zn	Ca
Cr						↘	
Cu			↘			↘	↘
Fe		↘				↘	↘
Mn						↗	↘
Se							
Zn	↘	↘	↘				↘
I		↗				↘	

Il existe une interaction entre le calcium et le fer, plus précisément le fer hémique. Ces deux éléments se fixent à un transporteur à la surface des cellules intestinales responsables de l'absorption. Le calcium bloque cette voie d'absorption du fer et l'empêche de pénétrer dans les cellules. Le fer, quant à lui, diminue l'absorption du zinc car ils utilisent tout deux les mêmes sites d'absorption et les mêmes molécules de transport. De plus, le zinc est connu comme antagoniste du cuivre et donc en cas d'excès de zinc, l'absorption du cuivre est diminuée.

En conclusion, le pharmacien peut apporter des conseils précieux concernant le moment de prise de compléments alimentaires et de suppléments vitaminiques. Il se doit de rappeler leur posologie, la durée du traitement et les interactions possibles. En ce qui concerne l'alimentation le pharmacien conseille au patient une alimentation variée et équilibrée qui permettra d'apporter l'ensemble des nutriments nécessaires au bien être nutritionnel.

ETUDE REALISEE EN OFFICINE

III) Etude en officine

3-1) Présentation et analyse des résultats de l'étude

Pour approfondir notre travail et évaluer l'intérêt d'identifier, au sein même de l'officine, des personnes susceptibles de bénéficier d'un dépistage, nous avons réalisé une étude afin de voir s'il serait envisageable de dépister des troubles mnésiques, de manière rapide et apprécier différents facteurs de risque de démence ciblés notamment sur les médicaments ainsi que sur la nutrition. Notre but était de vérifier, à l'échelle de la population d'une officine, si les données de la littérature présentées dans ce manuscrit s'appliquaient aussi sur une population beaucoup plus modeste en nombre et comment le pharmacien pouvait participer activement à une prise en charge médicale précoce de sa patientèle en participant à un dépistage d'éventuels troubles cognitifs.

Le questionnaire (ANNEXE 14) que nous avons élaboré à partir de tests validés, à terme, pourrait permettre un dépistage beaucoup plus précoce des troubles cognitifs, un diagnostic beaucoup plus rapide des pathologies et ainsi pourrait contribuer à la mise en place d'une prévention secondaire, voire même tertiaire à des stades un peu plus avancés de la maladie.

En effet, l'épreuve de mémoire utilisée en officine comprenait l'intégralité du test du CODEX, dont nous avons évoqué l'existence au début de nos travaux, ainsi qu'un test d'orientation inspiré du MMSE. Ce choix vient du fait que le CODEX est doté de performances supérieures pour déceler une démence, par rapport au test du MMSE, et de son importante sensibilité et spécificité. Le test proposé aux patients a été conçu pour pouvoir être réalisé, de manière assez rapide à l'officine ou à domicile avec l'aide d'une tierce personne, d'où l'intérêt du CODEX qui présente l'avantage d'être effectué en moins de trois minutes, ce qui n'est pas négligeable dans notre situation. Ce test, grâce à l'épreuve de rappel différé de trois mots, permettait de détecter un trouble de la mémoire épisodique et le test de l'horloge, inclus dans celui-ci, permettait de cibler plusieurs fonctions cognitives telles que l'analyse visuelle, l'exécution motrice, les capacités attentionnelles, les connaissances sémantiques et la compréhension du langage.

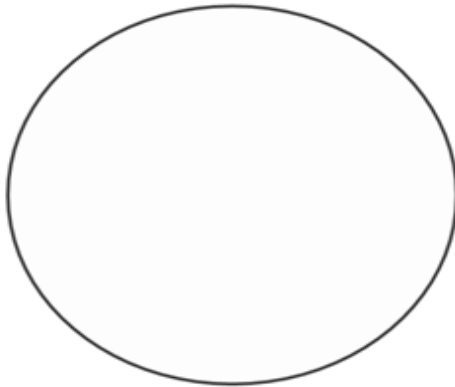
1. La tâche de mémoire : rappel différé de 3 mots

L'examinateur demande à la personne de mémoriser 3 mots qu'il prononce oralement de façon distincte: clé, ballon, citron (ou en cas de second test: cigare, fleur, porte). On demande au sujet de répéter les mots immédiatement pour vérifier que la consigne est comprise.

1. Le test de l'horloge simplifié

On donne au patient un stylo et une feuille de papier sur laquelle est imprimé un cercle de 10 cm de diamètre environ. On lui demande de représenter dans le cercle les nombres que l'on voit sur le cadran d'une montre (sans modèle).

Une fois cela fait, on lui demande de dessiner les aiguilles pour représenter une heure donnée par l'examinateur (par ex 5h10).



Le test de l'horloge simplifié est normal si les 4 conditions sont remplies :

1. Les nombres sont tous présents
2. Leur position est correcte
3. On reconnaît un grand et une petite aiguille
4. Leurs directions sont correctes

Si une ou plusieurs conditions ne sont pas remplies, le test est anormal.

Figure 15: Tâche de mémoire : Rappel différé de 3 mots et Test de l'horloge simplifié issu du test CODEX et intégrés au sein de l'épreuve de mémoire officielle

De plus, parmi les six sous-tests du Mini Mental Score Examination, qui est une épreuve permettant d'évaluer les performances cognitives globales des sujets, une évaluation inspirée de celui-ci a été intégrée dans le test officinal afin de juger de l'orientation dans le temps et dans l'espace des participants. Ce sous-test intégré au MMSE est présenté ci-dessous.

Orientation
Je vais vous poser quelques questions pour apprécier comment fonctionne votre mémoire. Les unes sont très simples, les autres un peu moins. Vous devez répondre du mieux que vous pouvez.

1. En quelle année sommes-nous ?
2. En quelle saison ?
3. En quel mois ?
4. Quel jour du mois ?
5. Quel jour de la semaine ?

Je vais vous poser maintenant quelques questions sur l'endroit où nous nous trouvons :

6. Quel est le nom de l'hôpital où nous sommes ?
7. Dans quelle ville se trouve-t-il ?
8. Quel est le nom du département dans lequel est située cette ville ?
9. Dans quelle région est situé ce département ?
10. À quel étage sommes-nous ici ?

Figure 16: Test d'orientation issu du Mini-Mental State Examination dans sa version consensuelle établie par le groupe de recherche et d'évaluation des outils cognitifs

Le questionnaire comprenait, hormis cette évaluation, neuf items abordant divers facteurs pouvant impacter sur le risque de démence. Trois d'entre eux, qui étaient le sexe, l'âge et la profession, donnaient des informations générales sur chacun des participants. De manière plus ciblée, un quatrième abordait l'alimentation quotidienne, un cinquième donnait un aperçu de l'état cognitif des sujets dans le domaine de l'orientation spatio-temporelle alors que le sixième considérait la prise de traitement(s) à visée cognitive. Les trois derniers items étudiaient respectivement les antécédents de pathologies démentielles, la consommation de médicaments à visée anxiolytique et/ou hypnotique et enfin le risque de chute.

L'épreuve de mémoire proposée à l'officine était la suivante :

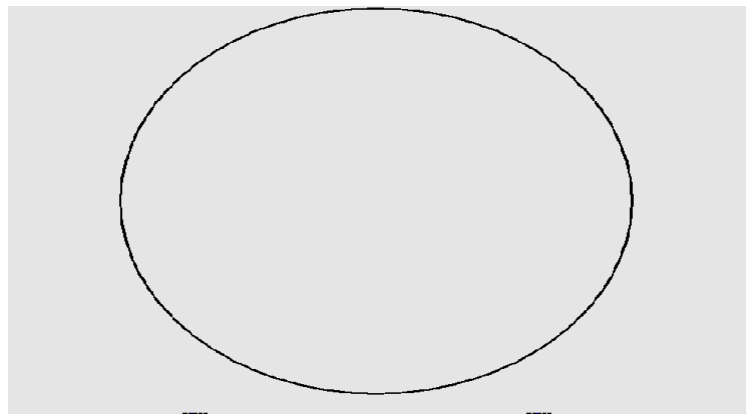
« Heure de début du test :

Mémorisez les 3 mots suivants : **clé, ballon, citron** après les avoir lus et répétés une fois.

Merci de tourner la page sans jamais la retourner avant la fin du test.

Représentez dans le cercle les nombres que l'on voit sur le cadran d'une montre (sans modèle).

Une fois cela fait, dessinez les aiguilles pour représenter **5h10**.



Une fois ce test de l'horloge réalisé, **écrire les 3 mots mémorisés** précédemment sans retourner à la page précédente.

Si les 2 tâches (Horloge et rappel des 3 mots) sont normales ou si les 2 sont anormales, le test est fini.

Si une est normale et l'autre anormale, veuillez continuer ce test avec 5 questions d'orientation spatiale:

- Quel est le nom de la rue où nous sommes ?
- Quel est le nom de la ville où nous sommes ?

- Quel est le nom du département où nous nous trouvons ?
- Quel est le nom de la région où nous nous trouvons ?
- A quel étage sommes-nous ?

Parmi ces 5 questions, chaque bonne réponse vaut un point.

Si le total = 4 ou 5, le test est normal

Si le total < 3, le test est anormal.

Pour terminer ce test, merci de répondre aux 5 questions suivantes, en ne vous aidant d'aucun document.

- En quelle **année** sommes-nous?
- En quel **mois** sommes-nous ?
- Quel est le **jour** de la semaine ?.....
- Quelle est la **saison** dans laquelle nous sommes?
- Dans quel **pays** vivons-nous?

Heure de fin du test : »

Cette étude a été réalisée dans deux officines implantées en milieu rural dans la région Rhône-Alpes. L'une était située en Ardèche, à Lamastre plus précisément, alors que la seconde était installée en Savoie, dans le village de Grignon proche de la ville d'Albertville. La commune de Lamastre recensait environ 2400 habitants alors que le village de Grignon comprenait environ 2000 habitants. Cette étude s'est déroulée au cours de l'année 2015 sur une durée totale de six mois (du deux mars 2015 au trente août 2015). Un questionnaire a été élaboré afin d'être distribué à tous les patients réguliers des deux officines, après avoir détaillé le but de l'étude, son caractère confidentiel et qu'un consentement éclairé ait été obtenu de la part de ces clients. L'âge de ces patients étant connu grâce à la consultation de la carte vitale lors de la dispensation mensuelle, nous avons ainsi pu demander de participer à toutes les personnes, âgées de cinquante ans et plus, venant de manière régulière dans l'une de ces deux officines. Aucun autre critère de sélection n'était requis. Afin d'obtenir le plus grand nombre possible de participants et, après avoir expliqué au patient comment remplir ce questionnaire, il leur a été proposé d'y répondre directement sur place à l'officine au moment le plus opportun pour eux ou bien d'y répondre, de manière anonyme, à leur domicile et de ramener ce questionnaire lors de leur prochaine visite. Plus de 90% des sujets auxquels nous avons demandé de participer ont accepté notre demande. Ceci pouvait notamment s'expliquer par le fait que ces patients

étaient habitués de ces officines, connaissaient l'équipe officinale, souhaitaient aussi aider l'étudiant préparant sa thèse étant donné qu'ils étaient informés du contexte de cette étude et portaient aussi une attention particulière à ce sujet étant donné la moyenne d'âge avancée de la patientèle. De plus, un grand nombre de patients réguliers des deux officines étaient retraités et avaient donc plus de temps pour répondre. Après avoir détaillé les objectifs de l'étude et recueilli le consentement éclairé des sujets, 156 patients réguliers des deux officines, âgés d'au moins cinquante ans, ont accepté de participer à cette étude.

Les questions de notre étude seront présentées successivement puis nous analyserons les résultats obtenus.

▪ Proposition d'un test de mémoire

« **Votre pharmacien vous propose d'effectuer un test évaluant votre mémoire à l'officine:**

- Non merci, ça ne m'intéresse pas
- Non, je n'ose pas de peur du résultat
- Oui mais je serai plus favorable à un auto-dépistage
- Oui, je suis favorable à ce test

Accepteriez-vous de vous soumettre à ce test en pharmacie afin de connaître votre score de mémoire ? Oui/Non

Souhaitez-vous le réaliser anonymement à votre domicile ? Oui/Non

Souhaitez-vous le réaliser à l'officine avec l'aide de votre pharmacien ? Oui/Non »

Pour débiter, les questions relatives au test de mémoire proposé ont été prises en considération ; ce test officinal sera détaillé juste après. Parmi ces 156 sujets, 82 (52.6 %) étaient favorables à la réalisation d'un test, proposé par le pharmacien, évaluant leur mémoire à l'officine alors que 20 (12.8 %) optaient pour un auto-dépistage. A l'inverse, 48 individus (30.8 %) n'étaient pas intéressés pour effectuer ce test à l'officine et 6 (3.8 %) n'osaient pas de peur du résultat.

Opinions recueillies auprès de l'ensemble des enquêtés (%) (n=156) concernant la réalisation d'un test évaluant la mémoire, proposé par le pharmacien, à l'officine

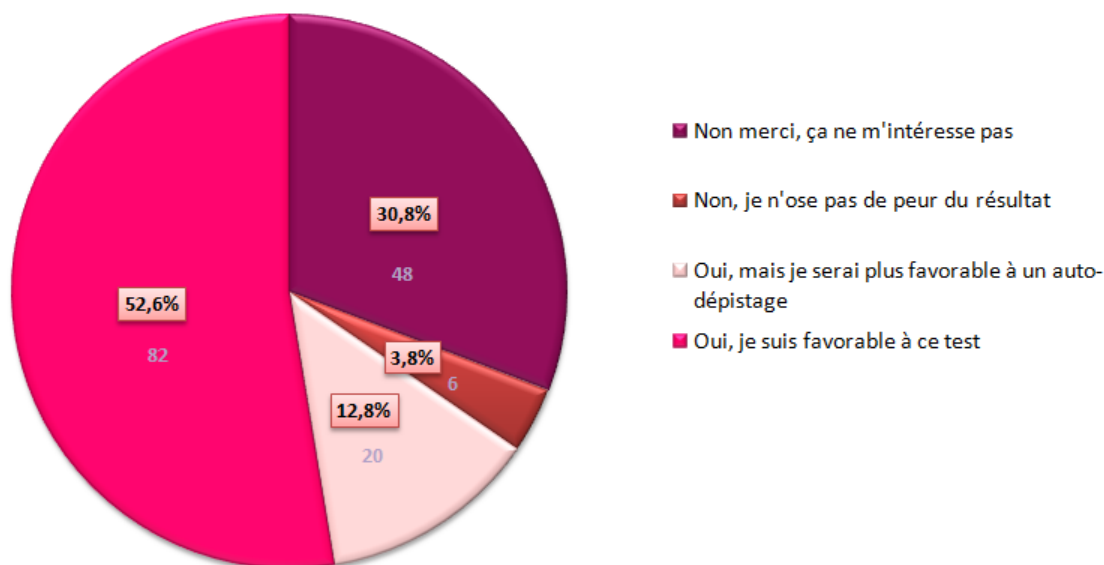


Figure 17: Avis de l'ensemble des sujets concernant l'évaluation des fonctions mnésiques par le biais d'un test officinal suggéré par le pharmacien

Au total, sur le terrain, 146 personnes (93.6%) ont accepté de se soumettre à ce test dans le but de connaître leur score de mémoire. Ce nombre important d'acceptation reflète l'intérêt porté, par une population officinale, à un test de dépistage des troubles mnésiques à l'officine et le réel besoin des individus. D'après ces réponses, nous pouvons voir que les sujets seraient prêts, avec l'aide de leur pharmacien, à évaluer leur mémoire même si ils n'auraient pas l'opportunité ou le souhait de le faire directement lors d'une consultation médicale spécialisée. Cependant, nous ne pouvons oublier l'éventuel biais d'acquiescement qui est la tendance à répondre 'oui' plutôt que 'non' quelle que soit la question posée ainsi que l'effet d'attente, qui est un principe selon lequel, la personne répond ce qu'elle croit que l'on attend d'elle. Par l'anonymat de ce questionnaire, ces biais semblent réduits. Néanmoins, nous distinguons bien que certains enquêtés qui avaient affirmé ne pas être intéressés ont quand même accepté de se prêter à cette évaluation. Ceci pourrait être dû à l'envie d'aider les enquêteurs dans leur recherche et non par attrait pour ce test. Parmi toutes les personnes ayant consenti à effectuer celui-ci, 52 (35.6 %) souhaitaient le réaliser anonymement à domicile alors que 74 (50.7 %) voulaient l'effectuer à l'officine avec l'aide de leur pharmacien. Vingt des individus soit 13.7% ont approuvé à la fois l'idée de faire ce test de manière anonyme ainsi qu'avec l'aide du pharmacien. Certains patients ont justifié le choix de l'anonymat par l'appréhension des

résultats, par la peur de la divulgation des informations, par le souhait de réaliser seul ce test ou encore par la contrainte imposée en venant à l'officine ou par le manque de temps. A l'inverse, par souci de bien faire, par peur de commettre des erreurs, par besoin d'informations et d'interprétations ou dans le but d'être rassuré et aidé, plus de la moitié des personnes préféraient rester à la pharmacie pour accomplir l'évaluation. Le fait d'être entouré par un professionnel de santé compétent semblait rassurer la plupart des sujets et les mettre en situation de confiance. Ce test, intégrant des exercices ludiques, semblait attirer bon nombre de patients notamment grâce à l'obtention, à la fin de celui-ci, de score servant à évaluer les fonctions mnésiques. Son caractère gratuit pouvait aussi être un point fort ainsi que le cadre connu, rassurant de l'officine, la proximité et la courte durée de cette épreuve. Pour 93.6 % des participants, nous disposions des résultats au test de dépistage et donc d'informations fiables sur le fonctionnement cognitif de tous ces sujets ce qui est un point fort de notre travail.

Un test de dépistage des démences, inclus dans le questionnaire, était donc proposé au patient. Ce test, réalisable en officine, prenait en considération, pour chaque patient, l'heure de début et de fin du test. Avant de soumettre aux personnes ce test, nous avons toujours vérifié leur capacité à entendre, voir, écrire et comprendre afin d'éviter ce biais potentiel lors de l'analyse des résultats.

D'abord, de manière similaire au CODEX, comme nous l'avons dit, un test de rappel différé de trois mots avec une étape d'apprentissage, de mémorisation des trois mots suivants : clé, ballon, citron et une étape de restitution de ces mots, après avoir réalisé une activité d'attention intercurrente, demandant de la concentration, a été mise en place et effectuée par les patients. Entre les étapes de mémorisation et de restitution des mots le test de l'horloge simplifié a été proposé au patient. A l'aide d'un stylo et d'un simple cercle d'un diamètre d'environ 7,5 cm, imprimé sur le questionnaire, chaque participant, ayant accepté de tester ses capacités cognitives, devaient représenter sans modèle, dans ce cercle, les nombres visibles sur une horloge ou sur le cadran d'une montre et les placer de manière correcte. Ensuite, il leur a été demandé de dessiner, sur ce cercle, les aiguilles indiquant une heure précise. 5 heures 10 a été l'heure choisie par les examinatrices.

Une fois ces deux tests effectués et si les deux tâches étaient normales ou, au contraire, anormales, le test du CODEX était terminé et les patients n'avaient plus qu'à répondre au test d'orientation. A l'inverse, lorsque l'une des deux tâches était validée alors que la

seconde ne l'était pas, le test se prolongeait avec cinq questions supplémentaires d'orientation. Dans le cas où la personne répondait correctement à plus de trois questions, le test du CODEX était considéré comme normal et à l'inverse comme anormal si moins de quatre réponses étaient conformes. Nous pouvons visualiser ci-dessous, un arbre décisionnel résumant nos propos. Il permet d'obtenir très rapidement un résultat pour le test du Codex ainsi qu'un degré de probabilité de démence pour chaque participant.

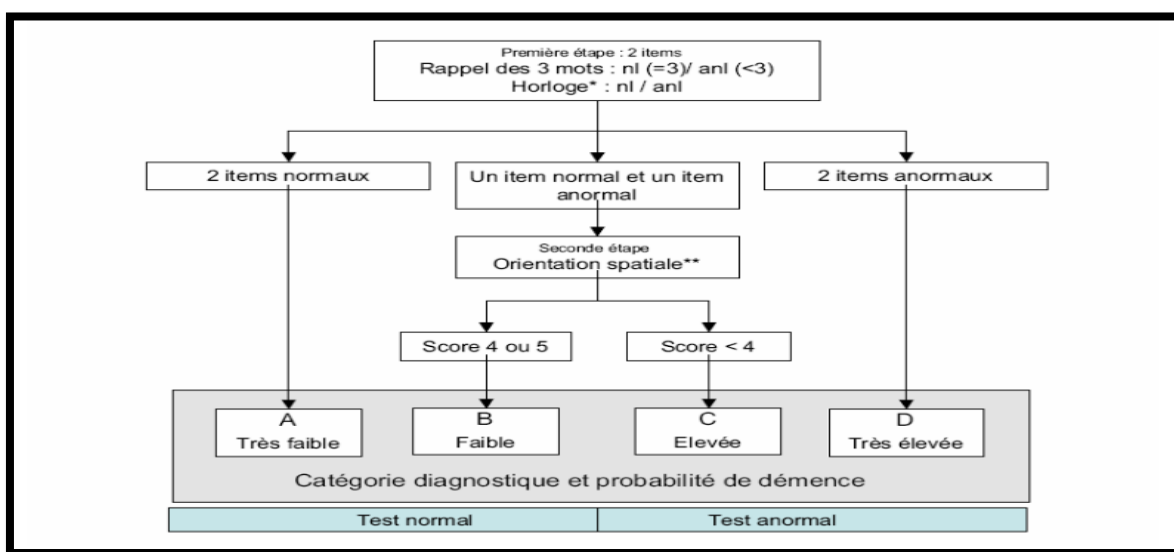


Figure 18: Organigramme permettant la prise de décision dans l'interprétation des résultats du test du CODEX. (nl = normal et anl = anormal)

Concernant le test de rappel différé de 3 mots, le patient doit obligatoirement, pour que cette tâche de mémoire soit considérée comme normale, se souvenir des trois mots appris auparavant. Dans le cas contraire, même si un ou deux mots sont rappelés par la personne, le test ne peut être considéré comme conforme.

Pour le test de l'horloge simplifié, il a été considéré comme normal uniquement si quatre conditions étaient réunies lors de la cotation. Tous les chiffres devaient être représentés avec un emplacement conforme. Une grande et une petite aiguille devaient pouvoir être distinguées avec une orientation convenable par rapport à l'heure choisie par l'examineur. Lorsque toutes ces circonstances n'étaient pas réunies, le test a été considéré comme anormal.

Tous les sujets ont été soumis, pour terminer, à une épreuve d'orientation influencée par le MMSE afin de développer encore davantage les tests évaluant les fonctions cognitives de chaque participant et, dans le but d'obtenir, pour chacun d'eux, des données supplémentaires sur leurs capacités à se repérer dans le temps et l'espace. Le test du CODEX n'évalue pas ce paramètre de manière systématique, il n'est étudié que lorsqu'une des tâches est conforme alors que la seconde n'est pas conforme. Cette épreuve d'orientation était, elle aussi rapide, elle consistait à répondre à cinq questions concernant l'année, le mois et le jour de la semaine où ce questionnaire a été rempli ainsi que la saison et enfin le pays dans lequel nous nous trouvions. Un score allant de 0 à 5 était alors obtenu ; chaque question étant alors cotée de 0 ou 1. Lorsque le score était égal ou supérieur à 4, l'épreuve se révélait normale. Dès que le test a été terminé, l'heure de fin était relevée et notée sur le questionnaire, ceci permettant ainsi de calculer le temps nécessaire à la réalisation de ces différentes tâches.

Ces tests ne suffisent pas à eux seuls pour poser le diagnostic d'une démence. Néanmoins, les résultats obtenus au test du CODEX fournissent une information fiable sur la probabilité de l'existence de celle-ci. De plus, le test d'orientation proposé aux participants à la suite du CODEX vient donner un poids supplémentaire aux résultats obtenus et permet de confirmer ces premières conclusions ou à l'inverse remet en question les résultats et incite à orienter le patient vers un spécialiste.

Si les résultats du CODEX étaient anormaux, la probabilité que le sujet soit atteint d'une démence était importante. Même si l'épreuve d'orientation était normale cette probabilité restait élevée même si un doute plus important pouvait persister. A l'inverse si cette épreuve n'était pas validée, l'hypothèse de l'existence d'une démence n'était que renforcée. Face à cette situation, la réalisation d'un bilan spécialisé a été vivement recommandée aux patients. La prise en charge idéale serait de recevoir le sujet en consultation mémoire qui est une consultation médicale permettant à terme de poser éventuellement un diagnostic précis de démence, d'identifier l'origine des troubles rencontrés par le patient comme une maladie d'Alzheimer, une démence vasculaire, une démence à corps de Lewy...et de proposer la prise en charge la plus adaptée. Au cours de celle-ci, une évaluation précise des fonctions cognitives est effectuée, un bilan complet est réalisé comprenant des tests permettant d'évaluer la mémoire, une évaluation psychologique ainsi qu'un examen clinique incluant aussi des analyses biologiques et l'imagerie médicale.

Dans la situation où le CODEX était normal, la probabilité d'existence d'une démence a été considérée comme minime; davantage encore lorsqu'au moins quatre réponses à l'épreuve d'orientation étaient validées. Le participant pouvait ainsi être rassuré bien que si le test d'orientation spatiale, inclus au sein du CODEX a été nécessaire ou/et l'épreuve d'orientation inspirée du MMSE n'a pas été conforme, il a été conseillé au participant de renouveler ce test dans 6 mois à un an.

Ainsi tous ces tests, à terme, avaient pour but principal d'analyser, pour chaque participant, la probabilité d'une démence et d'orienter plus précocement vers un bilan en milieu spécialisé. Ils permettent aussi de montrer la possibilité, au sein même de l'officine, de réaliser des tests afin de dépister une éventuelle démence alors que les sujets n'auraient pas eu l'opportunité ou la volonté d'effectuer ces tests dans un autre contexte notamment en milieu spécialisé étant donné que la démarche est totalement différente.

Avant d'effectuer les tests du CODEX et d'orientation, des questions, directement à l'attention des patients, ont été posées afin d'avoir leur propre avis sur ce sujet. La première d'entre-elles a, de cette façon, permis de voir l'intérêt que les participants pouvaient éventuellement porter à la réalisation d'un test, conçu pour évaluer leur mémoire, et directement réalisable à l'officine avec l'aide de leur pharmacien. Quatre réponses leur étaient alors proposées et ils devaient entourer celle qui correspondait à leur attente parmi les suivantes : « Non merci, ça ne m'intéresse pas », « Non, je n'ose pas de peur du résultat », « Oui, mais je serais plus favorable à un auto-dépistage » ou encore « Oui, je suis favorable à ce test ». La seconde question, après avoir jugé de l'attention portée par les participants à ce test, était plus particulièrement centrée sur le patient et sur son souhait éventuel de se soumettre à cette tâche, en pharmacie, dans le but d'évaluer ses performances mnésiques. Il a aussi été demandé à chaque sujet qui ne souhaitait pas participer à ce test à l'officine s'il désirerait l'effectuer de manière anonyme, avec l'aide d'une tierce personne, à son domicile afin d'inclure un maximum de participants et pouvoir juger de l'origine du refus. En effet, les personnes qui refusaient d'effectuer l'épreuve à l'officine mais acceptaient quand même de participer semblaient, malgré tout, intéressées par le sujet et son résultat mais, par crainte de celui-ci ou à cause des contraintes de temps ou encore pour respecter davantage d'anonymat préféraient le réaliser à domicile. Pour terminer, chaque sujet intéressé pour accomplir le test avec l'aide de son pharmacien, a été interrogé sur sa volonté à réaliser le test au moment présent ou plus tard à un moment plus opportun. Un rendez-vous était alors fixé. Toutes ces demandes, lors de l'analyse des

résultats, ont permis d'estimer si les patients réguliers d'une officine pourraient être favorables à la réalisation d'un test permettant d'évaluer leur mémoire directement en pharmacie.

Cette épreuve de mémoire intégrait le test du Codex dans sa totalité ainsi qu'un test d'orientation qui est venu compléter notre évaluation. Sur les 146 participants, 145 ont réalisé dans son intégralité le Codex et 132 le test d'orientation. Ceci pourrait s'expliquer par l'ordre des questions, les enquêtés sont susceptibles de privilégier les questions posées en premier : c'est l'effet d'ancrage. 131 des 146 personnes se sont prêtées à ces deux évaluations complémentaires ce qui est un bilan très positif pour notre étude.

Afin d'interpréter, de manière rapide, le test de l'horloge, nous avons catégorisé les erreurs en trois classes. Différents points ont pu être analysés à travers ces catégories. L'une d'entre-elles prenait en compte tous les problèmes liés aux aiguilles, elle intégrait donc les erreurs relatives au positionnement de celles-ci, à leur présence ainsi qu'à leur bonne représentation avec des tailles différentes et exactes pour chacune d'elles. Une autre classe a été dédiée à la représentation de l'horloge, elle prenait en considération la présence des chiffres de 1 à 12, leur position respective (3 chiffres par quart de cadran), l'ordre dans lequel ils étaient placés. La dernière catégorie englobait ces deux types d'erreurs et nous avons considéré que l'éventuelle démence, dépistée par ce biais, était plus sévère si ces deux styles de fautes étaient retrouvés ensemble. De la même manière, un léger décalage des aiguilles, des tailles inappropriées caractérisaient un stade moins avancé de démence qu'une absence ou une organisation spatiale inappropriée des chiffres²⁷⁷. Par le biais de ce test, nous avons ainsi pu dépister des troubles des capacités visuo-constructives et des fonctions exécutives de ces participants. Le traitement visuo-spatial est une fonction mentale impliquée dans la distinction, par la vue, de la position relative des objets dans l'environnement ou par rapport à soi²⁷⁸. Elle est fondamentale pour réaliser la synthèse d'éléments en un tout signifiant, discriminer les objets et analyser leur position relative, évaluer l'orientation de lignes, effectuer des rotations mentales. Toutes catégories confondues, parmi les 145 sujets, 75 (51.7%) n'avaient pas représenté l'horloge de manière conforme à ce qui était souhaité soit plus de la moitié. Ce nombre très important pourrait s'expliquer par un déclin cognitif physiologique lié à l'âge avancé des participants mais aussi par le dépistage, grâce à ce test de troubles de la mémoire et de la compréhension que les personnes ne soupçonnaient pas toujours et qui pourraient atteindre bon nombre d'entre eux. En effet, 51 d'entre eux avaient plus de 65 ans (68 %) et 29 (38.7 %) plus de 75 ans.

Plus l'âge des sujets était avancé, plus le pourcentage d'erreurs au test de l'horloge était important. Dans la classe des [50-55 ans], 26.9% des sujets avaient échoué à ce test, 47.2% pour les [55-65 ans], 48.9% pour les individus âgés de 66 à 75 ans, 55.0% pour la catégorie des [75-85 ans] alors que les plus de 85 ans étaient 77.8% à ne pas avoir réussi ce test. L'âge semble donc jouer un rôle prépondérant dans la survenue des troubles cognitifs. La présence du pharmacien, le stress engendré par l'appréhension du résultat, la volonté d'être rapide pourraient aussi biaiser ce résultat. Si l'on aborde à présent les types d'erreurs rencontrés dans cette épreuve, pour juger de la sévérité des troubles des capacités visuo-constructives et des fonctions exécutives dépistés, 27 personnes sur 75 (36.0%) ont à la fois commis une ou des erreurs au niveau du cadran de l'horloge et des chiffres ainsi qu'au niveau des aiguilles ce qui reflète une atteinte d'ores et déjà importante des fonctions cognitives. 48.1% d'entre eux avaient plus de 75 ans. A l'inverse, pour 21 de ces sujets (28.0%), un problème concernant les aiguilles a été constaté notamment au niveau leur taille respective et de leur orientation. Même si quelques patients, les plus atteints, n'avaient pas représenté d'aiguilles ou avaient indiqué un mauvais horaire, principalement la grande aiguille sur le dix et non sur le deux, la majorité des fautes était causée par une taille égale des deux aiguilles mais aussi par un léger décalage de celles-ci. Ces erreurs, moins sévères, touchent des personnes plus jeunes, 57.1% ont moins de 75 ans, et montrent l'importance d'étudier la suite de cette épreuve de mémoire pour confirmer ou infirmer ces premiers résultats. Enfin, parmi ces 75 enquêtés, 27 (36.0%) ont rencontré des problèmes dans la représentation du cadran de l'horloge. La plus grande partie de ces participants n'avaient pas noté de chiffre à l'intérieur du cercle ou alors avait exprimé les heures en minutes ce qui engendrait ensuite beaucoup de problèmes pour le positionnement des aiguilles. D'autres sujets, davantage touchés par des troubles cognitifs, représentaient dans le quart du cadran cinq chiffres au lieu de trois alors que certains avaient inscrits à la place du nombre un, le chiffre treize en continuité du chiffre douze. Les difficultés rencontrées par ces 27 patients paraissaient plus importantes que les problèmes présentés par les 21 sujets au niveau de la représentation des aiguilles. Nous avons donc pu constater que les erreurs les plus récurrentes concernaient la transcription et le positionnement des chiffres sur le cadran qui engendraient par la suite des problèmes pour placer les aiguilles.

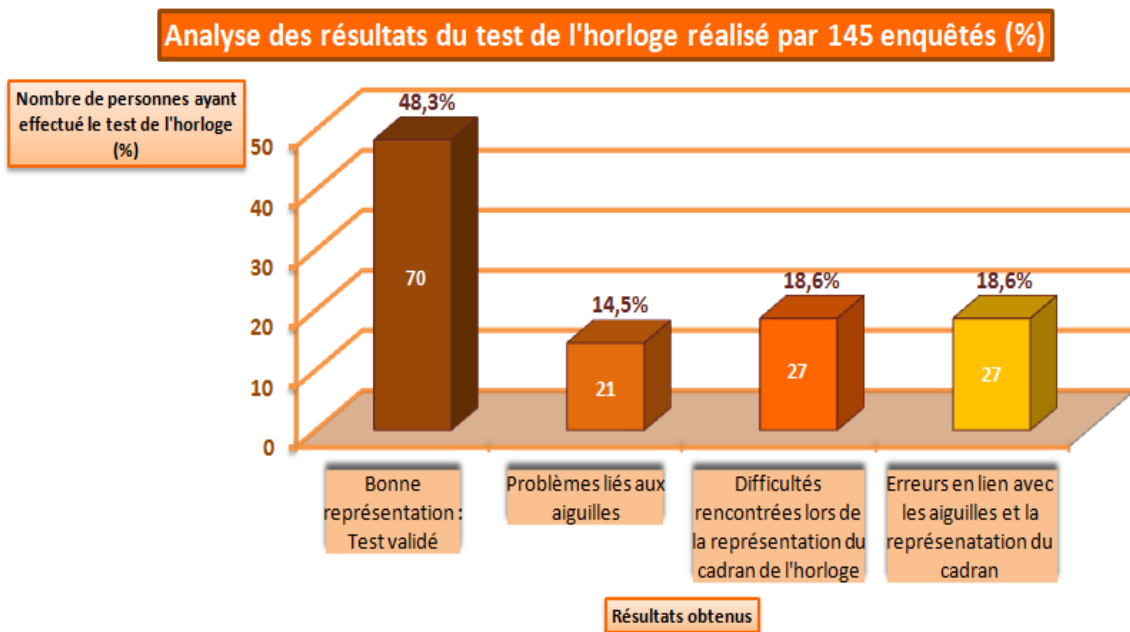


Figure 19: Exploration des résultats obtenus grâce aux données issues du test de l'horloge effectué par 145 participants

Ce test a été une première approche pour juger de l'état cognitif des enquêtés. Il nous a montré que plus de la moitié des personnes semblaient avoir des problèmes pour élaborer des processus de planification, d'organisation, de flexibilité, de contrôle et de mise en place de stratégies. Les capacités de ces sujets à assembler des éléments dans l'espace semblaient aussi amoindries. Pour compléter ce test, nous avons cherché à dépister, toujours par le biais du Codex, un trouble de la mémoire épisodique grâce à un rappel différé de trois mots. Avant le test de l'horloge, une phase d'apprentissage de ces mots a été effectuée afin de permettre l'encodage et le stockage de ceux-ci étant donné que nous savons que, dans la maladie d'Alzheimer, le processus à l'origine du stockage des souvenirs est atteint précocement. La phase d'encodage qui nécessitait, pour chaque patient, de lire et répéter une fois chaque mot lors du rappel immédiat était nécessaire. Une perturbation du sommeil, une anxiété, un état dépressif, la prise de certains traitements, des confusions pouvaient réduire l'attention et troubler l'encodage. Ce facteur de confusion a donc pu être réduit grâce à cette phase. 106 sujets ont réussi, lors de la mise en place du processus de récupération, à se rappeler des 3 mots soit 73.1 %. A l'inverse, 9 participants (6.2 %) ne se sont souvenus d'aucun des trois mots ce qui révélait un important problème de mémorisation. Sept (4.8 %) ont été dans l'incapacité de se rappeler de deux mots. Cinq d'entre eux (71.4 %) ont oublié les mots clé et ballon alors que deux (28.6 %) n'ont pas

retenu clé et citron. L'effet de récence qui se définit comme la facilité à se rappeler des mots situés à la toute fin d'une liste, ceux vus en dernier, pourrait expliquer le nombre plus important d'oubli pour clé et ballon. Néanmoins, ceci voudrait dire que le test interférant de l'horloge a été réalisé trop rapidement puisque l'effet de récence s'atténue fortement en moins d'une minute étant donné que c'est la mémoire à court terme, qui ne dure que quelques secondes, qui serait responsable de celui-ci. 23 personnes (15.9 %) ne sont parvenues qu'à se remémorer deux des trois éléments. Seulement 6 (26.1 %) ont oublié le mot citron qui est le dernier mot de notre liste, ceci pourrait, là encore, se justifier par l'effet de récence. Uniquement 5 d'entre eux (21.7 %) ne se sont pas souvenus du mot clé, c'est donc le premier élément de notre liste qui a été le mieux mémorisé. Ceci s'explique aisément grâce à l'effet de primauté qui montre que les mots de début de liste sont mieux rappelés que ceux du milieu. L'effet de primauté est dû à l'autorépétition des premiers mots pendant que les suivants s'affichent. Il est interprété comme le résultat du passage des éléments dans la mémoire à long terme. Après une épreuve interférente, ce sont les mots de début de liste qui sont donc les mieux remémorés. De manière contraire, 12 (52.2 %) ont oublié le mot ballon ce qui confirme bien nos propos. Les mots ne sont pas rappelés de la même façon suivant leur emplacement dans une liste : les éléments de milieu de liste sont bien moins rappelés.

Au total, 39 individus (26.9 %) ont échoué à cette épreuve de rappel différé soit plus d'un quart des participants. A nouveau, plus l'âge était élevé, plus le taux de réussite à ce test semblait diminué hormis pour la catégorie des]65-75 ans]. Le pourcentage d'échec était de 15.4 % pour les [50-55 ans], de 27.8 % pour les]55-65 ans], de 13.3 % pour les]65-75 ans], de 32.5 % chez les sujets âgés de 76 à 85 ans et enfin de 66.7 % pour les plus de 85 ans.

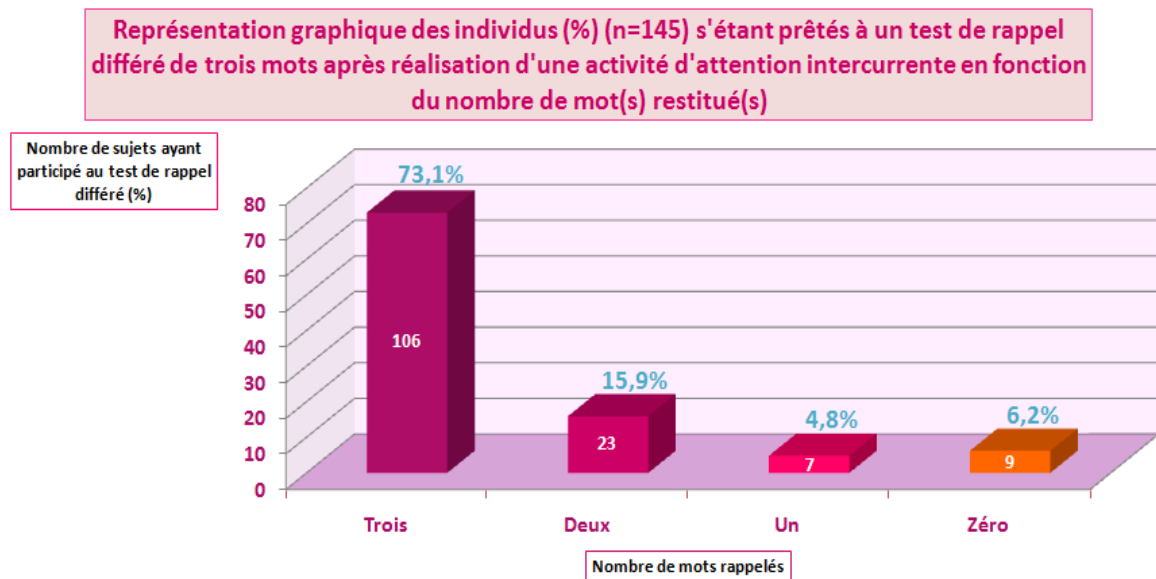


Figure 20: Distribution des sujets, ayant participé au test de rappel différé, selon le nombre de mots mémorisés après une tâche cognitive intercurrente

Après avoir effectué ces deux tâches, le test du Codex était terminé pour 86 des 145 sujets soit 59.3%. En effet, si les tâches étaient, toutes deux, normales ou anormales, le test s'arrêterait. 59 participants soit 40.7% ont réussi ces deux travaux. Leur probabilité de démence était très faible, le patient pouvait donc être fortement rassuré par son pharmacien vis à vis de ce risque, il était dans la classe A si l'on se réfère à l'arbre décisionnel présenté précédemment. De manière opposée, 27 patients ont échoué à ces deux tests. 18.6 % des participants avaient donc une très forte probabilité de présenter une démence, ils ont été catégorisés en classe D. Il était alors important de pouvoir orienter ceux-ci vers une consultation spécialisée idéalement en consultation mémoire.

A l'inverse, lorsqu'un item était normal et le second anormal, une deuxième étape était nécessaire afin de juger de l'état cognitif de chaque sujet. 59 individus (40.7 %) se sont donc prêtés à cinq questions d'orientation spatiale. Chaque question a été coté un point si la réponse était bonne et zéro si la réponse était incorrecte. Le score était la somme des cinq cotations et pouvait varier de zéro à cinq. 41 sujets (69.5 %) sont parvenus à répondre correctement aux cinq interrogations et 11 (18.6 %) ont pu réussir quatre d'entre-elles. Parmi les erreurs, 6 (54.5 %) concernaient le nom de la rue. 52 personnes (88.1%) ont donc obtenu un score égal ou supérieur à quatre, le Codex était donc en classe B et indiquait une faible probabilité de démence. Nous avons donc pu rassurer, dans une certaine mesure, le

patient. Toutefois, le test d'orientation spatiale ayant été nécessaire, une surveillance régulière était préconisée, nous avons ainsi proposé à ces patients de refaire ce test dans un an. A l'inverse, 5 sujets (8.5 %) ont commis deux erreurs et 2 en ont fait 3 soit 3.4 %. La majorité des fautes portaient sur le nom de la rue et de la région. Le score des cinq phrases était inférieur à 4 pour sept participants (11.9 %), le Codex était donc en classe C ce qui signifiait une probabilité élevée de démence et le patient devait aussi être adressé en consultation spécialisée.

Pour résumer, pour 34 de ces 145 participants, le Codex s'est révélé anormal ce qui montre que 23.4 % des sujets avaient un risque élevé à très élevé d'être touchés par une démence alors que 76.6 % était exposés à un risque faible voir très faible de démence selon les résultats du Codex. A partir du moment où le patient avait échoué à ce test, nous avons considéré que l'épreuve de mémoire était anormale même si l'épreuve d'orientation était validée.

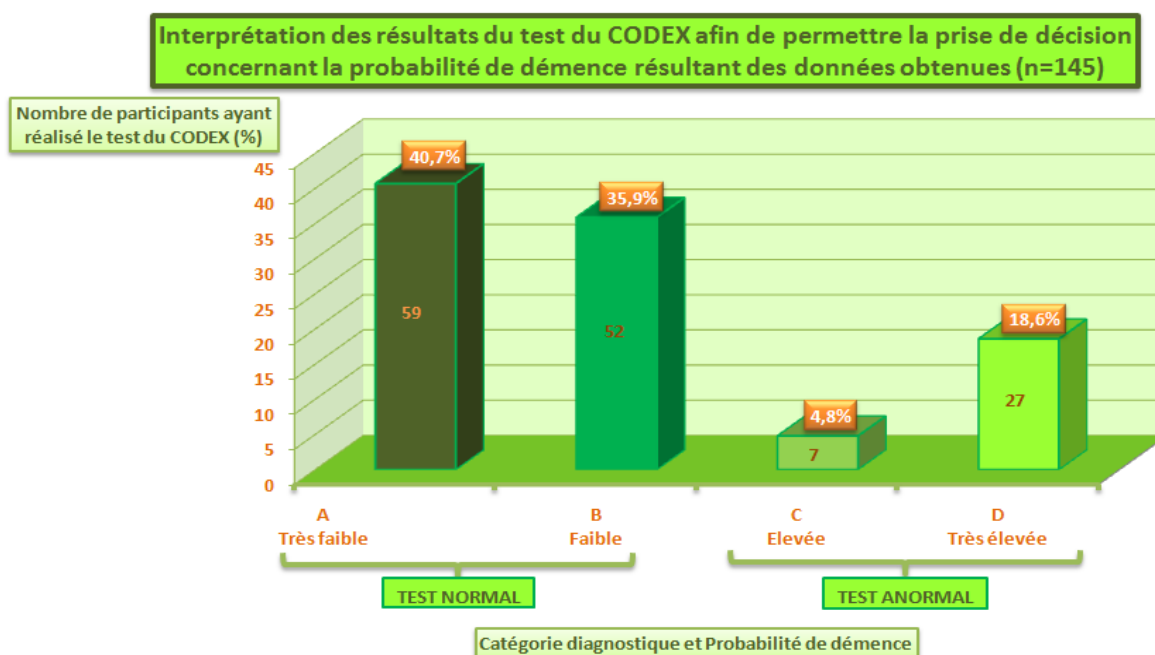


Figure 21: Analyse des résultats obtenus par les sujets ayant accompli le test du CODEX et risque de démence émanant de ces données

Le Mini Mental State, plus long à réaliser et difficilement envisageable à l'officine, a l'avantage d'évaluer le fonctionnement cognitif global, il permet une bonne évaluation de l'orientation spatio-temporelle grâce à dix questions. Pour affiner notre analyse et avoir une information fiable sur cette donnée, nous avons choisi d'ajouter au test du Codex une

épreuve d'orientation temporo-spatiale afin d'avoir une bonne mesure globale dans ce test de dépistage des déficits cognitifs. Cinq questions supplémentaires ont donc été posées aux participants car 86 d'entre eux n'avaient été soumis à aucune question de cette ordre. Lorsque deux réponses ou plus étaient fausses et que le test du Codex était anormal, ces résultats venaient confirmer nos premières conclusions. Nous avons aussi considéré l'évaluation de mémoire proposée en officine comme anormale lorsque le sujet commettait deux erreurs ou plus et avait un item sur deux d'anormal au sein du Codex. Ainsi, sur les 132 personnes qui se sont prêtées à ce test, 106 (80.3 %) sont arrivées à un score de cinq sur cinq et 19 (14.3 %) à un total de quatre sur cinq soit un taux de réussite de 94.6 % si l'on considère un score égal ou supérieur à quatre comme normal. 4 individus (3.0 %) ont réalisé deux erreurs tandis qu'un sujet (0.8 %) a commis trois erreurs, un autre (0.8 %) quatre fautes alors qu'un dernier (0.8 %) n'a pu répondre à aucun de ces items. Cette évaluation était donc anormale pour 7 enquêtés soit 5.4 %. De manière logique, 5 (71.4 %) d'entre eux avaient un test du Codex anormal ce qui vient bien affirmer la forte probabilité d'une démence. Un sujet (14.3 %) avait effectué trois erreurs mais avait pourtant validé les deux items du Codex, l'épreuve de mémoire a donc quand même été considérée comme normale mais un suivi à un an lui a été proposé. Enfin, une personne (14.3 %) a obtenu un score de 3 sur 5 et n'avait réussi que le test du rappel différé des trois mois et non l'horloge. Un risque important de démence est donc à craindre et le test de mémoire paraît donc anormal.

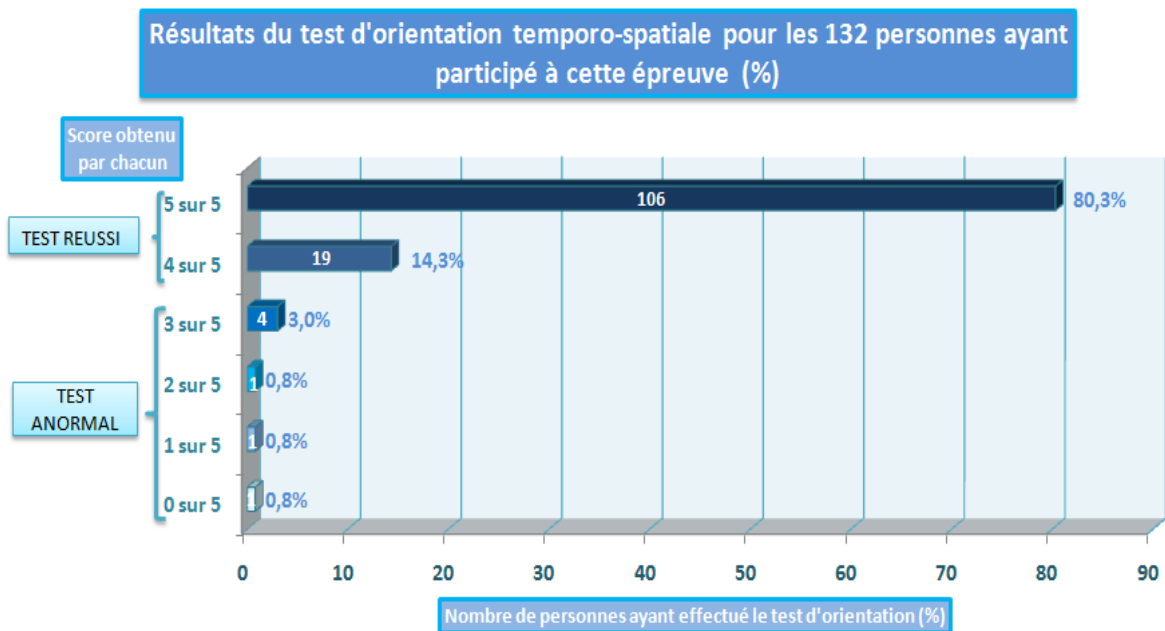


Figure 22: Scores réalisés par les 132 sujets s'étant prêtés au test d'orientation spatio-temporelle

Au total, sur les 146 participants à ce test officinal, 35 d'entre eux sont exposés à une probabilité élevée ou très élevée d'être atteint d'une démence soit 24.0%. Ce chiffre important prouve l'ampleur de ce problème au sein de la population française, tous types de démence confondus. Selon les chercheurs de l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, la fréquence de la maladie d'Alzheimer uniquement, au sein de la population française générale, s'élèverait à 18% pour les 75 ans et plus. Or comme nous l'avons déjà évoqué cette pathologie représente environ 80 % des démences, or si l'on transposait ces données à tous les types de démences, nous obtiendrions un pourcentage de 21.6 % pour cette même tranche d'âge. Le chiffre obtenu de 24.0 %, plus important que la moyenne générale française, est susceptible d'être expliqué par diverses raisons. Tout d'abord, selon une étude publiée le 5 mai 2015 par Cap Retraite, un organisme chargé d'accompagner les proches des personnes âgées à la recherche d'une place en établissement spécialisé, une personne sur deux atteintes de la maladie d'Alzheimer en France, ne serait pas diagnostiquée²⁷⁹. Notre travail vient affirmer cette donnée puisque nous avons réalisé cette étude sur la patientèle de deux officines qui ne venaient pas dans le but d'effectuer un dépistage des troubles cognitifs. Les participants sont donc le reflet de la population française générale souffrant de pathologies, le plus souvent, chroniques puisqu'ils se rendaient régulièrement à l'officine. Nous avons donc pu cibler davantage de

sujets que les seuls patients susceptibles de se présenter chez un médecin ou en consultation spécialisée pour ces troubles, ce qui pourrait justifier ce fort pourcentage. Ensuite, la moyenne d'âge élevée des enquêtés pourrait aussi être une conséquence de ce chiffre, le plus grand nombre d'entre eux étant situés dans la classe des [75-85 ans]. Les participants, ayant accepté de se soumettre à ce questionnaire, sont aussi susceptibles d'être plus intéressés par ce sujet. Ils pourraient avoir accepté du fait qu'ils se sentent plus concernés par ce problème ayant déjà remarqué avoir des pertes de mémoire. Ceci est un biais manifeste à notre étude même si la peur du résultat pourrait aussi être un frein à la réalisation de cette évaluation. De plus, ce test n'explore pas toutes les sphères de la cognition et n'est spécifique d'aucune pathologie. En effet, une affection organique cérébrale, un état dépressif ou anxieux, l'angoisse des résultats, un faible niveau culturel sont susceptibles d'augmenter le nombre de tests anormaux. Nous avons d'ailleurs vu que la majorité des sujets inclus dans notre étude n'avaient pas un niveau d'éducation élevé ce qui a pu influencer sur nos résultats. Ces éléments sont des biais qui ne peuvent être évités. La dépression peut, par exemple, à elle-seule, troubler la récupération des informations, pourtant stockées, lors du test du rappel différé. Il faut aussi garder à l'esprit que cette épreuve permet d'évaluer de manière globale le fonctionnement cognitif mais n'est pas un outil de diagnostic étiologique et ne peut, en aucun cas, informer du stade clinique de l'éventuelle démence dépistée. Ces résultats sont très intéressants car ils nous permettent de voir qu'il serait envisageable de mettre en place un tel test à l'officine, facile d'utilisation, pour dépister, de manière précoce, les troubles mnésiques afin d'orienter au mieux chaque patient dans le système de soins, bon nombre d'entre eux étant favorables à ce dépistage.

La durée totale de réalisation de ces deux tests a été considérée pour chacun des 131 sujets qui s'étaient prêtés à ces deux épreuves complémentaires. Cependant, 6 d'entre eux n'ont pas renseignés les heures de début et de fin du test, les données ont donc portées sur 125 sujets. En moyenne, 6 minutes 20 secondes étaient quand même nécessaires pour effectuer ces deux épreuves malgré le fait que le test du Codex soit connu pour sa rapidité (< à 3 minutes). Cette durée importante pourrait être due à l'âge des patients, au niveau d'éducation des sujets ainsi qu'au besoin de temps pour ne pas se tromper du fait de l'enjeu et des éventuelles conséquences. Plus l'âge, des patients, augmentait, plus ce temps était important. Le temps moyen nécessaire à la réalisation de cette épreuve était de 4 minutes et 20 secondes pour les moins de 55 ans alors que, pour les plus de 85 ans, cette durée

s'élevait à 7 minutes et 45 secondes soit une différence de 3 minutes et 25 secondes ce qui n'est pas négligeable.

Nous allons désormais procéder, grâce à l'obtention de ces résultats, à l'analyse de chaque variable étudiée par le biais de ce questionnaire, après description de celle-ci, afin d'évaluer l'influence de chacune sur ces résultats.

▪ **Sexe des participants**

« **Sexe: Homme / Femme** »

Le premier item remplis par les patients concernait leur genre. En effet, comme nous avons pu le voir ci-dessus au sein de l'étude PAQUID, le sexe était également un facteur de risque de la MA. Ainsi, dans cette cohorte, après 80 ans, l'incidence de ce type de démence était plus élevée chez les femmes que chez les hommes notamment dans les stades les plus avancés de la maladie. En l'occurrence, les femmes sont 1,5 à deux fois plus touchées par la MA que les hommes. Néanmoins, il paraît important de prendre en considération le fait que l'espérance de vie d'une femme est, en moyenne, plus longue que celle d'un homme et que l'âge est un des facteurs de risque principaux de cette pathologie ce qui pourrait expliquer, au moins partiellement cette différence observée entre les deux sexes. Une raison pour laquelle les femmes présenteraient un risque accru de MA pourrait également être liée à la baisse du taux d'œstrogène qui survient au moment de la ménopause, étant donné que cette hormone est dotée d'effets protecteurs au niveau cérébral. Grâce à cette étude, nous avons ainsi cherché à voir si des résultats similaires allaient être retrouvés pour tous les types de démence.

Parmi les 156 participants à cette étude, 107 étaient des femmes et 49 étaient des hommes. Les femmes représentaient 68.6 % des participants alors que les hommes ne comptaient que pour 31.4 % soit environ seulement un tiers alors que les femmes figuraient pour presque deux tiers dans cette étude.

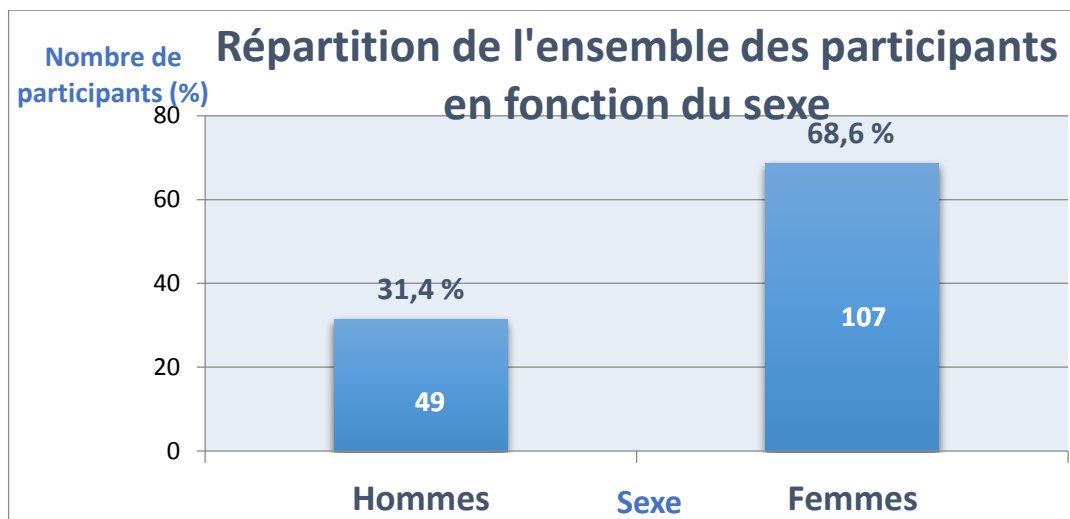


Figure 23: Répartition de l'ensemble des participants en fonction du sexe

Cette surreprésentation du sexe féminin pourrait s'expliquer de plusieurs manières. Tout d'abord, les femmes, âgées de cinquante ans et plus, sont susceptibles de se rendre davantage à l'officine que les hommes si l'on prend en compte le fait qu'elles viennent à la pharmacie pour leur conjoint. Puis, il faut prendre en considération, dans cette analyse, l'espérance de vie plus élevée des femmes par rapport aux hommes. D'après l'INSEE, sur une moyenne de 2010 à 2015, les femmes, en France, ont une espérance de vie supérieure de 6.9 années par rapport aux hommes ce qui expliquerait aussi le pourcentage plus élevé de femmes inclus dans ce travail. De plus, ces personnes pourraient porter un plus grand intérêt et se sentir plus concernées par notre sujet en raison, notamment, du nombre plus important de sujets de sexe féminin touchés par la démence après 80 ans, comme cela a pu être constaté dans l'étude PAQUID. Les femmes sont aussi susceptibles d'être plus à l'écoute et plus sensibilisées à tous les problèmes de santé publique. Un biais lié au genre est donc susceptible d'influer sur les résultats de ce travail.

- **L'âge des participants**

« Moins de 55 ans / 55-65 ans / 65-75 ans / 75-85 ans / Plus de 85 ans »

L'âge de chaque participant a donc été relevé et étudié au sein de ce questionnaire pour observer son impact sur la survenue de la démence et son rôle, en tant que facteur confondant, dans l'association démence et genre des participants, si celle-ci était retrouvée.

L'âge est effectivement le principal facteur de risque connu et non modifiable des démences, la majorité des sujets atteints ayant plus de 65 ans. Par exemple, pour la MA, après l'âge de 65 ans, le risque d'apparition de la pathologie double environ tous les cinq ans. Plus la personne vieillit, plus le risque est important. Ceci peut s'expliquer aisément par le fait que les mécanismes d'autoréparation du cerveau s'altèrent au fil des années et que la plupart des facteurs de risque cardiovasculaires augmentent avec l'âge notamment la tension artérielle, les différents taux de cholestérol, les pathologies cardiaques.

Parmi tous les participants, 26 avaient un âge compris entre 50 et 55 ans ce qui représentait un pourcentage de 16.7 %. Dans la catégorie des sujets ayant 56 à 65 ans, 36 individus ont été décomptés soit un pourcentage de 23.1 % et de 28.8 % dans la classe des personnes de 66-75 ans ce qui correspondait à 45 sujets. Les participants âgés de 76 à 85 ans étaient 40 soit un pourcentage de 25.6 % alors que les plus de 85 ans n'étaient que 5.8 % à avoir participé à cette étude ce qui englobait seulement 9 personnes. Le graphique, ci-dessous, représente, de manière synthétique, la répartition de chacun des participants en fonction de leur classe d'âge respective.

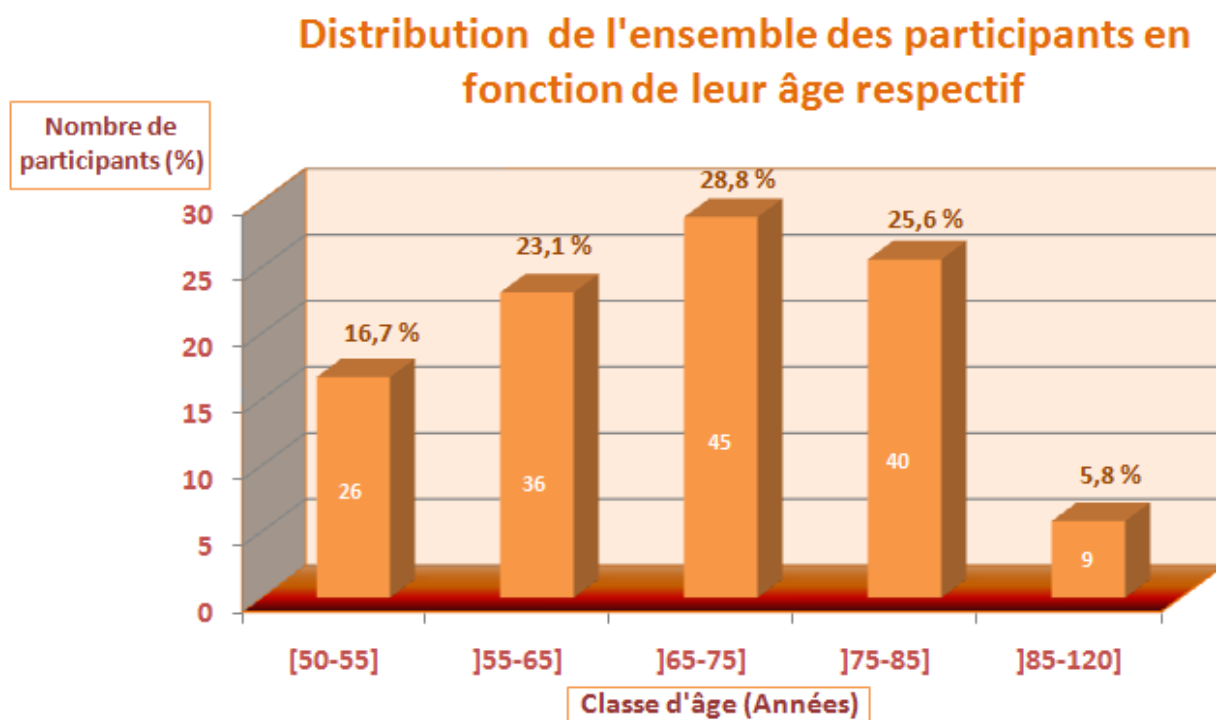


Figure 24: Nombre de participants (exprimé en pourcentage) réparti dans chacune des cinq tranches d'âge proposées

Ainsi, comme nous pouvons le visualiser, la majorité des personnes étaient situées dans les classes des [65-75 ans] et des [75-85 ans]. La catégorie des plus de 85 ans est très faiblement représentée avec 5.8 % des participants. Ceci pourrait s'expliquer par l'espérance de vie moyenne, en France, entre 2010 et 2015, qui s'élève à 81.6 ans et par le fait, que les sujets atteignant cet âge, ne sont pas toujours en capacité de se déplacer encore à l'officine pour venir chercher leur traitement chronique; certains étant même institutionnalisés. Les moins de 56 ans sont, quant à eux, moins nombreux que les sujets ayant un âge compris entre 56 et 85 ans puisqu'ils seraient moins nombreux à venir de manière régulière à la pharmacie mais également car se sentant moins concernés par les objectifs de l'enquête officinale.

Nous avons aussi analysé, en fonction du genre des sujets, la répartition des participants dans ces cinq tranches d'âge afin de confronter nos données à celles de l'étude PAQUID. L'histogramme, ci-dessous, illustre l'incidence de la démence en fonction de l'âge et par genre. D'ores et déjà, nous avons pu vérifier que la surreprésentation du sexe féminin existait dans toutes les tranches d'âge notamment entre 76 et 85 ans où les femmes représentaient 75.0% des sujets. Ce pourcentage pourrait se justifier par l'espérance de vie plus importante de celles-ci. Du fait, du faible nombre de personnes âgées de plus de 85 ans dans notre étude, il paraît difficile de conclure, de manière certaine, à un quelconque lien entre le genre de ces individus et l'espérance de vie plus importante des femmes résidants en France pour cette tranche d'âge. Sur les 9 sujets de plus de 85 ans inclus dans ces travaux, 5 étaient des femmes.

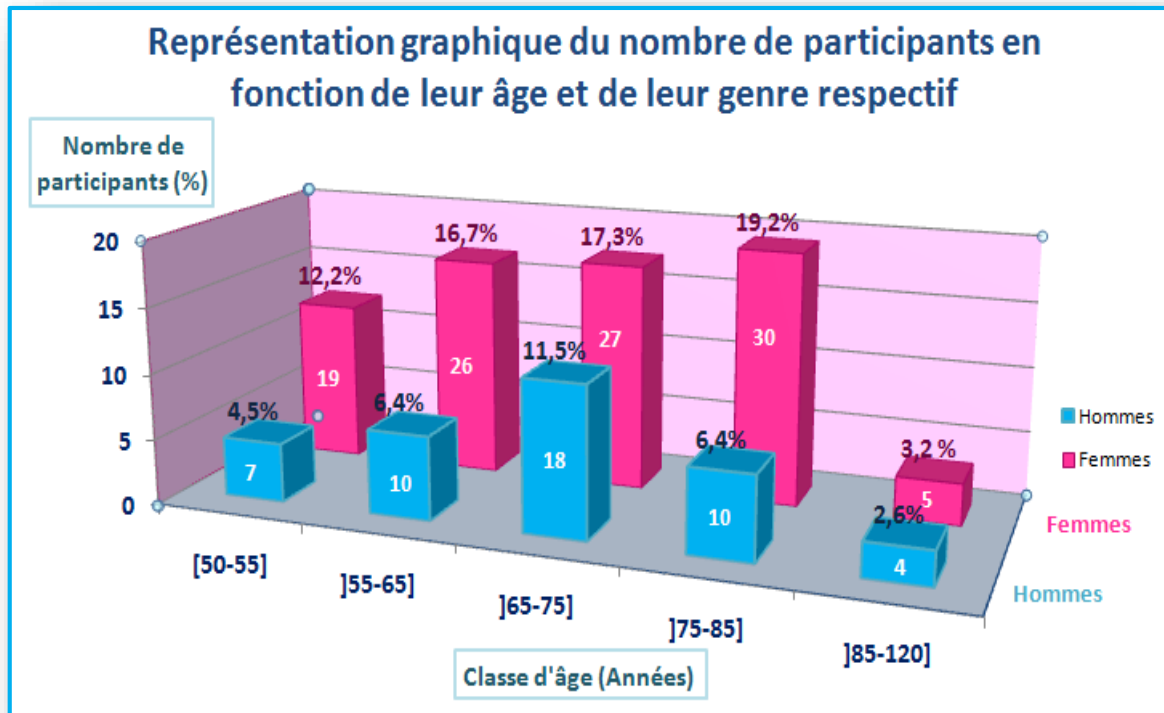


Figure 25: Pourcentage de participants inclus dans cette étude officinale en fonction du sexe et de l'âge

✚ Impact du sexe et de l'âge

Parmi les 35 sujets considérés comme à risque élevé voir très élevé d'avoir une démence, 20.6 % (n=22 sur 107 femmes) de femmes semblent avoir une forte probabilité de démence et 26.5 % (n=13 sur 49 hommes) d'hommes. Ces premières conclusions montrent que le sexe féminin ne semble donc pas être un facteur de risque de démence même si l'étude PAQUID a montré une incidence augmentée de maladie d'Alzheimer chez les femmes, après 80 ans. De plus, un biais de survie sélective n'a jamais pu être écarté et ces données ne concernaient que la maladie d'Alzheimer après 80 ans. En conséquence, si l'on considère l'âge de ces participants, un seul avait moins de 55 ans, huit faisaient parties de la classe des [55-65 ans], six étaient âgés de 66 à 75 ans, treize de 76 à 85 ans et enfin sept avaient plus de 85 ans. 4.2 % des sujets âgés de 50 à 55 ans, 24.2 % des patients issus de la classe des [55-65 ans], 14.3 % des personnes âgées de 66 à 75 ans présentaient donc un risque accru de démence alors que le nombre d'individus exposés à ce risque augmentait

considérablement pour la catégorie des]75-85 ans] avec un pourcentage de 34.2% et de 77.8 % pour les plus de 85 ans.

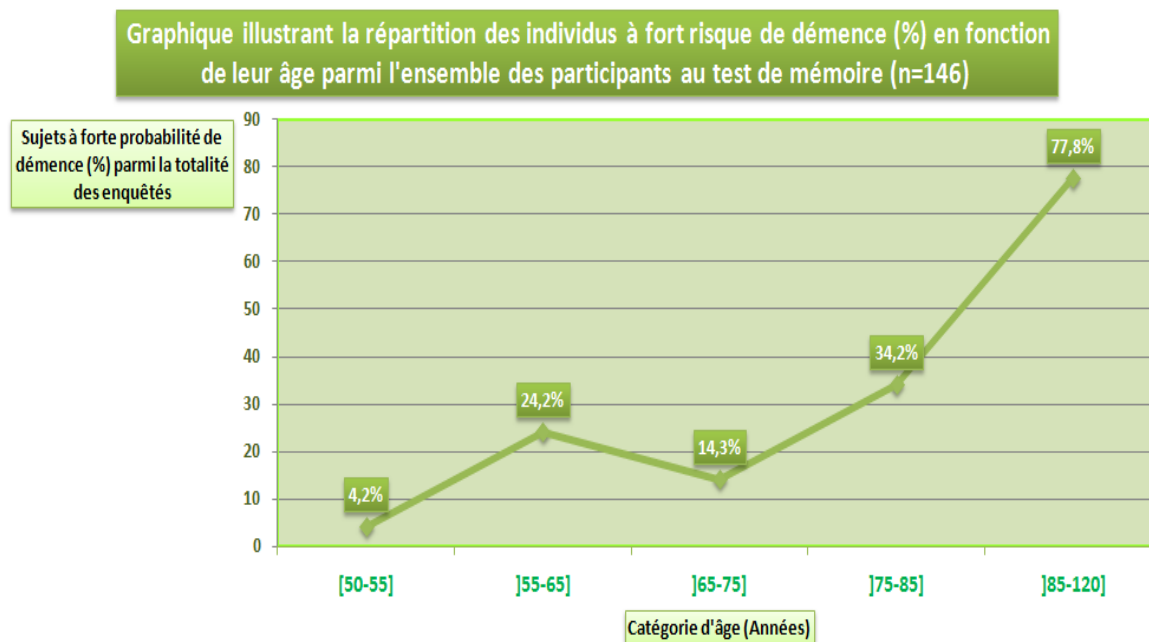


Figure 26: Distribution des personnes présentant un important risque de déclin cognitif pathologique selon leur âge respectif parmi la totalité des participants

Grâce à ce travail, nous pouvons mettre en évidence une association entre le risque de démence et l'âge des participants comme l'ont déjà montré de nombreuses publications, hormis pour la catégorie des personnes de 66 à 75 ans. Des facteurs de confusion, que nous aborderons par la suite, pourraient être à l'origine de ce constat ainsi qu'un biais de sélection pour la catégorie des]55-65 ans]. En effet, ces personnes, plus jeunes et, de ce fait, moins touchées par ce sujet, pourraient avoir accepté de compléter ce questionnaire dans le seul but d'évaluer leur score respectif car ils ressentaient déjà des troubles mnésiques. Entre la catégorie des enquêtés âgés de 66 à 75 ans et ceux de 76 à 85 ans, ce risque semblait multiplié par près de 2.4 ce qui montre bien l'impact de ce facteur sur la probabilité de pathologie cognitive. De même, une multiplication, là encore, par près de 2.3, a été effectuée entre les patients de 76 à 85 ans et ceux ayant plus de 85 ans. L'âge paraît donc bien être, comme le révèle bon nombre de travaux, le facteur de risque principal de la démence. Parmi les 14.3% d'enquêtés de 66 à 75 ans présentant ce risque, 28.6% sont des femmes et 71.4% sont des hommes alors que, pour la catégorie des]75-85

ans], 34,2% des sujets à risque étaient des hommes et 65,8 % des femmes. De manière plus importante, sur les 77.8% participants de plus de 85 ans susceptibles d'être atteints par des troubles cognitifs pathologiques, 71.5% étaient des femmes et 28.5% des hommes.

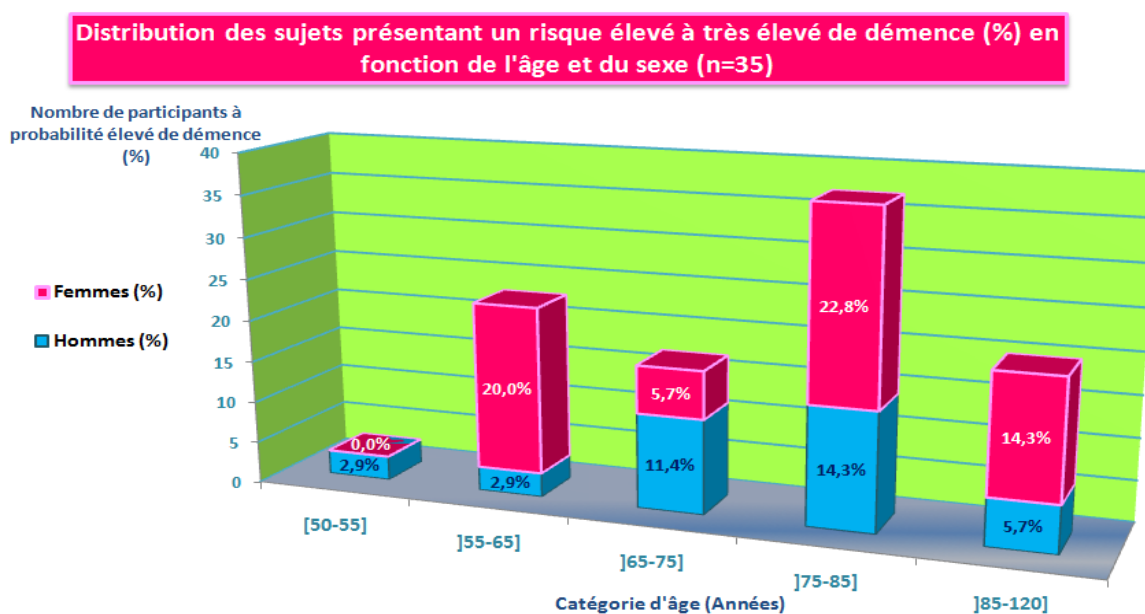


Figure 27: Répartition des individus présentant un risque élevé à très élevé de pathologie démentielle selon l'âge et le sexe.

Cependant, en prenant en considération le fait que beaucoup plus de femmes ont été inclus dans cette étude, parmi les 34 individus de sexe masculin, de moins de 75 ans, ayant accepté de réaliser l'épreuve de mémoire, 17.6 % présentaient un risque élevé à très élevé de démence tandis que les 64 femmes, âgés de moins de 75 ans, étaient 14.1%. Sur les 14 participants de sexe masculin, âgés de 75 ans et plus, 50.0% avaient une probabilité importante de démence alors que les 34 femmes du même âge étaient, pour leur part, 38.2% soit 11.8 % de moins. Notre travail ne semble donc, pas tout à fait, en accord avec certaines données, déjà connues par le biais d'autres études, qui montraient que le sexe féminin pouvait être un facteur de risque du déclin cognitif, bien qu'après l'âge de 85 ans, les femmes avaient deux fois plus de risque d'être touchées par une pathologie démentielle. L'incidence de la démence, était globalement, dans ce travail, légèrement plus importante chez les personnes de sexe masculin hormis dans la catégorie des]55-65 ans] et après l'âge de 85 ans mais ces données, concernant les patients de plus de 85 ans, sont délicates à interpréter, du fait du trop faible échantillonnage de cette classe d'âge. **Cette étude nous**

permet donc de voir que l'âge pourrait être un véritable facteur de risque de démence alors que le sexe semblerait, ici, ne pas en être un. Ci-dessous, afin d'illustrer ces résultats, nous avons ainsi pu modéliser la courbe d'incidence des pathologies démentielles selon l'âge et le sexe des participants de cette épreuve de mémoire officinale, à l'instar de l'étude PAQUID que nous avons évoqué dans ce travail. Le pourcentage plus important de femmes, retrouvé dans certaines publications notamment au sein de l'étude PAQUID, à un âge avancé, pourrait être uniquement causé, par le fait, que celles-ci ont une durée de vie sensiblement plus longue si l'on considère la moyenne générale française.

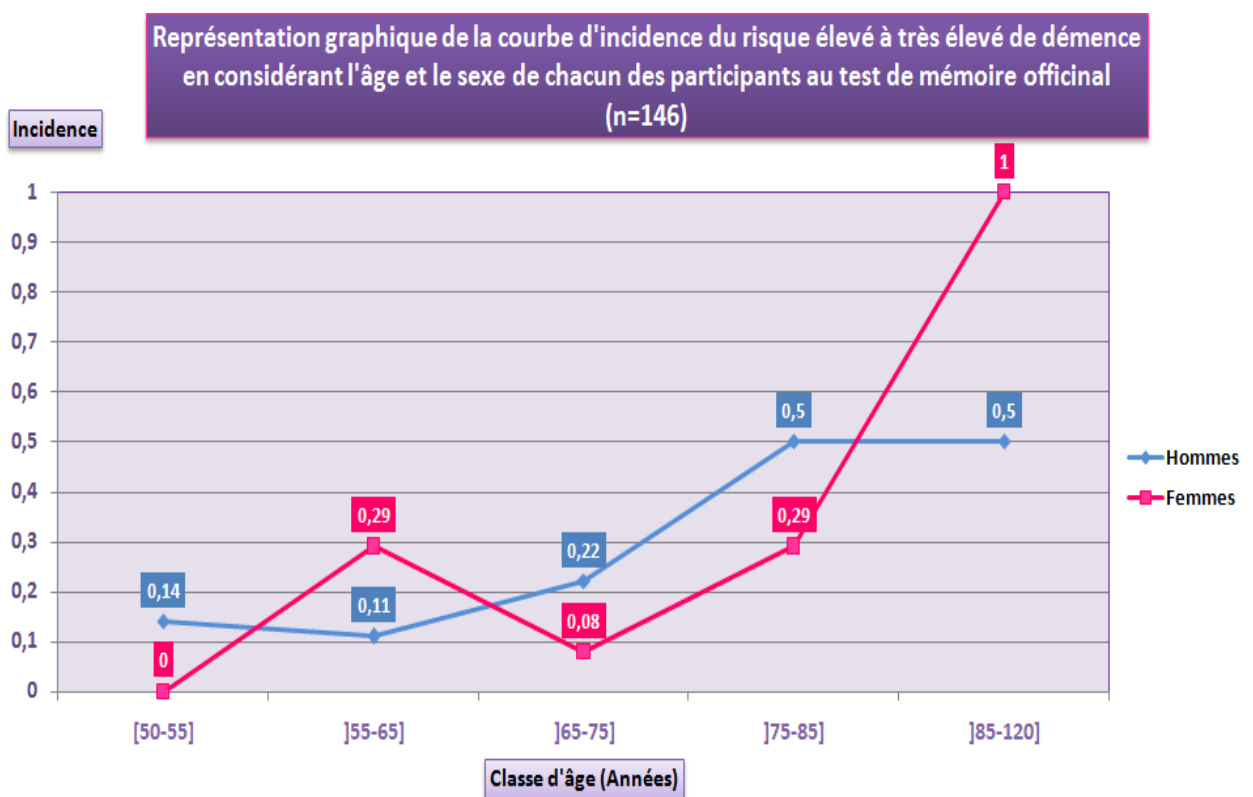


Figure 28: Courbe d'incidence du risque élevé de déclin cognitif pathologique en fonction de l'âge et par genre pour chacun des participants à l'épreuve de mémoire officinale

▪ L'emploi des participants

« **Emploi actuel ou exercé auparavant:** »

L'emploi exercé auparavant ou encore actuellement par chacun a aussi été répertorié afin de juger le niveau d'éducation et leurs activités cérébrales quotidiennes. En effet, par le biais de l'activité professionnelle, nous avons pu juger de l'intensité de la stimulation cérébrale exercée au quotidien et du niveau scolaire. Il paraissait difficile de demander à chaque participant son niveau d'étude, au vu du panel d'âge des sujets, puisqu'en fonction des époques, les diplômes d'Etat proposés étaient différents. De plus, ce paramètre ne nous aurait pas informées des activités intellectuellement stimulantes exercées par chacun au cours de leur vie, dans le cadre professionnel.

Afin d'étudier l'impact du niveau d'éducation et des activités cérébrales journalières sur chacun des individus, toutes les professions répertoriées au sein de notre étude ont été catégorisées. Tout d'abord, en se basant sur l'emploi exercé, nous avons pu déduire, pour chaque sujet, s'il était en possession ou non d'un diplôme équivalent ou supérieur au baccalauréat. La figure, ci-dessous, illustre les trois catégories ayant permis de classer, chaque enquêté, en fonction de son niveau d'étude et de sa profession.

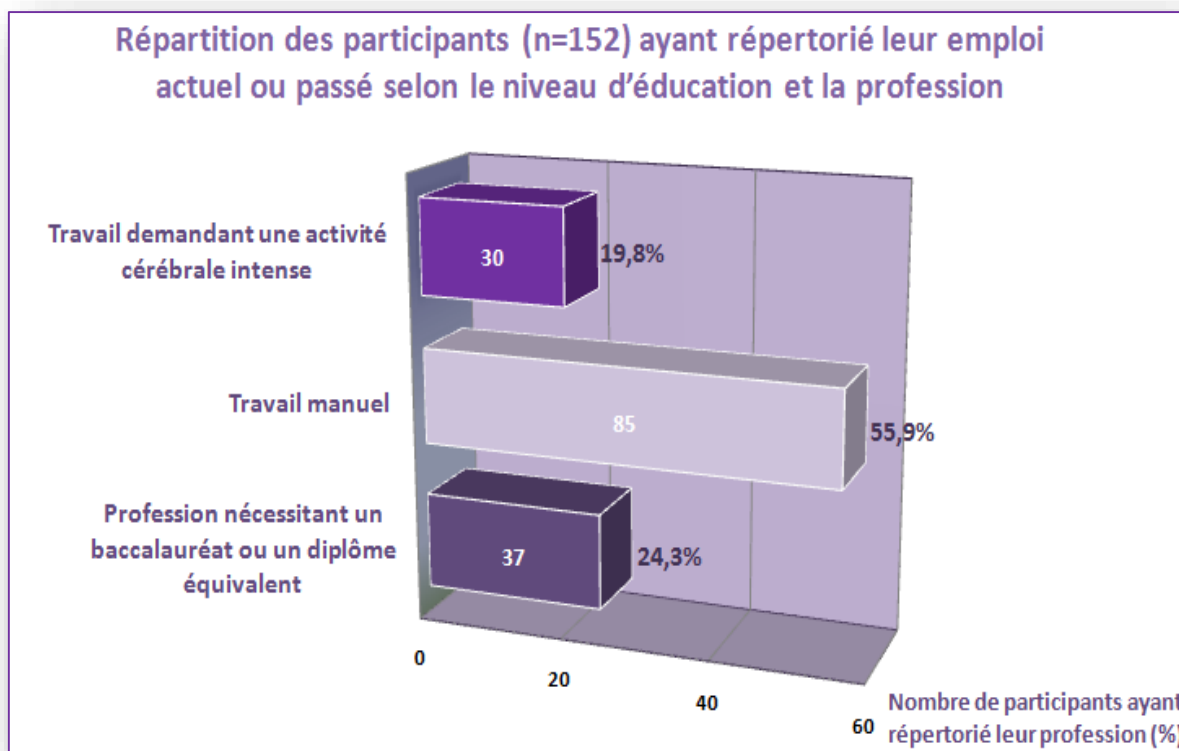


Figure 29: Répartition des 152 participants, ayant répertorié leur emploi actuel ou passé, selon leur niveau d'éducation et leur profession

Afin d'étudier l'impact du niveau d'éducation et des activités cérébrales journalières sur chacun des individus, toutes les professions répertoriées au sein de notre étude ont été catégorisées. Quatre participants ont mal compris la question et ont répondu être retraités sans préciser leur profession, ils n'ont donc pas été pris en compte, pour cet item, dans l'analyse. Tout d'abord, en se basant sur l'emploi exercé, nous avons pu déduire, pour chaque sujet, s'il était en possession ou non d'un diplôme équivalent ou supérieur au baccalauréat. Seulement 37 personnes disposaient d'un baccalauréat soit 24.3 %. Plusieurs justifications pourraient expliquer ce faible pourcentage. La majorité des participants sont âgés de 66 à 85 ans. A cette période, bon nombre de sujets n'avaient pas la possibilité de suivre un long parcours scolaire du fait des conditions économiques. Un grand nombre d'entre eux devaient, en effet, rapidement trouver un emploi afin de subvenir à leurs besoins et à celui de leur famille. La possibilité de s'instruire pouvait donc être réduite par manque de moyens, aucune aide financière ou sociale n'avait encore été mise en place pour les étudiants. Cette raison s'avère hautement probable puisque le plus important

pourcentage de participants n'ayant pas de baccalauréat ou d'équivalent se situe dans les catégories englobant les sujets d'un âge compris entre 65 et 85 ans. Parmi les 115 sujets ne disposant pas du baccalauréat, 32 étaient âgés de 66 à 75 ans et 34 de 76 à 85 ans. 65.4% des personnes d'âge égal ou inférieur à 55 ans n'ont pas de baccalauréat alors que 72.2% et 74.1% des participants âgés respectivement de 56 à 65 ans et de 66 à 75 ans n'ont pas obtenu ce diplôme. La classe des [75-85 ans]était pour leur part, 85% à ne pas disposer de ce certificat ou d'un équivalent. Il est aussi envisageable de justifier ce pourcentage peu élevé par la localisation des deux officines. Il a déjà été prouvé que les étudiants qualifiés, après leur étude, restaient dans des villes universitaires par choix ou pour raison professionnelle car c'est notamment dans celles-ci que l'on retrouve le plus grand nombre d'offres d'emploi. Etant en milieu rural, ces deux pharmacies sont susceptibles de ne pas être situées dans un bassin d'emploi parmi les plus attractifs pour les personnes qualifiées. Par exemple, dans nos données, nous retrouvons 12 agriculteurs et 11 femmes au foyer. C'est pour ces différentes raisons, et dans le but d'affiner notre analyse, que nous avons choisi de distinguer deux sous-classes parmi les participants qui ne possédaient pas l'équivalent d'un baccalauréat : les sujets exerçant un travail manuel et les individus exerçant un emploi avec une forte activité cérébrale. Ainsi, parmi ces 115 participants n'ayant pas de baccalauréat, 85 (73.9%) avaient un travail manuel alors que 30 (26.1%) étaient soumis à une stimulation cérébrale importante dans leur profession. Toutes les personnes en possession du baccalauréat avaient des professions imposant des activités intellectuelles cérébrales quotidiennes, demandant une réflexion intense et avec des responsabilités importantes. Nous pouvons nous demander si pour la nouvelle génération, l'augmentation du niveau d'éducation pourrait modifier l'incidence du déclin cognitif dans les années à venir.

L'impact de la profession

L'impact de la profession de ces 35 participants a ensuite pu être analysé. Un métier manuel était exercé par 24 d'entre eux soit 68.6% alors que 7 avaient des professions stimulantes mentalement soit 20 %. Seulement 4 (11.4 %) sujets disposaient d'un emploi nécessitant de posséder un baccalauréat ou son équivalent alors que 88.6 % des participants ne semblaient pas avoir obtenu ce diplôme. En résumé, si l'on considère les enquêtés qui possédaient un baccalauréat ou une équivalence, leur probabilité d'être touchés par une

démence était de 11.8% alors que celle-ci était de 28,7% pour les personnes n’ayant jamais acquis ce diplôme. Un faible niveau d’éducation, semble donc, conformément aux grandes études, être un facteur de risque de démence alors qu’à l’inverse un haut niveau d’étude serait un facteur protecteur ce qui montre bien l’impact d’une forte activité cérébrale dès le plus jeune âge. Les individus qui n’étaient pas en possession d’un baccalauréat mais qui exerçaient un travail imposant une stimulation cérébrale importante avaient un risque abaissé vis-à-vis des sujets ayant un travail manuel de près de 5 % ; ce risque passant de 25,0 % à 30,0 %. Le niveau d’étude n’est donc pas, à lui seul, un indicateur du risque de pathologies démentielles. **Le fait de solliciter au quotidien le cerveau, par des activités tant éducatives, professionnelles que de loisirs semble donc diminuer la probabilité de développer une démence et ce, à tout âge de la vie.**

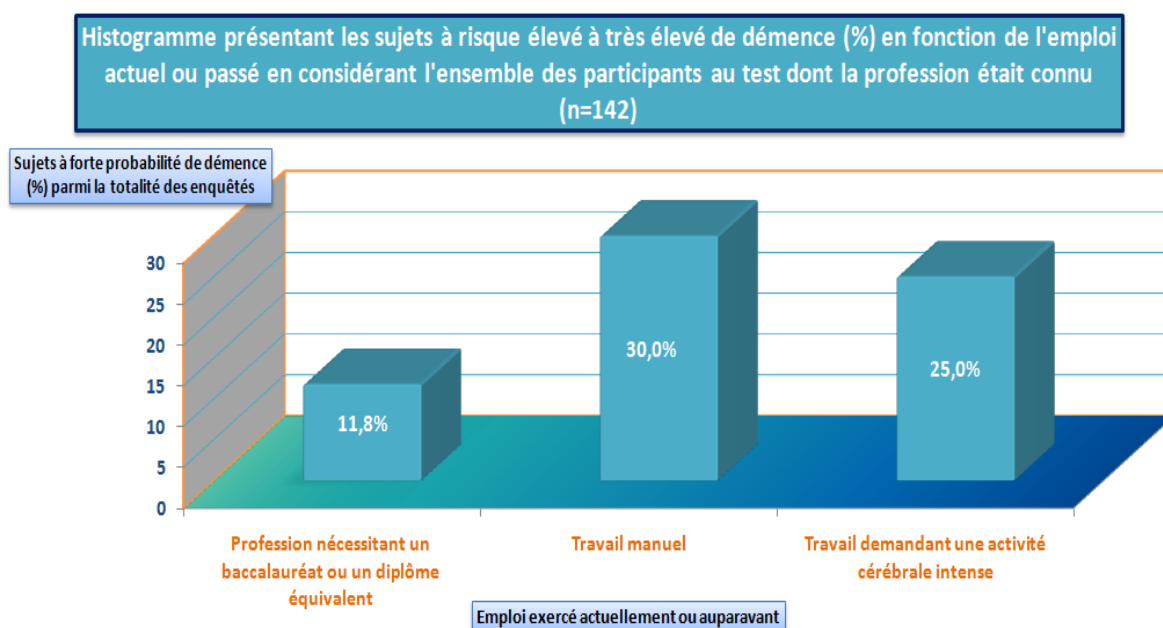


Figure 30: Représentation graphique du nombre de sujets ayant une probabilité importante de pathologie démentielle selon la profession exercée et en considérant la totalité des enquêtés ayant réalisé l’épreuve de mémoire

L’hypothèse de « réserve cérébrale » semble donc confirmée. Si l’on se concentre sur l’âge des travailleurs manuels, 2.5 % avaient un âge compris entre 50 et 55 ans, 20.0 % appartenaient à la classe des]55-65 ans], 12.5 % à la catégorie des]65-75 ans], 47,5 % étaient âgés de 76 à 85 ans et 17,5% de plus de 85 ans. Si l’on compare la catégorie des]55-65 ans] et des]65-75 ans], nous retrouvons, 60.6 % de professions ne nécessitant pas

une forte activité cérébrale dans la première d'entre-elle et 50 % dans la seconde alors que 86.8 % de professions manuelles sont présentes chez les sujets de 76 à 85 ans ce qui paraît concordant avec l'évolution de la société française. Cette différence de 10.6% entre les deux premières classes serait susceptible de justifier du risque plus important de démence parmi les]55-65ans] en comparaison aux sujets de]65-75 ans]. Le type de travail exercé pourrait donc être un facteur de confusion dans l'analyse du lien entre l'âge et la démence.

▪ **Point de vue Alimentation-Déclin cognitif**

« Pensez-vous que l'alimentation peut contribuer à la prévention des troubles de la mémoire? Oui / Non »

Les patients ont ensuite été interrogés sur leur alimentation afin d'aborder le cœur de notre sujet. Ainsi, nous avons pu étudier, sur le terrain, à l'officine, la relation entre l'alimentation et le déclin cognitif afin d'analyser, de notre propre initiative, le lien que nous avons longuement examiné et qui a été mis en évidence dans les diverses études détaillées ci-dessus. Le point de vue des participants, à ce sujet, a d'abord été recueilli afin de voir si ceux-ci paraissaient sensibilisés au rôle joué par la nutrition sur les troubles mnésiques.

Opinions de l'ensemble des participants (n=156) concernant le rôle de l'alimentation dans la prévention des troubles mnésiques

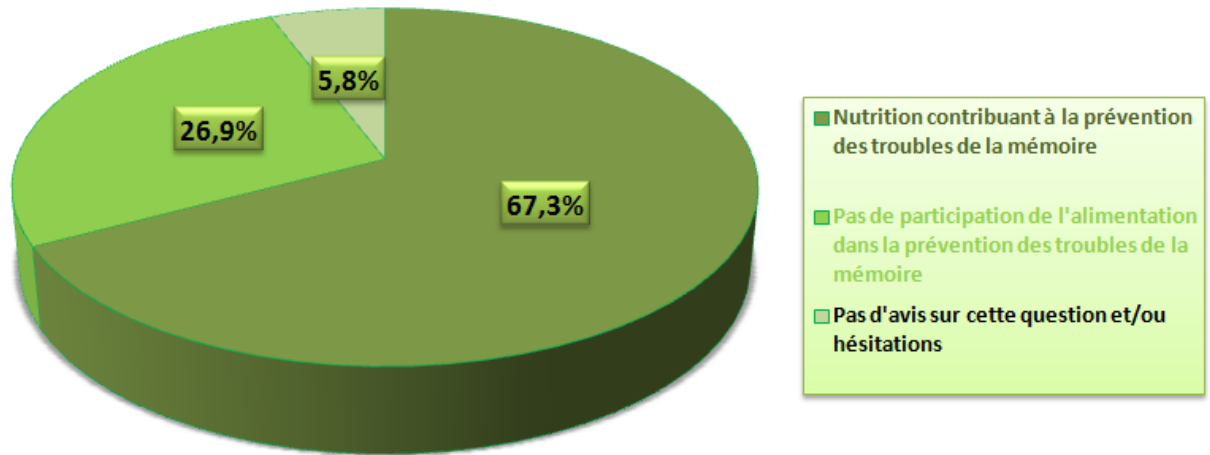


Figure 31: Opinion de chacun au sujet de la contribution de la nutrition dans la prévention des troubles mnésiques

En relation avec notre sujet, un important pourcentage de participants, près de 67.3% soit 105 sujets pensaient que l'alimentation pouvait contribuer à la prévention des troubles de la mémoire ce qui prouve l'intérêt porté par cette population au rôle de la nutrition ainsi qu'à notre sujet. Neuf personnes n'ont pas répondu à cette question car ils étaient hésitants et ne souhaitaient pas se prononcer sur ce thème et 42 (26.9%) n'étaient pas convaincus de l'action préventive de l'alimentation sur les troubles cognitifs. Par ailleurs, même si l'on peut penser que les individus, ayant refusé de participer à cette étude, étaient susceptibles de porter moins d'importance à l'alimentation, il est important de considérer que, parmi les personnes interrogées, plus de 90% ont accepté de remplir ce questionnaire.

▪ **Habitudes alimentaires**

« **Quelle alimentation avez-vous à la maison?**

-**Équilibrée: Poisson 1 à 2 fois par semaine/ Fruits et légumes quotidiens**

-**Je cuisine régulièrement sans pour autant me préoccuper de mon équilibre alimentaire**

-**Je ne cuisine pas, j'achète des plats préparés**

-**On m'amène les repas: Aide extérieure »**

Ensuite, les habitudes alimentaires de l'ensemble des participants ont été prises en considération. Quatre propositions ont été faites à chacun concernant leur manière de s'alimenter, quotidiennement, à leur domicile. Ils devaient alors entourer la réponse se rapprochant le plus de leur alimentation habituelle. La première d'entre-elle rapportait une alimentation équilibrée composée de fruits et de légumes au quotidien ainsi que de poisson une à deux fois par semaine. La seconde était destinée aux personnes cuisinant régulièrement mais, néanmoins, sans pour autant se préoccuper de leur équilibre alimentaire. Un autre item était affecté aux sujets qui ne cuisinaient pas et qui achetaient régulièrement des plats préparés dans le commerce. Pour terminer, une réponse a été rédigée spécifiquement pour les individus recevant une aide extérieure, à qui les repas étaient livrés à domicile.

L'histogramme, ci-dessous, met en évidence la façon dont se nourrissait, dans leur quotidien, chaque enquêté.

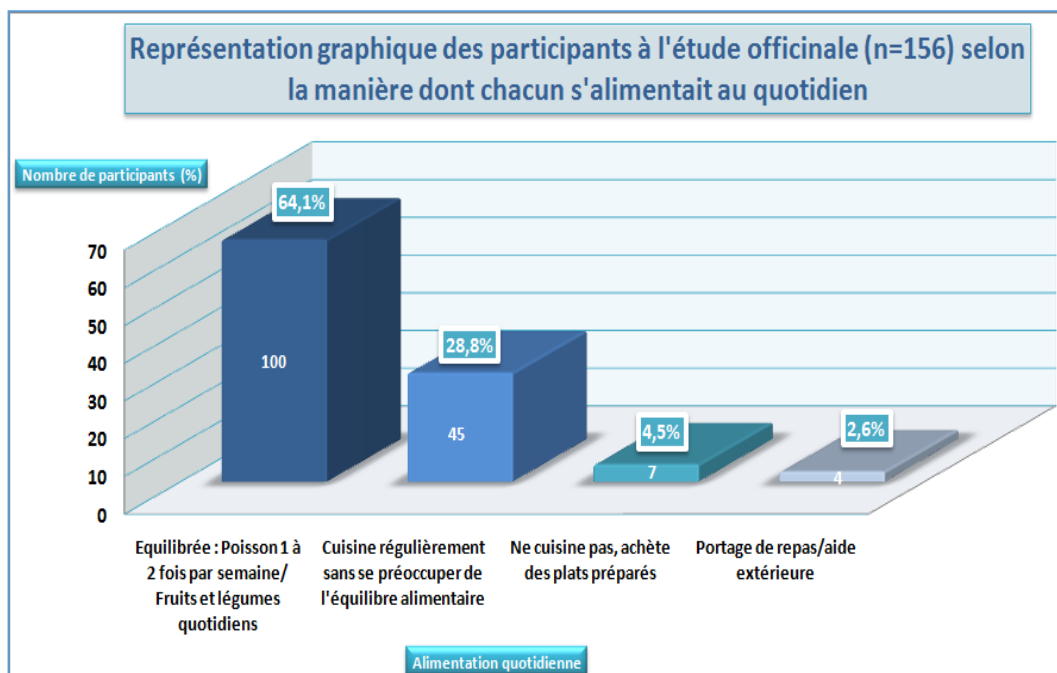


Figure 32: Représentation graphique de la manière dont s'alimentait, à leur domicile, chaque participant de l'étude officinale

Cent participants (64.1%) ont déclaré manger de manière équilibrée c'est-à-dire en consommant au moins une à deux fois par semaine du poisson ainsi que des fruits et des légumes au quotidien. Ce fort pourcentage pourrait s'expliquer de diverses manières. Tout

d'abord par l'âge des participants : un grand nombre d'entre eux étant retraités ; le temps dédié à la préparation des plats est possiblement plus important, ce qui permettrait de cuisiner de manière équilibrée si le sujet faisait le choix d'y prêter attention. A un âge plus avancé, les personnes pourraient se préoccuper davantage de leur équilibre alimentaire, elles pourraient aussi de par leur âge avoir été moins exposées à une alimentation déséquilibrée. Cinquante-quatre sujets soit 54% des participants ayant une nourriture équilibrée ont plus de 65 ans. Ensuite, le fait d'être situé en milieu rural pourrait, là-encore, jouer un rôle : les participants vivent dans un milieu moins stressant, passent moins de temps dans les transports, ont plus de possibilités pour rentrer à leur domicile le midi. Ils pourraient avoir davantage de temps pour penser à leur équilibre nutritionnel. 7.2 % d'entre eux sont des femmes au foyer et ont donc plus de possibilités, si elles le désirent, de se nourrir de manière saine et variée. Certains patients disposaient aussi d'un potager ce qui leur permettrait de s'alimenter, plus facilement, au quotidien, de fruits et de légumes. Une autre explication, qui pourrait être un biais à cette étude, est la gêne éprouvée par les patients à avouer qu'ils ne mangent pas de manière équilibrée. Il se peut que les sujets tendent naturellement à répondre conformément à ce qui est valorisé par la société, ce qu'il considère être la norme sociale. Néanmoins, ce biais de bienséance sociale est contré par le caractère anonyme de ce questionnaire.

Quarante-cinq sujets soit 28.8% des participants ont attesté cuisiner régulièrement sans pour autant se préoccuper de leur équilibre nutritionnel notamment les hommes qui étaient 32.7 % à affirmer cette proposition. Enfin, parmi tous les sujets inclus dans cette étude, seulement 7 (4.5%) prétendaient ne pas cuisiner et acheter des plats préparés et 4 (2.6%) recevaient les repas par le biais d'une aide extérieure. Ces faibles pourcentages pourraient, à nouveau, s'expliquer par le milieu rural et le mode de vie des patients. Ceux-ci ayant toujours eu l'habitude de cuisiner et disposant davantage de temps. Quant au portage de repas, il est destiné, en particulier, aux personnes ne pouvant, en général, pas se déplacer ce qui explique pourquoi seuls quatre patients réguliers de l'officine étaient concernés par cette réponse, tous avaient plus de 75 ans.

Parmi les participants qui affirmaient avoir une alimentation équilibrée, 76 % pensaient que la nutrition participait à prévenir les troubles mnésiques ce qui montre bien que ces sujets mangeaient de façon variée parce qu'ils prenaient notamment en considération l'importance de l'alimentation dans la prévention de diverses pathologies.

Impact de l'alimentation

Se nourrir de manière équilibrée, pourrait participer à la réduction des troubles mnésiques comme l'ont suggéré bon nombre d'études. Selon notre enquête, seulement 3% des personnes mangeant équilibré (consommant du poisson une à deux fois par semaine et des fruits et légumes au quotidien) se sont révélées avoir des problèmes de mémoire sur au moins deux variables spatio-temporelles contre 9% chez ceux cuisinant régulièrement sans se préoccuper de leur équilibre alimentaire et 25 % chez ceux recevant leur repas par l'intervention d'une aide extérieure présentaient ces troubles. Les participants, ayant une nutrition équilibrée, était seulement 12.9% à être exposés à un risque élevé à très élevé de pathologies démentielles alors que les personnes cuisinant mais ne se souciant pas de leur équilibre alimentaire avaient leur risque multiplié par 2.7 étant donné qu'ils étaient 34.9% à être susceptibles d'être touchés par ce type de maladie. 14,3% des enquêtés qui consommaient des plats préparés paraissaient exposés à ce risque et 75,0% des enquêtés pour qui le repas était livré.

Parmi les 35 sujets pouvant être atteints de troubles cognitifs, 40% (n=14) ont déclaré se nourrir de manière équilibrée, 48.6% (n=17) prétendaient cuisiner régulièrement sans se préoccuper de leur équilibre alimentaire alors que 2.9% (n=1) avouaient ne pas cuisiner et acheter des plats préparés. Trois sujets (8.5%) recevaient leur repas par le biais d'une aide extérieure.

Représentation graphique du risque élevé à très élevé de pathologie démentielle parmi l'ensemble des participants au test de mémoire (%) selon l'alimentation habituelle (n=146)

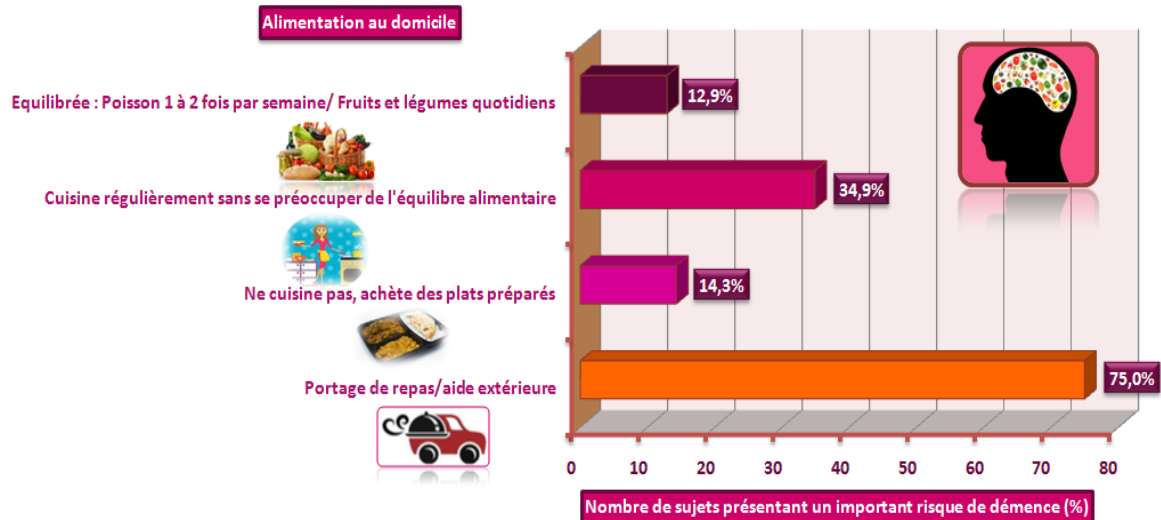


Figure 33: Mise en évidence, suivant l'alimentation quotidienne, du risque important de démence (%) si l'on considère l'ensemble des personnes s'étant prêtées à l'épreuve de mémoire

Cet important écart retrouvé entre les sujets qui s'alimentaient de façon équilibrée et ceux qui cuisinaient sans y prêter attention est en accord avec les données internationales concernant le rôle de la nutrition dans les pathologies cognitives. Une alimentation variée et équilibrée est bien, ici encore, un facteur protecteur contre le risque de déclin cognitif pathologique. Cependant, la profession pourrait être un facteur de confusion puisque, sur les 14 personnes mangeant de façon équilibrée, 57.1% exerçaient un travail manuel alors qu'ils étaient 76.5 % parmi les 17 sujets cuisinant sans respecter un certain équilibre. Néanmoins, à lui seul, il semble peu probable que la répercussion de ce facteur soit si importante. Il paraît plus difficile, de tirer une conclusion hâtive pour les sujets consommant des plats préparés étant donné leur faible représentation parmi les participants même si leur risque paraît augmenté de seulement 1.4 en comparaison des sujets ayant une nutrition équilibrée. Parmi les 7 personnes consommant des plats préparés, 1 personne appartient à la classe des]55-65] ans, 2 personnes à celle des]65-75] ans, 3 personnes à celle des]75-85] ans et une personne a plus de 85 ans ; cette dernière, consomme du Ginkor Fort® alors que les autres ne prennent pas de traitements. Néanmoins, nous pouvons aussi penser que ces personnes, malgré qu'elles ne cuisinent pas elles-mêmes leurs mets, sont susceptibles d'être nourries de manière équilibrée étant donné que certains plats préparés sont conçus dans le respect d'un certain équilibre nutritionnel.

La situation est similaire pour les repas portés même si, cette fois, le risque de démence, par rapport à une alimentation équilibrée, est multiplié par 5.8, l'échantillonnage étant faible. A l'inverse des deux premières propositions où l'âge des participants ne semble pas intervenir ; ce facteur de confusion paraît jouer un rôle au sein de la catégorie des individus achetant des plats préparés et à qui on amène les repas. En effet, tous ces sujets ont plus de 75 ans, ils sont plus faibles et sont donc beaucoup plus à risque de présenter une démence par le seul fait de leur âge.

Cette étude est en accord avec le rôle essentiel et protecteur de l'alimentation sur le risque de démence.

▪ Troubles de la mémoire

« Vous arrive-t-il d'avoir des problèmes de mémoire tels que:

- Ne plus se souvenir en quelle année sommes-nous? Oui / Non
- Ne plus se souvenir de la date du jour ? Oui / Non
- Ne plus se souvenir de votre adresse? Oui / Non
- Ne plus se souvenir de la saison dans laquelle nous sommes? Oui / Non
- Ne plus se souvenir du pays dans lequel nous vivons? Oui / Non »

Dans le but d'apprécier les éventuels problèmes mnésiques dont les participants ont pu témoigner, lorsqu'ils étaient en capacité de s'apercevoir de leur état cognitif, plusieurs questions leur ont été posées, qu'ils choisissent ou non de réaliser le test évaluant leur mémoire. Ceci a permis d'obtenir des informations supplémentaires sur leurs fonctions cognitives et ce, même si les patients refusaient d'effectuer les tests. Par ailleurs, dans le cas où les sujets acceptaient de les réaliser, nous avons pu apprécier, par ce biais, s'ils se rendaient compte de leur propre état cognitif. Il leur a été demandé s'il avait déjà été confronté à des problèmes de mémoire concernant l'année en cours, la date du jour, leur adresse, la saison présente et le pays de résidence.

Nous avons donc, par la suite, analysé ces données qui nous permettaient de déceler, éventuellement, certains troubles mnésiques dont les patients pouvaient se rendre compte dans leur quotidien grâce à ces quelques questions d'orientation. Ainsi, nous avons pu apprécier, avant la réalisation des tests, quels étaient les participants potentiellement les plus à risque de souffrir de troubles cognitifs et comparer les informations recueillies avec les résultats des tests pour donner un poids supplémentaire à nos conclusions. Pour les

sujets qui ont refusé de participer aux épreuves de mémoire, ces quelques questions nous donnaient, quand même, un bref aperçu de l'état cognitif des patients et nous permettaient, malgré ce refus, d'analyser les éléments recueillis par le biais de ce simple questionnaire.

Tous les participants de l'étude ont accepté de répondre à ces différents items ce qui est un point fort de notre travail puisque les données sur l'état cognitif des patients ont ainsi été obtenues pour chacun.

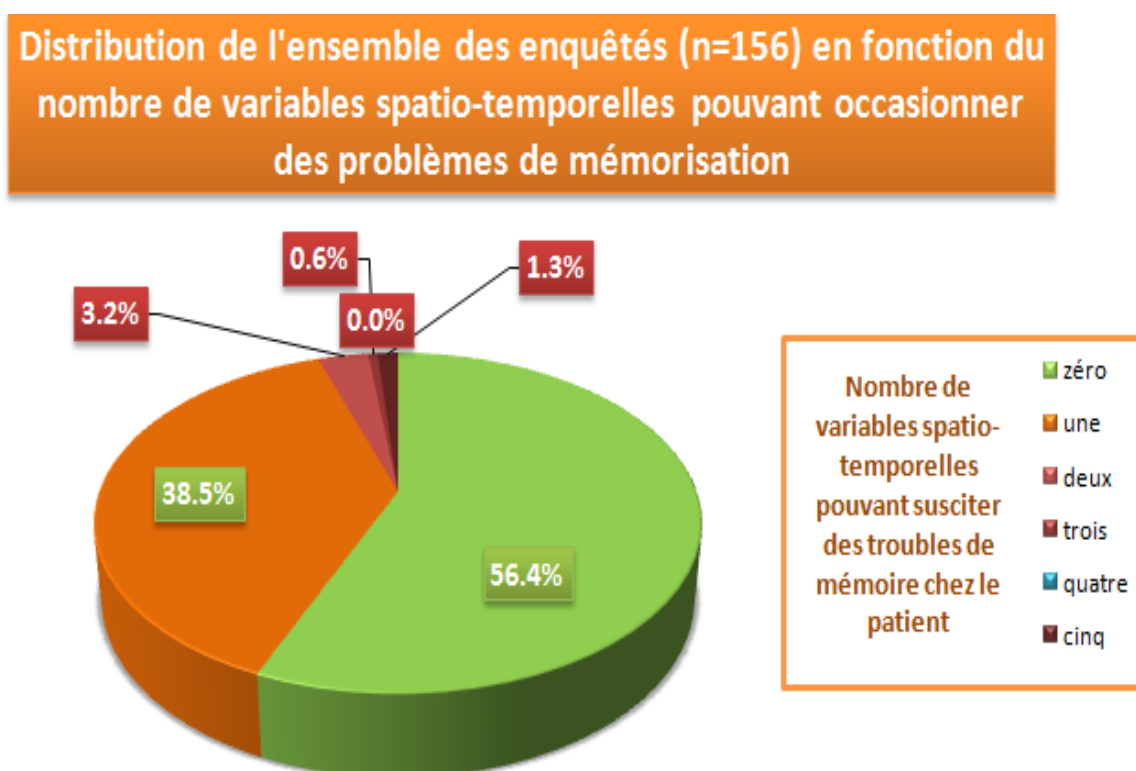


Figure 34: Illustration du nombre de variables spatio-temporelles susceptibles de poser des problèmes de mémoire pour l'ensemble des enquêtés (n=156)

Concernant l'année et la saison pendant lesquelles se déroulait l'étude, seul quatre sujets (2.6%) ont affirmé avoir déjà eu des problèmes pour mémoriser ces points ce qui est très peu. De la même manière, le nom du pays où nous résidions avait déjà été oublié par seulement 3 individus soit 1.9% des enquêtés. Cependant, ces éléments sont facilement mémorisables, connus de tous et varient assez peu avec le temps. Ces informations sont donc inscrites dans la mémoire à long terme des patients. Or, dans les démences, les

troubles mnésiques portent sur des faits récents alors que la mémoire à long terme est longtemps conservée²⁸⁰.

8 sujets (5.1%) ont avoué avoir déjà été dans l'incapacité de se souvenir de leur adresse dont 5 avaient plus de 75 ans (3.2%). Hormis les personnes venant de déménager ou bougeant régulièrement ce paramètre varie assez peu au cours du temps et s'inscrit donc, lui aussi, au sein de la mémoire à long terme. Néanmoins, en contraste avec les éléments précédents, une adresse est plus difficile à mémoriser qu'un simple chiffre ou nom, notamment pour une personne d'un âge avancé, ce qui pourrait expliquer ce nombre plus important d'oublis malgré le fait qu'il reste peu élevé, peut être grâce à un ancrage de cette donnée dans un passé lointain.

Ces faibles pourcentages retrouvés pour quatre des cinq questions pourraient aussi être justifiés par l'incapacité de certains participants à se rendre compte de ces pertes de mémoire à un stade trop avancé de la démence. A partir d'un certain degré d'atteinte, bon nombre de patients n'arrivent déjà plus à se souvenir qu'ils sont dans l'impossibilité de mémoriser l'année, le pays ou la saison dans lesquels ils vivent. Il nous paraît important de considérer aussi les biais cognitifs notamment le biais de conformisme social qui pousse les participants vers une représentation normative de leur personne pour être conforme à la norme sociale et le biais vers l'estime de soi qui entraîne les sujets à choisir des réponses valorisantes ou attendues socialement. Une réaction de façade pourrait être adoptée par les individus par crainte d'être jugé au travers de ces réponses et par crainte des résultats afin de faire paraître une image positive d'eux même et nier une éventuelle pathologie sous-jacente. Néanmoins, l'anonymat de ce questionnaire permet de diminuer, de manière importante, ces biais.

Nous avons pu également observer que, près de 41 % des participants, ont osé avouer qu'ils leur étaient déjà arrivés de ne plus se souvenir de la date du jour ce qui prouve bien la réduction de ces biais grâce au caractère anonyme de cette étude. Ce pourcentage élevé est susceptible d'être en lien avec l'âge des individus : 57.8% d'entre eux ont un âge supérieur à 65 ans. Par ailleurs, 42.5% des sujets âgés de 76 à 85 ans ainsi que 66.7% des plus de 85 ans ont déjà rencontré ce problème de mémoire ce qui semble bien confirmer le lien entre l'âge et le déclin cognitif que ce déclin soit physiologique ou pathologique. 40.8% des participants de sexe masculin ont affirmé cette proposition ainsi que 41.1% des femmes inclus dans ce travail. Le sexe, à l'inverse, ne paraît donc pas influencer sur les

difficultés de mémorisation de cette variable. La date du jour est un paramètre variant énormément au cours du temps, de ce fait, plus difficile à mémoriser que les quatre autres variables, c'est sûrement ce qui pourrait justifier ce chiffre élevé. Face à ces résultats, nous pouvons considérer que cet élément a une trop faible spécificité et sensibilité pour prétendre aider au dépistage des troubles cognitifs, la date du jour ne paraît donc pas forcément avoir sa place au sein de ce questionnaire, cet oubli pouvant toucher tous les âges. Cette variable, à elle seule, ne suffit donc pas à dépister d'éventuels troubles mnésiques mais si l'on prend en compte l'ensemble de ce test dans sa globalité, celui-ci permet déjà de nous donner un aperçu de l'état cognitif du sujet notamment au niveau de l'orientation dans le temps et l'espace.

Lorsque les patients affirmaient avoir déjà rencontré des problèmes de mémoire sur au moins deux des cinq paramètres étudiés, nous pouvions émettre l'hypothèse d'une atteinte des fonctions cognitives de ceux-ci et nous avons alors étudié l'impact des différentes variables sur ces résultats. Au total, 8 individus (5.1%) soit un enquêté sur 20 étaient concernés. 5 d'entre eux avaient déjà eu des problèmes de mémoire au sujet de deux des cinq variables, un seul avait eu des difficultés à se rappeler de trois variables alors que 2 participants présentaient des problèmes pour tous les éléments. 6.1% des hommes et 4.7% des femmes inclus dans cette étude semblaient donc souffrir de réels problèmes d'orientation spatio-temporelle. Ce premier résultat ne confirme donc pas différentes publications internationales affirmant que le sexe féminin pourrait être un facteur de risque de démence. Néanmoins, les biais méthodologiques ainsi que le faible échantillonnage pourraient éventuellement être à l'origine de cette conclusion. Conformément à toute attente, l'âge semble bien, ici encore, être un facteur de risque de troubles cognitifs : 1.6% des participants de 65 ans ou moins, 4.4% des [65-75 ans], 5% des [75-85 ans] sont susceptibles de présenter des difficultés pour se situer dans le temps et l'espace alors que les plus de 85 ans sont, pour leur part, 22.2% sachant que cette dernière catégorie a moins de repères car n'est plus en contact avec le monde du travail. L'emploi de ces huit sujets a aussi été pris en compte dans nos résultats. Pour l'un d'entre eux, cette donnée était manquante, il a donc été exclu de cette analyse. Les 7 autres participants avaient tous exercé des métiers manuels ce qui, là encore, est susceptible de confirmer l'hypothèse de la « réserve cérébrale » et le rôle du niveau d'éducation et de la stimulation cérébrale dès le plus jeune âge comme facteur protecteur contre la démence. 8.2% des travailleurs manuels étaient donc susceptibles, ici, de souffrir de troubles cognitifs.

✚ Relation entre l'auto-déclaration des patients concernant d'éventuels problèmes de mémoire d'ordre spatio-temporel et les résultats obtenus lors de l'épreuve de mémoire

Grâce à l'analyse des résultats du test de mémoire, nous allons pouvoir comparer ces données avec les informations obtenues directement, de la part des patients, dans le questionnaire, par une auto-déclaration, sur les éventuels troubles mnésiques dont ils pouvaient souffrir concernant l'orientation dans le temps et l'espace. Sur les 35 enquêtés à fort risque de pathologies démentielles, seuls 5 avaient répondu ne plus se souvenir de deux ou plus des cinq variables spatio-temporelles proposées soit 14.3% ce qui est supérieur de 8.8% à la moyenne générale de tous les participants à l'épreuve de mémoire. Ce chiffre, peu élevé, puisque moins de 2 sujets potentiellement atteints d'une démence sur 10 auraient conscience de leurs problèmes de mémoire, pourrait se justifier par le fait que ces questions ne ciblent qu'un versant de la sphère cognitive et non pas le fonctionnement global ce qui ne dépisterait donc pas toutes les démences. De plus, comme nous l'avons énoncé, l'impossibilité de certains patients à s'apercevoir de leurs troubles mnésiques à un stade avancé de la maladie ainsi que l'existence de biais cognitifs qui poussent les sujets à donner une image positive de leur personne pourraient aussi justifier ce pourcentage. En effet, 16 individus (soit 45.7%), exposés à un fort risque de démence, avaient pourtant déclaré ne pas avoir de troubles mnésiques sur ces cinq variables alors que 14 (40%) semblaient présenter un problème de mémoire sur une seule des variables, 3 (8.5%) sur deux de ces variables et un sujet (2.9%) sur trois des cinq éléments qui étaient, dans le cas présent, la date du jour, l'année ainsi que l'adresse. Parmi ces 14 individus, ayant déjà rencontré un trouble sur l'une de ces cinq variables, à l'instar de tous les participants de cette étude, la variable était, pour 92.9 % d'entre eux, la date du jour car cet élément est celui qui est le plus modifié dans le temps. Un patient seulement (2.9%) présentait des troubles pour chacune de ces cinq variables, il avait d'ailleurs obtenu une note de 0 sur 5 au test d'orientation spatio-temporelle, ce qui confirme bien ses propres propos. A ce test, pour les quatre autres sujets, qui ne prenaient d'ailleurs aucun traitement, et qui avaient déclaré ne plus se rappeler, parfois, de deux ou plus des cinq variables spatio-temporelles, deux d'entre eux avaient pourtant réussi brillamment ces cinq questions, un sujet avait réussi à avoir un score, très correcte, de quatre sur cinq alors qu'une note de un sur cinq

avait été obtenue par l'un d'entre eux, le patient ne se souvenant que de l'année alors qu'il prétendait ne pas avoir de problème pour mémoriser la date du jour.

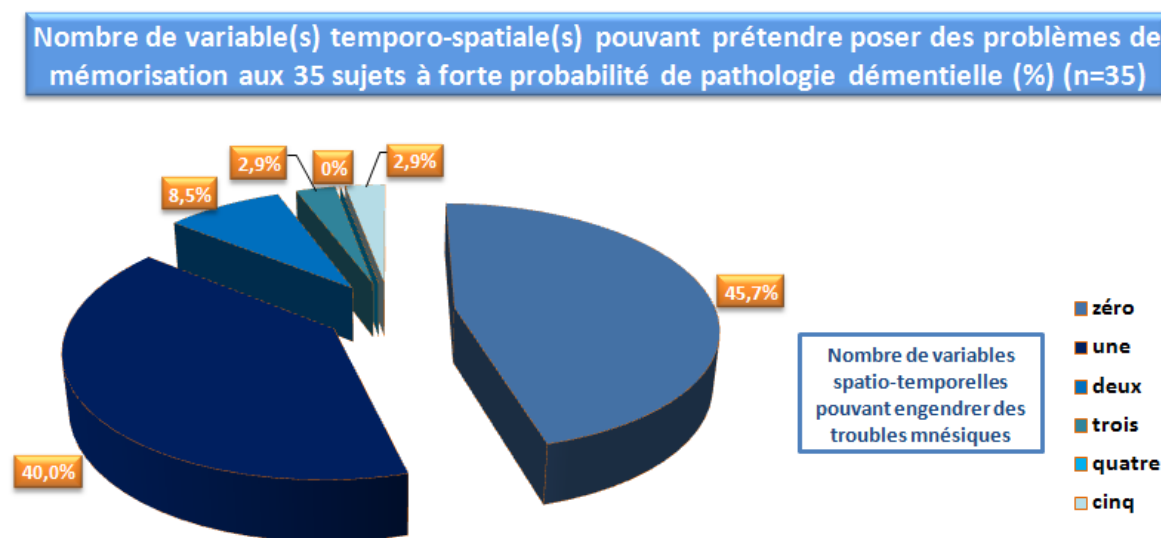


Figure 35: Diagramme illustrant, pour chacun des participants à fort risque de démence, le nombre d'éléments(s) spatio-temporel(s) déclaré comme susceptible d'engendrer des difficultés de mémorisation

A l'inverse, 3 patients ont avoué présenter des pertes de mémoire à propos de deux variables alors qu'ils avaient réussi leur épreuve de mémoire, deux d'entre eux avaient même validé les deux items. Tous les trois avaient d'ailleurs obtenu un score égal ou supérieur à 4 lors de l'épreuve d'orientation. Ces résultats pourraient s'expliquer par l'anxiété engendrée par la peur de cette pathologie.

- Les patients souffrant de troubles cognitifs, ayant un risque plus élevé de chuter que la population générale, nous avons pu étudier ce paramètre chez huit sujets. Deux étaient récemment tombés soit 25% dont l'un ne connaissait pas l'origine de sa chute. Ce pourcentage est plus important qu'au sein de la population générale. Si l'on prend maintenant en compte les quatre personnes (non traitées) qui ont accepté de réaliser le test évaluant les troubles de la marche et de l'équilibre, aucune n'ont réussi ce test. Ces 4 sujets étaient exposés à un important risque de chute. Le temps d'exécution du test était supérieur à 20 secondes pour trois d'entre eux et le score était égal à 1 pour le quatrième participant. Ces résultats confirment, à nouveau, que ces patients sont bien susceptibles d'être atteints de troubles cognitifs et qu'une association entre le risque de chute et la démence existe.

Ce test a été une première approche pour le dépistage d'éventuels troubles mnésiques, il a permis de juger des capacités de chacun à s'orienter dans le temps et l'espace et d'observer l'impact de différents facteurs sur ces capacités. Ces premières estimations ont pu être réévaluées grâce aux tests de mémoire. La fiabilité des informations obtenues grâce aux tests étant plus importante, cela nous a permis d'affirmer ou, à l'inverse réfuter ces premiers résultats.

▪ **Prise de médicaments**

« **Prenez-vous des traitements pour améliorer votre mémoire?**

Oui / Non/ J'aimerais bien mais cela représente un coût

Si oui, est-ce:

Des médicaments : Oui/Non

De la phytothérapie: Oui / Non

Des compléments alimentaires: Oui / Non

Vous souvenez-vous de leur(s) nom(s)? »

Une autre partie de ce questionnaire a été dédiée aux éventuels traitements consommés par les personnes pour améliorer leurs fonctions mnésiques. Nous avons ainsi cherché à savoir si les participants se traitaient afin d'affermir leurs fonctions mnésiques. Les trois réponses possibles étaient oui, non ou encore que la personne pouvait être intéressée mais que ce traitement avait un coût financier non négligeable. Ces traitements peuvent être classés dans trois catégories en fonction de leur différent statut. Les catégories, ainsi que les noms de ces produits, ont été renseignés pour tous les participants qui prenaient un traitement ayant une indication de ce type et qui se rappelaient de ces informations.

En effet, des médicaments, des compléments alimentaires, de la phytothérapie peuvent prétendre améliorer la mémoire. Dans le cas des médicaments, il est possible de distinguer les traitements médicamenteux de la MA et des autres types de démences qui sont tous des médicaments prescrits aux patients une fois le diagnostic posé et les médicaments utilisables, sans prescription, dans le traitement symptomatique des troubles cognitifs du sujet âgé lorsque le diagnostic de démence n'est pas nécessairement établi comme le Tanakan[®], composé de Ginkgo biloba, qui n'est pas utilisé chez les patients atteints de

démence confirmée. Dans le domaine de la phytothérapie, plusieurs plantes sont indiquées pour améliorer les fonctions cognitives. Parmi toutes ces plantes, le Ginkgo biloba, d'origine chinoise, est, de loin, la plus importante.

Concernant les compléments alimentaires, un nombre très important de produits ont été commercialisés, sur le marché, avec des compositions variées et une efficacité toujours plus ou moins controversée concernant certaines plantes (ginseng, sauge, vigne rouge, pervenche, thé vert). Les compléments, proposés aux patients des deux officines où a été mise en place cette étude, ont été détaillés dans le tableau ci-dessous.

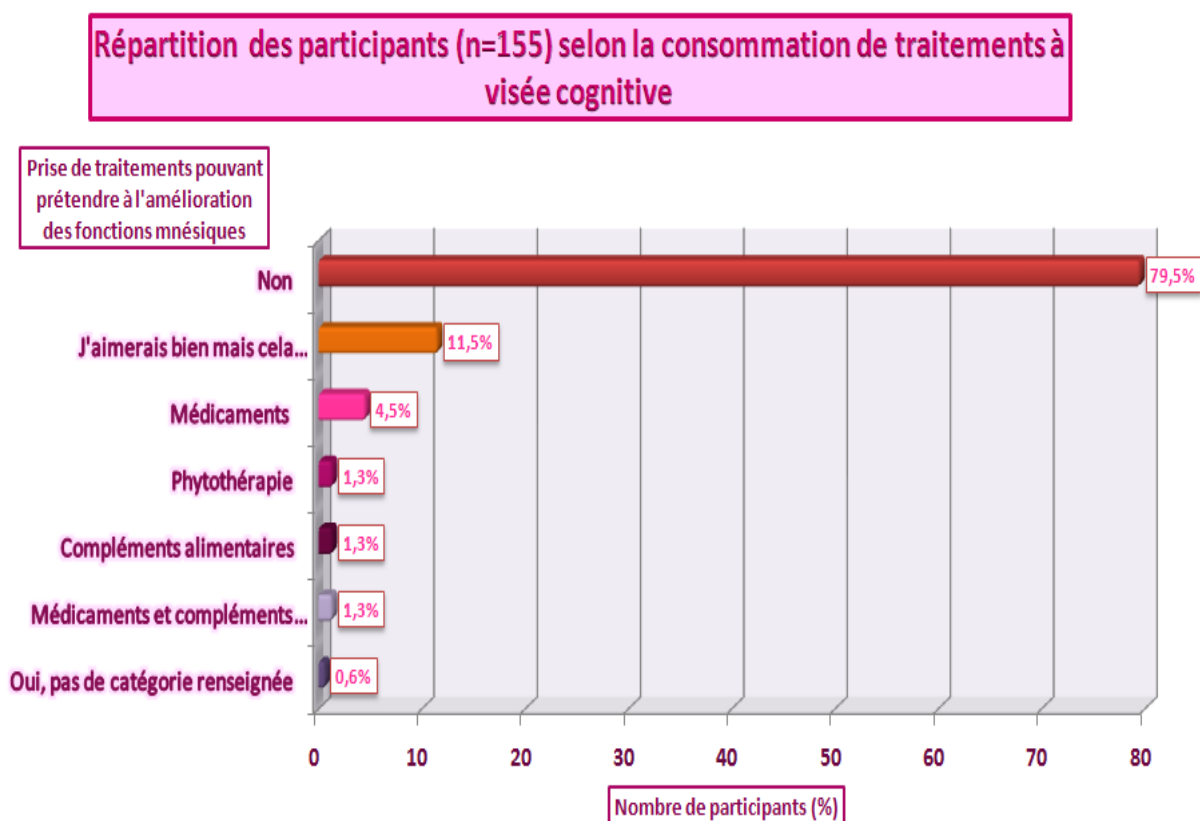


Figure 36: Représentation de la prise éventuelle de traitements à visée cognitive et le type de produits consommé par chacun des enquêtés

Seul un de ces huit individus prenait des traitements pour améliorer la mémoire. Celui-ci était traité par Tanakan®. Un autre de ces sujets prenait de la Miansérine, celle-ci pourrait prendre en charge les symptômes dépressifs et l'anxiété liés à la démence. Finalement,

seuls 12.5 % des patients qui semblaient souffrir de problèmes d'orientation spatio-temporelle recevaient des traitements à visée cognitive ce qui paraît très peu.

Seulement 12.5 % d'entre eux avaient des antécédents familiaux de pathologies neuro-dégénératives ce qui semble faible par rapport à la moyenne obtenue parmi tous les enquêtés. Aucun lien n'apparaît, ici, entre le facteur génétique et l'existence de troubles cognitifs. **A l'inverse, 37.5% ont déclaré avoir dans le passé ou encore actuellement consommé des médicaments dans le but de diminuer l'anxiété ou favoriser le sommeil pendant plus de six mois ce qui laisse présager une possible relation entre cette classe de médicaments et les troubles cognitifs.**

Seulement 14 participants ont affirmé consommer des traitements permettant d'améliorer les fonctions mnésiques, soit 9.0 % alors que 18 (11.5 %) sujets auraient ce souhait mais ne le feraient pas à cause du coût de ces produits. Au total, 79.5 % des personnes interrogées (123 personnes) disaient ne pas prendre de traitement, parmi eux, 17 ont aussi affirmé qu'ils aimeraient, si le coût n'était pas si important. Comme nos données le montrent, peu de patients prenaient des traitements pour stimuler leur mémoire alors que 24,0% des participants au test officinal avaient un score inférieur à la normale. Plusieurs hypothèses pourraient être évoquées pour mieux comprendre la raison de ce faible pourcentage : le prix de ces traitements, à la charge du patient, pourrait freiner certains d'entre eux ; encore trop peu connus, des participants sont susceptibles de ne pas être informés de l'existence de produits pouvant améliorer la mémoire. Une réponse d'un participant n'a pas été prise en compte, dans notre analyse, puisque celui-ci a affirmé prendre un traitement pour stimuler la mémoire alors que ce médicament était un antidépresseur : la Miansérine prescrite pour soulager les symptômes liés à la démence et non pas pour améliorer les fonctions mnésiques. Certains sujets pourraient aussi douter de la véritable efficacité de ces produits et de leurs rôles dans le domaine de la prévention. Les participants pourraient également ne pas se sentir concernés et intéressés par ce sujet.

Parmi les 14 individus qui étaient traités dans ce but, sept d'entre eux, soit 50.0 % prenaient des médicaments, deux (14.3 %) de la phytothérapie, deux (14.3 %) des compléments alimentaires et deux sujets (14.3 %) consommaient, à la fois, un médicament et un complément alimentaire. L'un d'entre eux n'avait, quant à lui, pas répondu à cette question. Ce nombre plus élevé de traitements médicamenteux s'expliquait par la présence de prescription médicale pour certains patients. Les sept médicaments répertoriés, dans

cette étude, sont le Tanakan[®], composé de 40 mg d'un extrait standardisé de Ginkgo biloba, le Ginkor Fort[®] qui contient 14 mg d'un extrait standardisé de Ginkgo biloba, 300 mg d'Heptaminol et 300 mg de Troxérutine, la spécialité Cervoxan[®] contenant 60 mg de Vinburnine. Une même patiente se traitait avec quatre spécialités médicamenteuses différentes : le ZYMAD[®] qui apporte 200 000 UI de Cholécalférol, la Spéciafoldine[®] contenant 5 mg d'acide folique, le Toco[®] composé de 500 mg d'alpha-tocophérol et la vitamine B12 dosée à 1000 µg. Néanmoins, il paraît important de préciser que seules les spécialités Tanakan[®] et Cervoxan[®] disposent d'une autorisation de mise sur le marché pour cette indication. Le Tanakan[®] est utilisé dans le traitement symptomatique des troubles cognitifs du sujet âgé, à l'exception des patients atteints de démence confirmée alors que le Cervoxan[®] a une indication dans le traitement d'appoint, à visée symptomatique, du déficit pathologique cognitif et neurosensoriel chronique du sujet âgé (à l'exclusion de la maladie d'Alzheimer et des autres démences). Le Ginkor Fort[®] est, pour sa part, comme les quatre vitamines, utilisé hors autorisation de mise sur le marché, par les patients, pour améliorer les fonctions cognitives. Celui-ci ayant une indication dans le traitement des symptômes en rapport avec une insuffisance veino-lymphatique et dans le traitement des signes fonctionnels liés à la crise hémorroïdaire. Ces vitamines, comme nous l'avons déjà détaillé dans nos travaux, semblent aussi jouer un rôle dans le fonctionnement cognitif même si elles ne possèdent pas d'indication à cette visée.

Dans le domaine de la phytothérapie, seul le Ginkgo Biloba a été référencé dans nos données par deux participants. Quant aux compléments alimentaires, seuls quatre sujets ont déclaré en consommer dans ce but. Deux d'entre eux avaient affirmé cette réponse sans indiquer de noms précis de spécialités alors qu'un participant était traité par AcerolC, un complément alimentaire à base de vitamine C d'origine naturelle et du magnésium tandis que le second consommait un complément alimentaire à base d'oméga 3.

Impact de la prise de traitements

L'impact de la prise de traitements à visée cognitive sur le score que les patients ont obtenu lors de l'épreuve de mémoire a été analysé. Sur l'ensemble des participants à ce travail, seulement 9,0 % consommaient des produits ayant cette indication alors que, si l'on ne considère que les sujets à haut risque de démence, 8.8 % en prenaient. Ce résultat semble donc être similaire voire inférieur à la moyenne générale de cette étude ce qui paraît

cohérent. 91,2 % de ces sujets ne prenaient pas de produit pour améliorer les fonctions mnésiques ce qui est supérieur de 0,2% à la moyenne générale et de 0,3% si l'on ne prend en considération que les sujets qui s'étaient prêtés au test de mémoire. En effet, les personnes à forte probabilité de démence, bien qu'elles devraient être plus demandeuses de ce genre de produits afin de ralentir l'évolution de leur pathologie, ne répondent plus aux indications des médicaments ayant pour but le traitement symptomatique des déficits cognitifs puisque, tous ces médicaments exclus de leur autorisation de mise sur le marché les patients atteints de démence. Ainsi, 4.5% de tous les enquêtés consommaient des médicaments pour améliorer leur mémoire alors que seulement 2.9 % des patients à risque élevé voir très élevé de démence étaient traités par ce biais ce qui illustre bien nos propos. Le graphique, ci-dessous, présente les pourcentages de sujets à risque important de déclin cognitif pathologique parmi l'ensemble des individus s'étant prêtés au test de mémoire selon la consommation de traitement à visée cognitive.

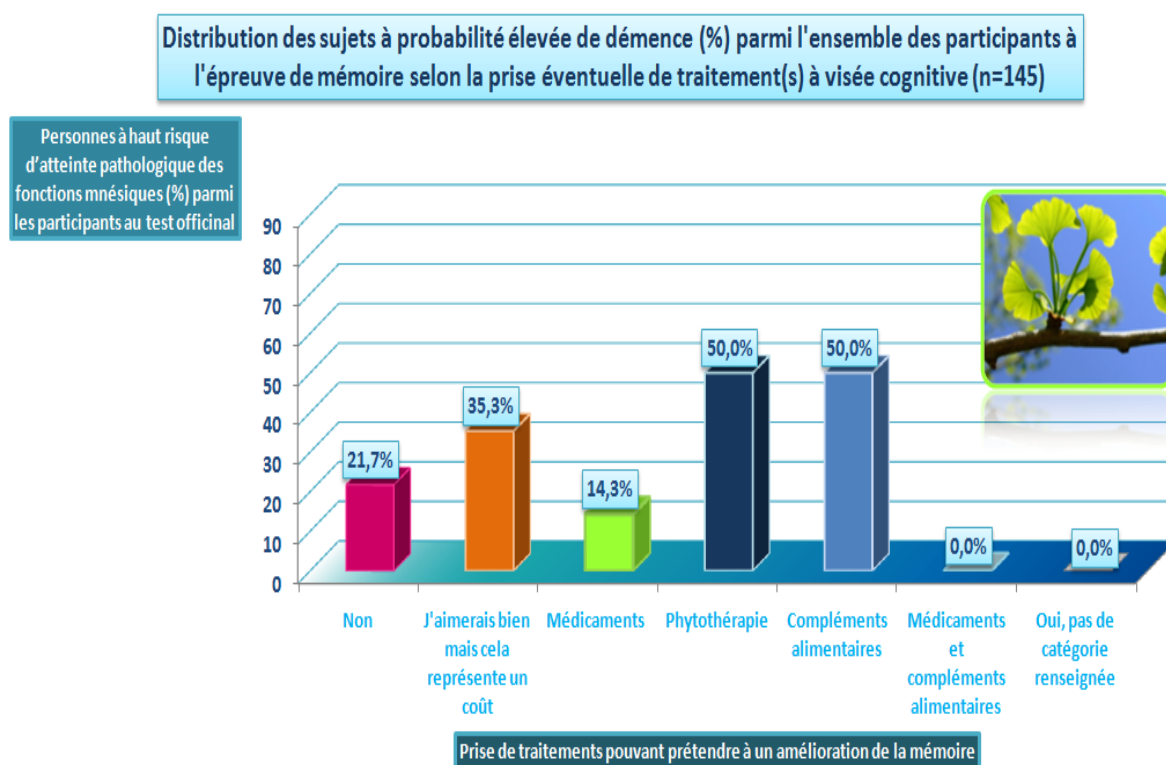


Figure 37: Répartition des personnes ayant une importante probabilité d'atteinte pathologique des fonctions mnésiques, parmi l'ensemble des participants au test de mémoire, en fonction de la consommation de produits à visée cognitive

Ces patients étaient, comme nous l'avons déjà constaté, plus âgés que la moyenne de tous les enquêtés, ils étaient donc susceptibles de moins connaître ces produits, qui avaient, pour la plupart, une indication récente dans ce domaine mais également de moins pouvoir se déplacer seul et donc de se rendre plus difficilement chez leur médecin et leur pharmacien qui auraient pu leur conseiller ce type de produits. De plus, lorsque la maladie était trop avancée, les sujets n'avaient plus toutes leurs capacités mentales et ne cherchaient même plus à se soigner. Parmi ces 34 sujets, 30 ne disposaient pas d'une profession qualifiée soit 88.2%, ce qui est susceptible d'expliquer aussi pourquoi 5 sujets sur ces 30 individus soit 16.7% aimeraient en consommer mais sont freinés par le coût de ces produits ne disposant peut être pas d'une retraite ou d'un salaire suffisant pour en acheter régulièrement. Ce chiffre n'était que de 12.1% dans la population générale de cette étude. Les individus qui présentaient un risque très important de démence étaient 2.9% à prendre des compléments alimentaires et 2.9% de la phytothérapie.

Par ailleurs, ces traitements, étant surtout consommés à un stade peu avancé de la maladie voir même en prévention, cette différence de 0.2% dans la consommation de produits à visée cognitive entre la population générale et celle n'ayant pas réussi l'épreuve de mémoire pourrait s'expliquer par l'action bénéfique de ceux-ci sur les patients. La prise de ces traitements pourrait ainsi prévenir ou retarder l'apparition et/ou l'avancée de la démence. Sur les 14 sujets consommant des produits pour améliorer les fonctions mnésiques, 13 ont accepté de réaliser l'épreuve de mémoire. 23.1 % d'entre eux présentaient un fort risque de démence alors que les sujets n'en consommant pas étaient 25.8 % ce qui semble bien prouver l'intérêt de ces produits. La probabilité de démence augmentait donc de 2.7 % lorsque les individus n'étaient pas traités. Néanmoins, à nouveau, trois facteurs de confusion essentiels sont à considérer : l'âge, la profession et la nutrition. Les sujets consommant ces produits, étaient plus jeunes : 78.6% avaient 75 ans ou moins soit près de 10.0 % de plus qu'au sein de la moyenne générale. Ils avaient aussi un niveau d'éducation supérieur étant donné que 35.7% semblaient disposer d'un baccalauréat soit 11.4 % de plus que tous les participants à cette étude et mangeaient de manière plus équilibrée, 85.7 % d'entre eux déclaraient se nourrir de manière équilibrée soit une hausse de 45% par rapport à la population générale de ce travail. Ces trois paramètres, étant vraisemblablement des facteurs protecteurs contre les troubles cognitifs, pourraient influencer ces résultats.

Ces traitements semblent donc apporter un effet protecteur contre la démence même si il est important de considérer l'ensemble des variables pouvant préserver des pathologies démentielles. De plus amples études sont donc nécessaires afin de confirmer ces données.

Les sujets qui consommaient des médicaments à cette visée étaient 85.7 % à être omis de toute démence alors que les participants consommant de la phytothérapie ou des compléments alimentaires dans ce but étaient respectivement 50% et 50% à ne pas sembler être touchés par une pathologie démentielle. Les individus qui se traitaient à la fois par des compléments alimentaires et des médicaments étaient 0% à présenter un haut risque de démence. Alors que l'action de la phytothérapie et des compléments alimentaires à cette intention pourraient être remises en doute dans cette étude, les médicaments semblent, pour leur part, avoir une bonne efficacité contre les troubles cognitifs ce qui paraît cohérent puisque ceux-ci, possédant une autorisation de mise sur le marché pour cette indication, ont prouvé leur efficacité lors des essais cliniques.

Une réponse n'a pas été prise en compte lors de cette interprétation, comme nous l'avons déjà énoncé, puisque le traitement évoqué par la patiente, pour améliorer les fonctions mnésiques, était un antidépresseur. Cette analyse n'englobait donc que 34 sujets et, pour cette patiente, tout nous laissait croire qu'elle ne consommait pas de traitement pour stimuler la mémoire et qu'elle souffrait véritablement d'une démence déjà dépistée par son médecin même si celui-ci ne lui avait pas forcément divulgué cette information concernant son état de santé.

▪ **Opinion sur l'intérêt des compléments alimentaires**

« Si vous étiez sûre de leur efficacité, seriez-vous intéressé(e) par des compléments alimentaires portant une allégation "stimulation des fonctions cognitives"? Oui / Non

Est-ce que vous souhaiteriez que votre pharmacien vous informe à ce sujet-là? Oui / Non »

Au sein de ce questionnaire, et en émettant l'hypothèse d'une efficacité certaine des compléments alimentaires portant l'allégation « stimulation des fonctions cognitives»,

chaque participant a pu émettre une opinion sur le fait d'être intéressé ou non par ce genre de produit et sur le souhait éventuel de recevoir davantage d'informations, de la part de son pharmacien, sur ce sujet. Grâce à ces données, nous avons pu juger du degré d'intérêt porté par chacun sur ces produits.

Présence d'un intérêt porté aux compléments alimentaires portant l'allégation "stimulation des fonctions cognitives" dans le cas d'une efficacité certaine

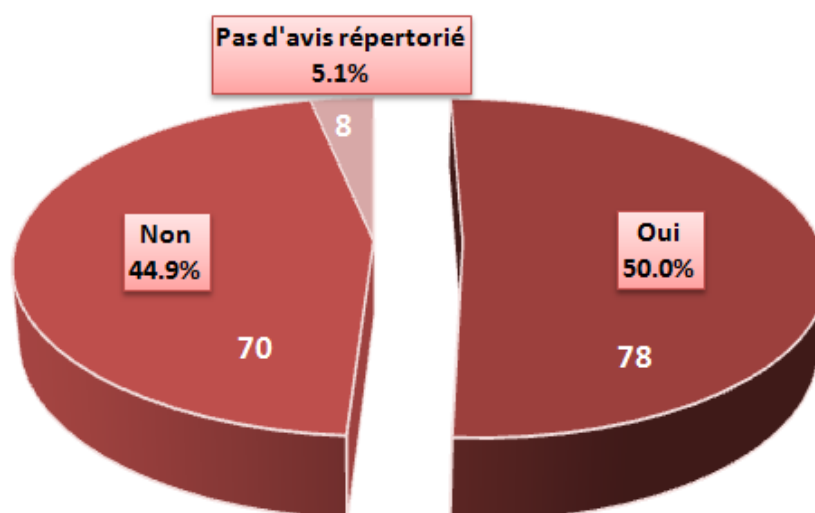


Figure 38: Opinion de chaque participant sur l'intérêt des compléments alimentaires ayant une allégation « stimulation des fonctions cognitives » en cas d'efficacité prouvée

Ce faible nombre de participants prenant des traitements pour stimuler la mémoire est, de manière surprenante, contrebalancé par les 78 sujets (50 %) qui seraient intéressés par des compléments alimentaires portant l'allégation « stimulation des fonctions cognitives » s'ils étaient sûrs de leur efficacité. Ce chiffre élevé a permis de montrer l'intérêt que pouvait porter une population générale, de milieu rural, au bon fonctionnement cognitif. La majorité des participants ont bien insisté, en remplissant ce questionnaire, sur l'importance du caractère certain de cette allégation comme il a été précisé dans la question. La plupart de ces 78 personnes paraissaient prêtes à déboursier la somme nécessaire si le complément alimentaire se révélait efficace. Son coût ne semblait donc pas être un frein lors de l'achat mais, à l'inverse, c'est surtout le doute de son efficacité qui semblait refréner les

participants. L'angoisse procurée par la crainte de perdre la mémoire serait aussi susceptible de pousser les personnes à consommer ce type de complément alimentaire, ce qui expliquerait aussi le nombre important de sujets intéressés. Le fait que la moyenne d'âge des participants soit relativement élevée pourrait aussi être une raison à ce résultat ; les sujets se sentant davantage concernés. Parmi ces 78 personnes, 59 souhaitaient que leur pharmacien les informe sur ce thème soit 75.6 % de ces sujets. 15 individus ont quand même émis ce souhait malgré qu'ils aient répondu ne pas être intéressés par ces produits. Au total, 47.4 % des participants voudraient bien que leur pharmacien les renseigne ce qui démontre, à nouveau, l'intérêt porté aux produits ayant cette allégation et surtout la méconnaissance de ces personnes sur ce sujet et le manque d'information. Cependant, un biais d'acquiescement reste toujours envisageable, l'attraction des sujets pour les réponses positives est connue depuis de nombreuses années en psychologie sociale. Par souci de politesse, de sympathie, par facilité, pour faire plaisir, ne pas contrarier et pour éviter d'avoir à se justifier d'une réponse négative, une tendance à l'acquiescement pourrait exister mais, là encore, l'anonymat du test reste un point fort pour contrecarrer ce biais. Cinq individus n'ont pas répondu à ces deux questions, 3 n'ont pas exprimé leur opinion lors de la première question alors que deux ne l'ont pas fait pour le second item pour trois raisons principales. Certains avaient un avis partagé et ont préféré s'abstenir de répondre alors que d'autres n'ont pas compris la question, ne sachant pas forcément ce que signifiait les « fonctions cognitives » et n'osant pas toujours demander de l'aide à leur pharmacien ce qui est un point négatif au sein de notre étude. D'autres encore préféraient éviter la question plutôt que de répondre négativement par souci de bienséance. Seuls 70 enquêtés (44.9 %) n'étaient finalement pas intéressés par des compléments alimentaires de ce type.

▪ **Antécédents de pathologies neurodégénératives et crainte des patients**

« **Avez-vous dans votre famille des antécédents familiaux de pathologies neurodégénératives?**

(Maladies touchant votre mémoire comme la maladie d'Alzheimer, ou une démence vasculaire...)

Oui / Non

Dans ce cas, craignez-vous d'être atteint d'une de ces pathologies ? Oui/Non

Si oui, à quel degré estimez-vous cette crainte si l'on considère une échelle de 0 (pas de crainte) à 3 (anxiété maximum) »

0	1	2	3
---	---	---	---

Comme nous l'avons vu auparavant, des facteurs génétiques, notamment le génotype de l'apolipoprotéine E, pourraient être des facteurs de risque, à part entière, de la MA qui est la pathologie la plus représentée parmi toutes les démences. Nous avons donc, également, cherché à connaître les possibles antécédents familiaux de pathologies neuro-dégénératives des sujets ainsi que la crainte personnellement ressentie vis-à-vis de ce type de pathologie, en cas d'antécédents familiaux. Une échelle graduée de 0 à 3 a été employée pour évaluer cette crainte. 0 représentait l'absence de crainte et 3 désignait le maximum d'appréhension possible. Nous avons procédé de cette façon afin d'écarter le biais potentiel lié à l'anxiété. En effet, une personne, avec ces antécédents familiaux, pouvait développer une anxiété importante face à ce type de pathologies alors que nous avons déjà énoncé le fait que le stress psychologique pouvait être, à terme, un facteur de risque de la démence.

Représentation graphique de la totalité des participants (n=156) en fonction de l'existence ou non d'antécédents familiaux de pathologies démentielles

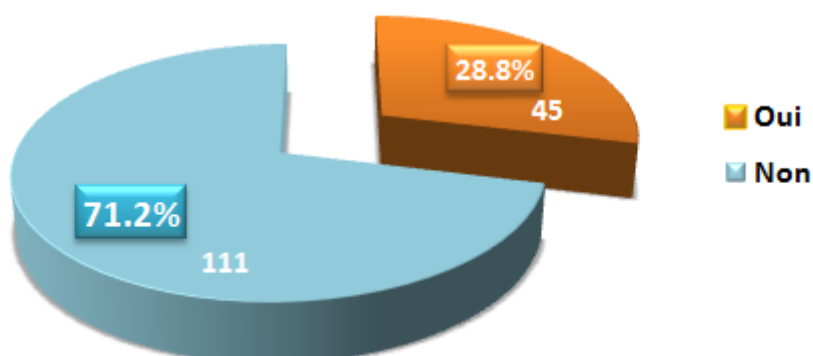


Figure 39: Représentation de l'existence ou non d'antécédents familiaux de démence chez les participants

28.8 % d'entre eux avaient ou ont eu, un ou des sujets, dans leur entourage familial, atteints de démence soit presque 3 patients sur 10. Sur ces 28.8%, 24 sujets soit 53.3 % craignaient d'être, un jour, touchés par une maladie de ce type.

Parmi ces 45 participants, sur cette échelle, 14 (31.1%) n'appréhendaient pas du tout, d'être touchés par une pathologie neuro-dégénérative, 16 (35.5%) étaient légèrement anxieux à cette idée, 12 (26.7%) étaient très effrayés et 3 (6.7%) ressentait une anxiété maximum à ce sujet.

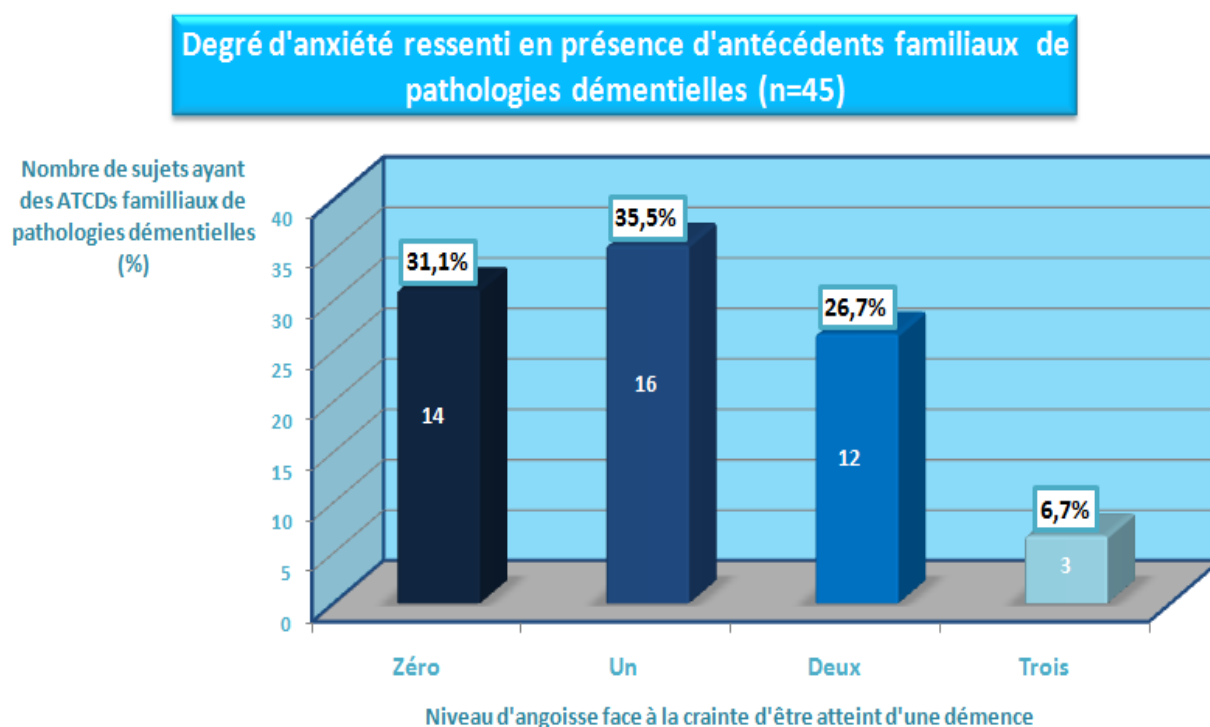


Figure 40: Illustration du niveau d'anxiété ressentie, devant l'hypothèse d'être, un jour, atteint de pathologies démentielles, pour chacun des 45 enquêtés ayant de tels antécédents familiaux

Au travers de ces données, nous visualisons bien le facteur anxiogène qui peut découler de l'existence de ces antécédents chez certains individus. Plus de la moitié des participants ayant de tels antécédents avaient peur d'être, un jour, à leur tour, touchés par une pathologie de ce type. Parmi eux, 66.7 % pensaient que l'alimentation pouvait participer à la prévention des troubles de la mémoire. 83.3 % mangeaient de manière équilibrée soit plus que la moyenne générale de tous les enquêtés qui était de 64.1 %. 62.5% étaient aussi intéressés par des compléments alimentaires à visée cognitive soit, là encore, plus que la

moyenne de tous les participants (50%). Ces différences constatées paraissent logiques de part l'appréhension procurée par cette histoire familiale de démence et le possible rôle de la nutrition dans le domaine préventif. 20.8 % de ces sujets prenaient des traitements pour stimuler la mémoire, soit plus du double, si l'on compare avec la population générale de cette étude ce qui, là encore, pourrait manifester la crainte de la démence mais aussi l'existence possible d'un éventuel facteur de risque génétique à l'origine de troubles cognitifs. Nous avons ainsi pu, par la suite, analyser à la fois l'impact des facteurs génétiques et de l'anxiété sur les fonctions cognitives des participants.

✚ Impact des antécédents familiaux de pathologies neuro-dégénératives

Si l'on se focalise uniquement sur les sujets à forte probabilité de démence et sur le rôle de la génétique ainsi que sur le facteur anxigène qui peut en découler, nous constatons que 20.9 % des sujets ayant des antécédents familiaux de pathologies affectant les fonctions mnésiques ont un risque élevé à très élevé de démence. Deux personnes, ayant pourtant des antécédents de pathologies neuro-dégénératives, ont été exclues de cette analyse, puisqu'ils n'avaient pas souhaité participer à l'épreuve de mémoire. Si l'on compare ce résultat, à celui obtenu au sein de l'ensemble des participants de cette étude, nous constatons que les sujets ayant ces antécédents ont un risque inférieur de 3.1 % d'être atteint d'une démence.

Répartition des personnes ayant des antécédents familiaux de pathologies démentielles (%) selon le risque éventuel d'être personnellement atteint par un déclin cognitif pathologique (n=43)

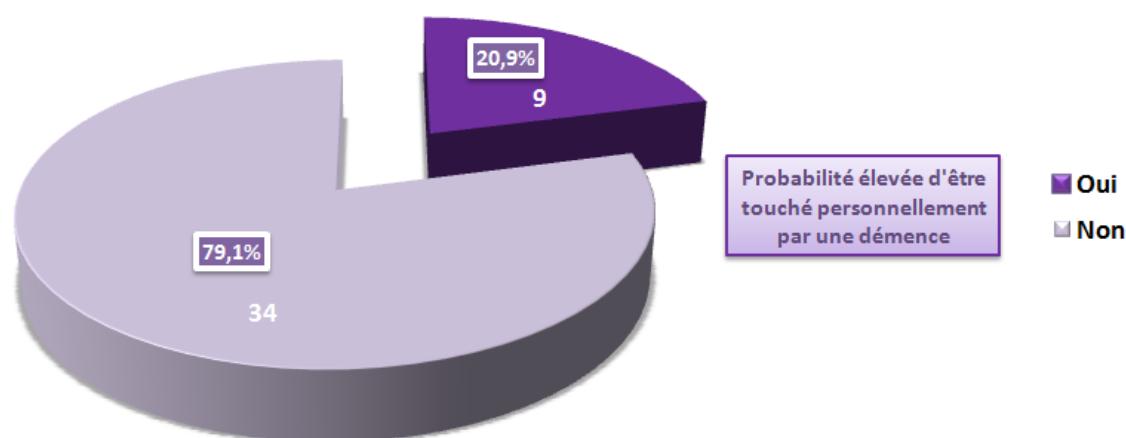


Figure 41: Diagramme présentant, pour chacun des sujets ayant des antécédents familiaux de pathologie démentielle et ayant participé à l'épreuve de mémoire, l'existence éventuelle d'un risque élevé de démence (%)

Dans ce travail, le facteur génétique ne paraît donc pas être un facteur de risque ce qui est en accord avec les données actuelles puisque nous savons que, pour la maladie d'Alzheimer, qui est la principale cause de démence, moins de 1% des malades souffrent d'une forme héréditaire ou « familiale ». C'est la forme sporadique de la maladie d'Alzheimer qui est la plus répandue et qui fait intervenir de multiples éléments touchant à la génétique, à l'environnement, au mode de vie... La plupart des cas apparaissent après l'âge de 60-65 ans à la différence des formes héréditaires où la principale caractéristique est l'âge de survenue des premiers symptômes qui est, pour la majorité des cas, inférieur à 60-65 ans voir même parfois avant 50 ans. Cependant, pour les autres formes, des prédispositions génétiques existent²⁸¹.

La génétique ne semble donc pas avoir d'impact sur la probabilité de démence dans notre étude, néanmoins, l'âge avancé de la majorité des participants pourrait être un biais à cette conclusion étant donné l'âge auquel apparaissent les formes héréditaires de la maladie d'Alzheimer. De plus, les participants ayant ces antécédents, pourraient avoir tendance à vouloir prévenir davantage cette maladie et pourraient chercher, au cours de leur vie, à se nourrir de manière plus équilibrée et à consommer des traitements pour stimuler leur mémoire, ce qui pourrait justifier cette différence entre la population générale de l'étude et ces personnes. Ainsi, nous avons pu constater que, parmi les 45 sujets, 73.3 %

mangeaient de façon équilibrée ce qui est nettement supérieur à la moyenne de l'ensemble des questionnaires qui était égale à 64.1 %. De même, 13.3 % d'entre eux étaient traités dans le but d'améliorer leurs fonctions cognitives soit, à nouveau, plus que le pourcentage prenant en considération la totalité des participants qui était de 9.0 %. Ces données viennent donc appuyer nos propos, les sujets ayant des antécédents de pathologies neuro-dégénératives, semblent faire plus attention à ces paramètres, peut-être par crainte de cette maladie dans un rôle préventif. Ces chiffres pourraient justifier le risque inférieur de démence présenté par ces personnes.

L'âge pourrait aussi influencer ces résultats même si il ne peut pas, à lui seul, être à l'origine de cette conclusion. En effet, bien que la répartition des sujets, ayant ces antécédents, en fonction de leur âge soit relativement similaire à celle de tous les participants à ce travail pour les personnes âgées de 75 ans et plus ; les individus de moins de 55 ans et de 55 à 65 ans sont, quant à eux, plus nombreux. Ils sont respectivement 20 % et 28.9 % à avoir ces antécédents alors qu'ils ne représentent que 16.7% et 23.1 % de l'ensemble des enquêtés. A l'inverse, parmi les personnes ayant une histoire familiale de démence, seulement 20% étaient âgés de 65 à 75 ans soit moins qu'au sein de la population générale (28.8 %). Le nombre plus important de sujets de moins de 65 ans serait donc aussi susceptible d'expliquer la diminution de la probabilité de démence dans cette catégorie de sujets. Quant à la profession, elle pourrait également justifier cette baisse puisque 29.6 % des patients avec une histoire familiale de ce type disposaient d'un baccalauréat ou d'un équivalent ce qui est supérieur de 5.3 % à la moyenne générale. Il en va de même pour les sujets exerçant un emploi imposant une stimulation cérébrale quotidienne qui étaient 25 % alors que parmi tous les enquêtés ce pourcentage n'était que de 19.8 %. Les personnes avec ces antécédents ne semblaient donc pas plus à risque de développer une pathologie démentielle que les autres mais le plus jeune âge de ces sujets, leur plus grande activité cérébrale, leur meilleure conduite alimentaire ainsi que la prise de traitements à visée cognitive sont des facteurs de confusion qui pourraient impacter ce résultat.

La crainte ressentie, par certains sujets, d'être eux-aussi touchés par cette pathologie était présente chez 53.3 % d'entre eux soit plus de la moitié et chez 55.5 % des sujets présentant, lors de l'épreuve de mémoire, une probabilité importante de démence et ayant ces antécédents. Sur ces 9 individus, 33.3 % n'avaient aucune crainte vis-à-vis de ce risque soit plus que la moyenne générale des sujets ayant ces antécédents (31.1 %), 22.3 % avaient une légère angoisse, 44.4 % présentaient une anxiété assez importante et aucun de

ces patients à fort risque de démence ne signalait une anxiété maximum. 44.4 % ressentait donc une angoisse élevée engendrée, par le fait, d'avoir ces antécédents familiaux ce qui est plus élevé que les 33.4 % obtenus auprès de l'ensemble des sujets présentant une histoire familiale de démence.

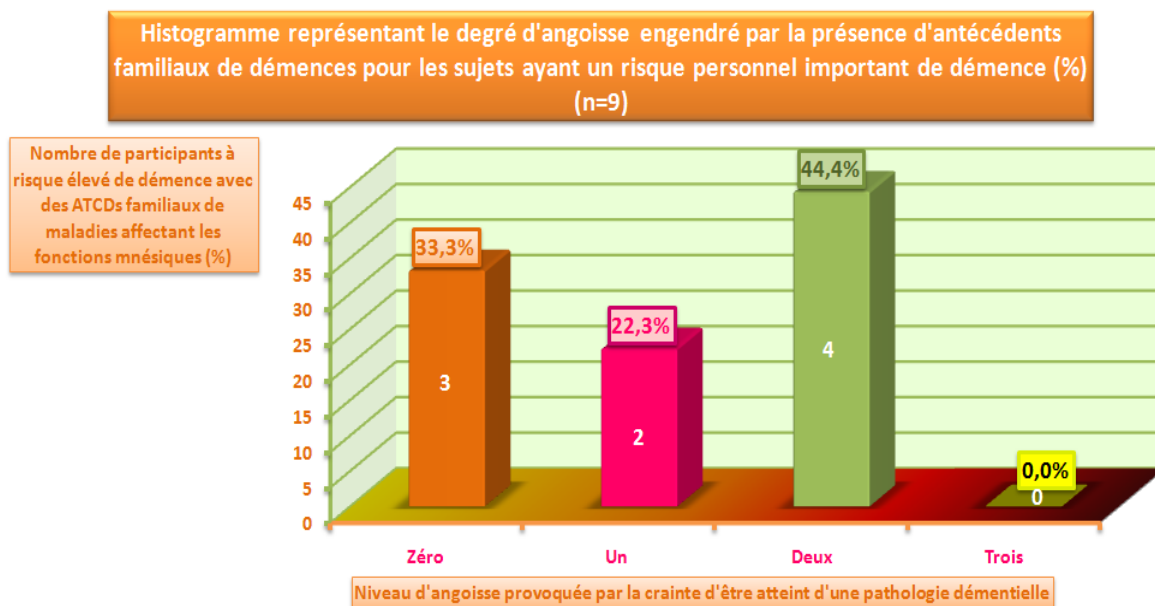


Figure 42: Représentation graphique du nombre de sujets présentant un risque personnel important de démence et possédant des antécédents familiaux de pathologie(s) neurodégénérative(s) (%) en fonction du niveau d'angoisse exprimé face à cette crainte

Ces données montrent qu'au sein de ce travail, les personnes les plus angoissées par ce facteur sont plus à risque de présenter une démence. Le stress psychologique engendré pourrait donc être un facteur de risque de déclin cognitif. Une seconde interprétation envisageable est le ressenti, pour certains patients, de troubles mnésiques, avant même le diagnostic de pathologie cognitive établi. Cette angoisse pourrait donc être plutôt liée aux propres symptômes du patient lors d'un début de démence, dont il pourrait se rendre compte, et non pas directement à ses antécédents familiaux.

▪ Consommation de médicaments hypnotiques et anxiolytiques

« Avez-vous dans le passé ou encore actuellement consommé des médicaments dans le but de diminuer votre anxiété ou favoriser votre sommeil pendant plus de 6 mois? Oui / Non »

La prise de médicaments à visée anxiolytique ou hypnotique pendant une durée supérieure à 6 mois a été considérée puisqu'une relation positive entre la prise de benzodiazépines et la survenue démence a déjà été observée dans plusieurs études.

Consommation actuelle ou passée de médicaments à visée anxiolytique ou hypnotique pendant une durée de plus de 6 mois parmi l'ensemble des participants (%) (n=156)

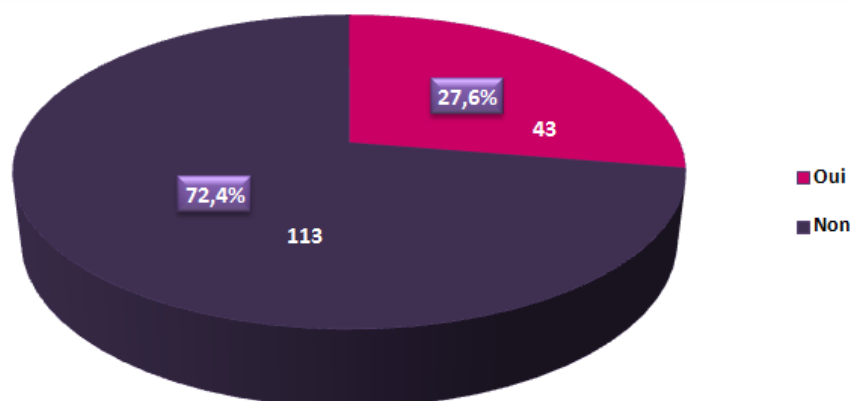


Figure 43: Diagramme reflétant, parmi les enquêtés, la consommation de médicaments à but anxiolytique ou hypnotique durant plus de 6 mois

Quarante-trois patients (27.6 %) ont déclaré en avoir déjà consommé durant plus de 6 mois soit plus d'un participant sur 4. Ce chiffre ne paraît pas surprenant, d'après l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, environ 11.5 millions de français ont consommé au moins une fois une benzodiazépine durant l'année 2012 en France et que les temps d'exposition à ces molécules sont parfois très supérieurs aux recommandations de l'autorisation de mise sur le marché avec une utilisation annuelle de 4 à 5 mois pour les molécules hypnotiques et anxiolytiques. De plus, il paraît important de garder à l'esprit qu'un nombre important de patients les utilise en continu pendant plusieurs années. Nous allons pouvoir, dans la suite de nos travaux, analyser l'influence de

cette consommation sur les résultats du test de mémoire chez les sujets ayant affirmé être traités pendant plus de six mois avec ces médicaments.

✚ Impact de la prise de médicaments à visée anxiolytique et/ou hypnotique durant plus de 6 mois

L'influence de la consommation, pendant une durée de plus de 6 mois, de médicaments à visée anxiolytique et/ou hypnotique sur le risque de démence a pu être analysée chez les patients à forte probabilité de pathologies démentielles. Sur ces 35 sujets, 15 avaient déjà pris ces médicaments pendant plus de 6 mois soit 42,9 %. Une nette augmentation de cette consommation, parmi ces patients, en comparaison de la moyenne réalisée auprès de l'ensemble des enquêtés, qui était égale à 27,6 %, est bien mise en évidence. Il en est de même si l'on considère uniquement les participants à l'épreuve de mémoire qui étaient 28,1% à consommer ce type de médicaments.

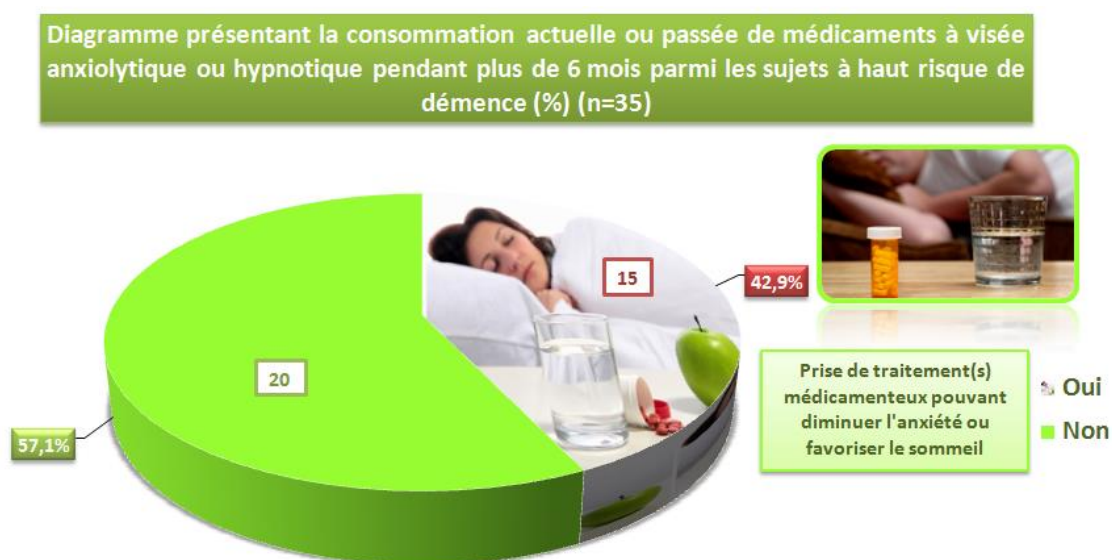


Figure 44: Consommation actuelle ou passée de médicaments permettant de diminuer l'anxiété ou pouvant favoriser le sommeil pendant une durée de plus de 6 mois parmi les participants à probabilité élevée de démence (%) (n=35)

Comme l'on déjà démontré de nombreuses publications, la consommation pendant plus de six mois de benzodiazépines qui est la famille de molécules, de loin, la plus représentée dans la classe des anxiolytiques et des hypnotiques pourrait être un important facteur de risque de déclin cognitif pathologique. Ces travaux mettent, à nouveau, en évidence cette

donnée. Si l'on considère la moyenne d'âge de ces 15 participants, 7 avaient plus de 75 ans soit 46.7 % ce qui est inférieur à la moyenne de tous les patients à fort risque de démence qui, pour leur part, étaient 57.1 % à avoir plus de 75 ans. 66.7 % d'entre eux exerçaient un travail manuel alors que, les sujets ayant une très forte probabilité de pathologie démentielle, et n'ayant jamais été traité durant plus de 6 mois par ces médicaments étaient, eux, 68.6 %. L'alimentation des patients consommateurs de benzodiazépines, à forte probabilité de démence, était pour 46.7 % équilibrée alors que seulement 40.0 % des 35 personnes susceptibles d'être atteintes par cette maladie se nourrissaient de cette façon.

Ces trois variables ne semblent pas influencer ces résultats. Néanmoins, bien qu'une association ait pu être mise en évidence entre cette consommation, supérieure ou égale à 6 mois, et le risque de déficits cognitifs pathologiques, deux questions restent toujours en suspens. La part de l'angoisse elle-même ou d'un manque de sommeil ou d'un sommeil fragmenté qui poussent les sujets, au cours de leur vie, à recourir à cette classe de molécules pourrait, nous l'avons déjà évoqué, jouer un rôle non négligeable dans l'apparition de déclin cognitif. Nous l'avons vu, plus le sommeil est fragmenté, plus le risque de déclin des fonctions cognitives augmente de manière significative. De même, le stress psychologique, à lui seul, est un facteur de risque important de démence.

▪ **Antécédents de chute(s) et Test de marche**

« **Etes-vous récemment tombé ?** Oui/ Non

Si oui, quelle était la cause de cette chute ? Inattention / Mes médicaments / J'ai des troubles de l'équilibre / Je ne sais pas

Etes-vous d'accord pour effectuer un test de marche ? Oui / Non

Si oui, merci d'effectuer l'exercice suivant

Up & Go test			
	Fait : 1	Ne fait pas : 0	Non réalisable
Inviter la personne à :	↓	↓	↓
• Se lever d'un fauteuil avec accoudoirs :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Traverser la pièce - distance de 3 mètres :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Faire demi-tour :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Revenir s'asseoir :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Temps nécessaire : _____ secondes.			
• Score : _____ / 4			
Interprétation : risque de chute si score \leq 1 et temps de réalisation > 20 secondes. On note également les lenteurs d'exécution, les hésitations, une marche trébuchante.			
Commentaires : _____ _____			

Figure 45: Up & Go test

Un exercice a également été intégré dans ce questionnaire évaluant, cette fois, le risque de chute. Cette évaluation permet donc également, par ce biais, de repérer les personnes qui potentiellement sont plus à risque d'être atteint d'une démence. En effet, les affections neurologiques, dont font parties les démences, sont un important facteur de risque de chute. Le fait d'être susceptible aux chutes ou d'avoir récemment chuté peut aussi être la conséquence d'une démence. A elles-seules, toutes les catégories de démences de la personne âgée augmentent le risque de chutes qui sont, de manière courante, répétées et peuvent être vraisemblablement graves.

L'importance des relations entre chutes et démences, suggérée par le Dr Ferry et relayée par la littérature, nous a incité à intégrer, au sein de ce questionnaire, un test permettant d'évaluer la marche et l'équilibre des sujets ainsi que des questions concernant les chutes qui auraient pu survenir, dans un passé proche, pour le patient. De ce fait, chaque participant a pu renseigner l'examineur sur l'existence ou non de chute(s) dans les dernières semaines et également, en cas de réponse positive, sur l'origine de celle(s)-ci.

Le patient a pu entourer la cause potentielle parmi les choix proposés qui comprenaient l'inattention, les médicaments, les troubles de l'équilibre ou encore un item conçu pour les personnes qui ne connaissaient pas cette origine présumée. Ensuite, le test a été proposé. Il consiste à mesurer les transferts assis/ debout, les changements de direction du patient ainsi que la marche sur une distance de trois mètres. Ce test est nommé « Get up and go » ou encore « Timed up and go ». Le but, dans notre étude, était d'analyser la relation entre le

risque de chute et la démence lorsque les personnes acceptaient d'effectuer à la fois ce test de marche ainsi que l'épreuve de mémoire mais aussi surtout de confirmer ou à l'inverse de remettre en doute les résultats obtenues lors de la réalisation du test de mémoire. En effet, si l'examen du CODEX et/ou l'épreuve d'orientation étaient anormaux et si la réalisation du test « Get up and go » concluait à un risque de chute, cet élément venait affirmer, davantage encore, la probabilité élevée pour le sujet d'être atteint d'une démence. Cette épreuve de locomotion et d'équilibre a été validée par comparaison des résultats avec ceux d'une étude posturographique de l'équilibre statique sur plateforme dynamométrique. Lors de ce test, la personne était chaussée comme à son habitude et devait utiliser l'accessoire de marche qu'elle utilisait quotidiennement pour se déplacer à l'intérieur de son domicile. Le participant devait s'asseoir confortablement sur un siège avec accoudoirs, le dos appuyé contre le dossier, les bras étant posés sur les appuis bras et l'accessoire d'aide à la marche, si nécessaire, était à portée de main. Le siège devait être placé à trois mètres d'un mur. Le participant devait alors se lever et traverser la pièce sur une distance de trois mètres. Ensuite, la personne était invitée à faire demi-tour et à revenir s'asseoir sur sa chaise. Chacune de ces quatre étapes étaient notées. Pour chaque individu ayant accepté d'effectuer ce test, le pharmacien ou une tierce personne était chargé, au mieux, de faire une démonstration à la personne ou au minimum d'expliquer de manière claire le déroulement de l'épreuve. Cette tâche a été chronométrée par l'examineur. Le temps commençait à être décompté lorsque le sujet avait décollé son dos de la chaise et s'arrêtait lorsque celui-ci s'appuyait à nouveau contre le dossier.

Ce test sous forme de grille d'évaluation a été intégré dans le questionnaire afin d'établir un score et apprécier la normalité ou non de cette épreuve. Lorsqu'une tâche était correctement effectuée la case « fait » était cochée et le sujet obtenait un point et à l'inverse aucun point n'était acquis lorsque l'étape n'avait pas été effectuée. Dans le cas où la tâche n'était pas réalisable à cause de l'état de santé de la personne ou pour tout autre raison la case « non réalisable » a été cochée et cette question n'a alors pas été prise en compte dans le score final. Après avoir additionné les scores de chaque étape, une interprétation rapide du résultat obtenu pouvait être faite. Lorsque le score était égal ou inférieur à 1, le sujet était exposé à un important risque de chute. A l'opposé un score strictement supérieur à 1 ne laissait pas présager pour la personne un risque de chute trop élevé. Néanmoins, d'autres paramètres ont été pris en compte dans l'interprétation de ces résultats. Le plus important était bien sûr le facteur temps. Un temps de réalisation

supérieur à 20 secondes permettait à lui-seul, même si le score obtenu était supérieur à un, de qualifier la personne comme un sujet très à risque de chute. De plus, la manière dont a été effectuée chacune des étapes était importante à relever. L'examineur avait pour rôle de noter dans la partie « commentaires » située dans le bas de la grille, toutes remarques particulières a trait à ce qu'il a pu observer durant l'épreuve en particulier les lenteurs d'exécution, les hésitations, une marche vacillante ou ébrieuse, une tendance à trébucher, une instabilité. Ces éléments, pourvoyeurs de chute, ont été pris en compte dans l'interprétation des résultats même si le score était supérieur à un. Lorsque ce risque semblait important pour le pharmacien, les médicaments consommés par le patient ont pu être analysés si celui-ci le souhaitait. Une prise de tension artérielle était aussi proposée et dans le cas où le risque semblait trop important le médecin pouvait être contacté.

Les chutes étant fréquentes chez les patients souffrant de démence, la connaissance de cette information nous a apporté un indice supplémentaire dans le dépistage d'éventuels troubles cognitifs. 28 participants (17.9 %) ont affirmé avoir chuté récemment. Ces chutes étaient liées pour 11 patients à des troubles de l'équilibre (39.3 %), pour 13 sujets à de l'inattention (46.4%) alors que 4 patients ne connaissaient pas la cause de leur chute (14.3%). D'après les patients, aucune de celles-ci n'était en rapport avec des médicaments. Néanmoins, sauf dans le cas où la chute a été suivie d'une consultation médicale ou d'une hospitalisation, les participants ne peuvent souvent pas, d'eux même, imputer cet accident à leur traitement.

Graphique modélisant pour chaque participant l'existence éventuelle de chute(s) récente(s) ainsi que leur(s) origine(s)

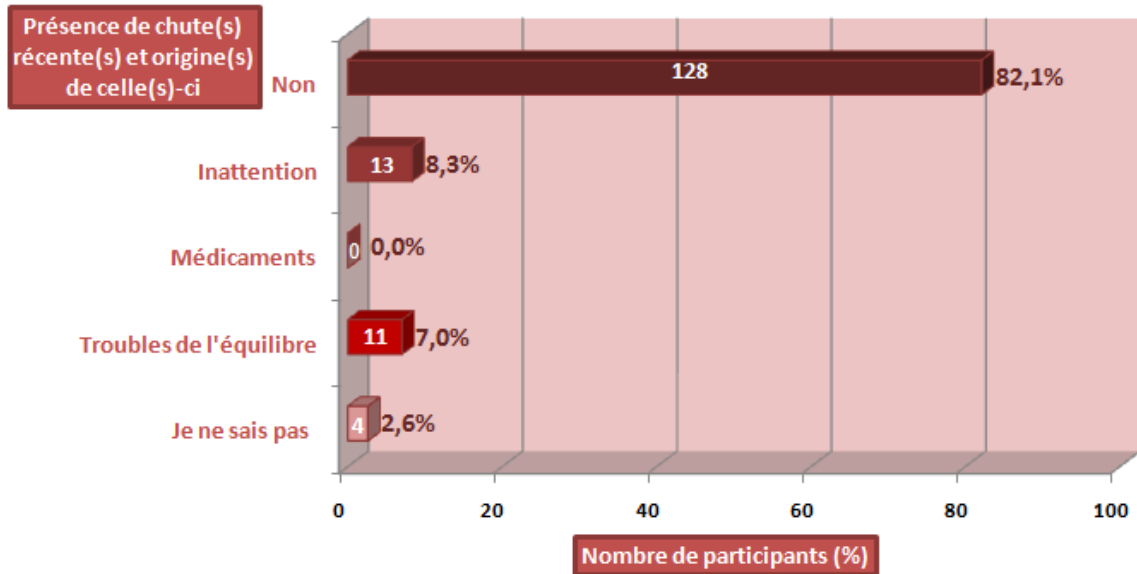


Figure 46: Représentation graphique des réponses de l'ensemble des participants à la question évoquant l'existence possible de chute(s) récente(s) ainsi que leur(s) cause(s)

Parmi les 4 personnes qui ne connaissaient pas l'origine de la chute, la prise de médicaments pourrait être en cause mais aussi des troubles cognitifs puisque ceux-ci peuvent être à l'origine d'une atteinte de la marche et de l'équilibre. De même, l'origine des troubles de l'équilibre des 11 individus pourrait être une atteinte des fonctions cognitives. Nous avons aussi étudié la relation entre les chutes, notamment celles causées par des troubles de l'équilibre ou sans origine définie, et les résultats aux tests étant donné que les de nombreux paramètres en lien avec la démence peuvent participer au risque de chute. 25 personnes (89.3 %) ayant chuté avaient plus de 65 ans. L'âge est aussi susceptible de justifier ce nombre important de patients.

Le test « Get up and go » ou « Timed up and go » a été réalisé par 79 participants (50.6 %) qui ont accepté de se prêter à cette évaluation soit plus d'un enquêté sur deux. 67.9% des personnes, ayant chuté récemment, se sont prêtées à ce test ce qui pourrait se justifier par le besoin d'évaluer leurs capacités, pour se rassurer et se prouver qu'elles sont encore aptes à réussir ce type d'épreuve ou encore par l'intérêt porté à ce thème étant donné qu'elles sont plus directement concernées. 57 individus (72.1 %) ayant effectué ce test ont obtenu un score strictement supérieur à 1, en moins de 20 secondes, ce qui a montré un risque de chute très faible. 53 d'entre eux ont réussi à effectuer les quatre éléments demandés, deux

ne sont pas parvenus à accomplir un demi-tour, cette étape n'était pas réalisable pour un patient alors qu'un enquêté n'est pas arrivé à parcourir une distance de trois mètres même si le temps était respecté (moins de 20 secondes). De façon logique, pour les personnes ayant déclaré être tombé, ce pourcentage était inférieur (52.6 %) à la population générale de l'étude puisque les risques de rechuter sont multipliés par 20 après une première chute. Cette catégorie de participants est donc exposée à un important risque même si les résultats du test « Get up and go » étaient bons.

Malgré le fait qu'un peu moins de trois quarts des sujets ne semblaient pas présenter de risque important de chute; si l'on considère les commentaires laissés à l'appréciation de l'examineur, **deux patients avaient une marche trébuchante, un souffrait de troubles de l'équilibre, trois présentaient des hésitations et deux avaient des lenteurs d'exécution. Ces patients étaient donc, à risque élevé de tomber.**

Seul un participant (1.3 %) a obtenu un score ≤ 1 , il n'a réussi qu'à se lever d'un fauteuil avec accoudoirs, alors que 21 sujets (26.6 %) ont mis 20 secondes ou plus à accomplir ce test de marche. Quatre individus ont eu besoin de 40 à 60 secondes pour accomplir l'épreuve, une personne a même mis plus d'une minute. Tous ces patients présentaient donc un très grand risque de chute.

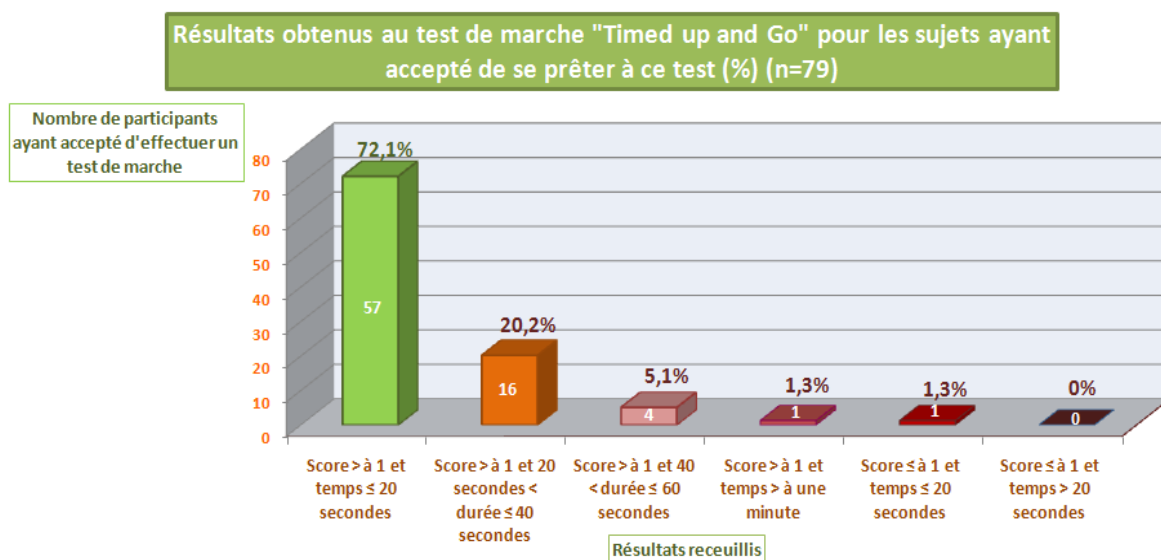


Figure 47: Histogramme modélisant le score et le temps réalisés au test « Get up and go » ou « Timed up and go », évaluant la locomotion et l'équilibre, parmi 79 participants

Au total, 22 sujets (27.9 %) ont obtenu un score ≤ 1 ou ont eu besoin de plus de 20 secondes pour effectuer le test. Ici encore l'âge a un rôle prépondérant. 59.1 % de ces

personnes avaient plus de 75ans. Toutes ces données vont pouvoir être analysées au vu des résultats du test de mémoire afin d'évaluer le lien entre le risque de chute et les troubles cognitifs.

Impact des chutes et déclin cognitif

Chez les personnes à risque élevé voir très élevé de troubles cognitifs sévères, 28.6 % (10 personnes) ont chuté récemment. Ce pourcentage est plus élevé (+ 10.7 %) par rapport à l'ensemble des participants de cette étude (18%). Parmi les causes : des troubles de l'équilibre étaient responsables de 60 % de ces chutes soit, là encore, beaucoup plus que parmi l'ensemble des enquêtés (39.3%), 30.0 % étaient vraisemblablement dues à de l'inattention, soit moins que la moyenne générale de tous les participants étant tombés (46.4 %) et seulement 10.0 % étaient d'origine inconnue.

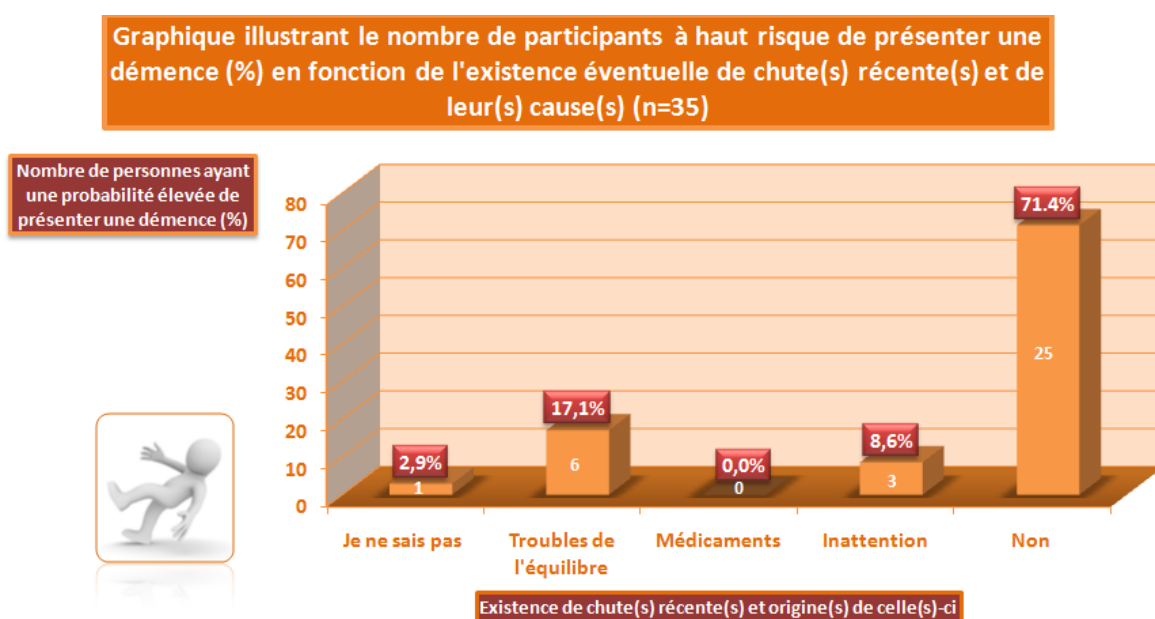


Figure 48: Histogramme représentant, pour chacun des individus à fort risque de démence, l'existence éventuelle de chute(s) récente(s) ainsi que leur(s) cause(s)

Nos résultats sont donc en accord avec les diverses études montrant un lien entre les chutes et le risque de pathologies démentielles. Ce travail, à l'officine, vérifie bien cette donnée. Les chutes sont fréquemment identifiées à tous les stades de la démence et sont causées à la fois par des troubles de la marche, de la statique et de l'équilibre, notamment dans la maladie d'Alzheimer, et dans une moindre mesure, par des troubles de l'attention, de la

perception visuelle, de la coordination. Ce pourcentage plus élevé de chutes dues à des troubles de l'équilibre semble donc bien être en accord avec l'éventuelle pathologie dont ces patients sont susceptibles de souffrir. Parmi les volontaires, 17 sujets à forte probabilité de pathologies démentielles ont accepté de réaliser un test de marche, ce qui correspond à 48.6 % et ce qui est moins élevé qu'au sein de la population générale de l'étude où 50.6 % avaient accepté, possiblement par crainte du résultat ou par peur de chuter. Cinq d'entre eux ont obtenu un score de 4 sur 4 en moins de 20 secondes soit 29.4 % alors que trois avaient pourtant chuté récemment à cause de troubles de l'équilibre. Ainsi, malgré leur chute récente, pour 60.0 % d'entre eux, ce test, n'a pas permis de mettre en évidence des difficultés de locomotion ou d'équilibre même si sa sensibilité et sa spécificité était de 87%. Néanmoins les troubles de l'équilibre déclarés par ces personnes n'avaient pas forcément été diagnostiqués par un médecin et étaient laissés, de ce fait, à l'appréciation même du patient, ce qui pourrait remettre en cause l'origine de la chute. De plus, l'un de ces cinq sujets, bien qu'il ne soit pas tombé récemment, présentait des lenteurs dans l'exécution des mouvements, qui pourraient être associées à la forte probabilité de démence qui avait pu être dépistée. Trois autres participants (17.7 %) avaient, eux, obtenu un score de 3 sur 4 toujours en moins de 20 secondes à cause du demi-tour qui était non réalisable ou non fait. L'un d'entre eux avait, en plus, un pas hésitant, une marche trébuchante et était tombé récemment. Tous les sujets ayant réussi, en moins de 20 secondes, à obtenir un score supérieur à 1, représentaient 47.1 % ; bien que le dernier individu que nous venons d'évoquer soit quand même jugé comme à risque de chute. Ce pourcentage de 47,1 % s'est révélé inférieur de 25,0 % en comparaison de celui de l'ensemble des enquêtés participant à ce test. Un individu (5.8 %) n'était pas parvenu à une note >1, même si il avait mis moins de 20 secondes pour effectuer cette épreuve et 8 (47.1 %) comptaient plus de 20 secondes pour réaliser ce test dont 3 avaient besoin de 40 à 60 secondes. Sur ces 9 sujets, 4 étaient tombés récemment et l'un d'eux avait en plus des hésitations, des déséquilibres et une lenteur à la marche ce qui confirme bien leurs résultats. Au total, 52.9 % des patients à risque élevé ou très élevé de démence n'étaient pas parvenus à réussir ce test soit 25.0 % de plus que tous les sujets ayant participé à cette épreuve.

Réultats du test de marche "Timed up and Go" pour les participants ayant une probabilité importante de démence et ayant accepté de réaliser ce test (%) (n=17)

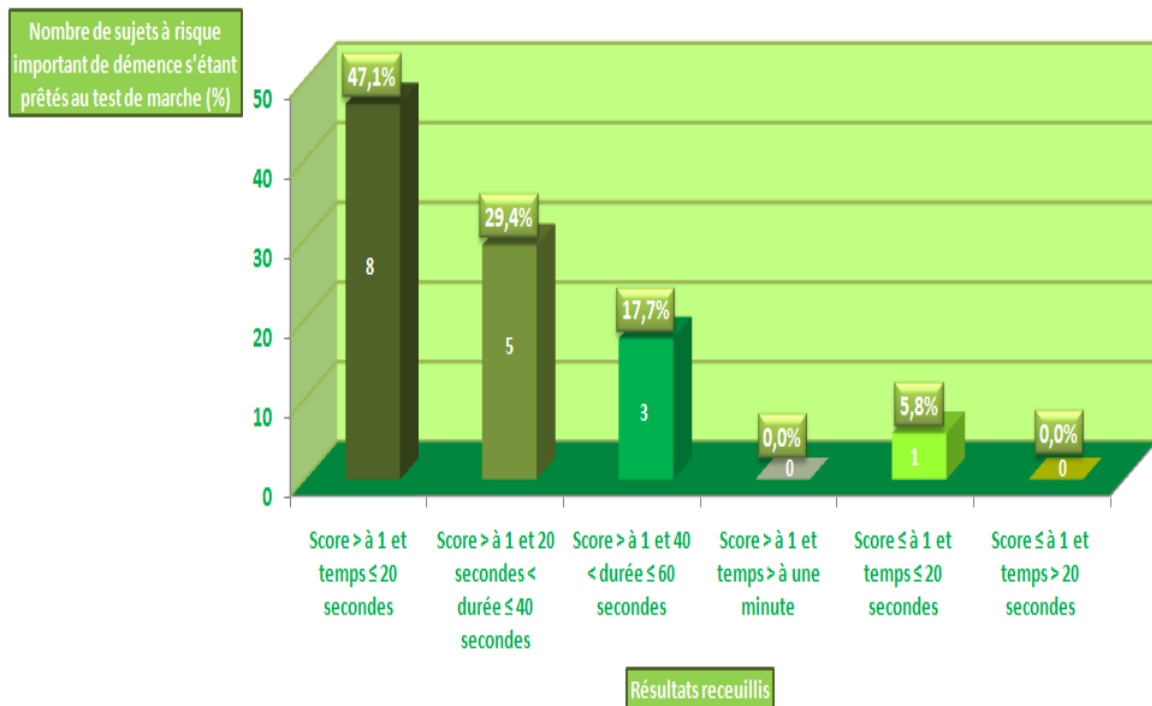


Figure 49: Représentation graphique du nombre d'enquêtés à risque élevé à très élevé de démence et ayant effectué le test de marche proposé selon les résultats obtenus lors de la réalisation de celui-ci

En se focalisant sur l'âge des sujets fortement susceptibles d'être atteints par une pathologie affectant la mémoire, la totalité d'entre eux, qui avaient subi une chute récemment, avaient plus de 65 ans alors que ce pourcentage n'était que de 89.3 % si l'on considérait l'ensemble des sujets et 60.0% étaient même âgés de plus de 75 ans. Cette information montre bien que l'âge pourrait être un facteur confondant. Cependant, cette donnée est contrebalancée par le fait que 5 des 9 enquêtés qui avaient échoué à l'épreuve de marche et qui étaient sensiblement à fort risque de démence étaient âgés de plus de 75 ans ce qui représente un pourcentage de 55,6 %. Ce chiffre était inférieur au pourcentage obtenu précédemment par l'ensemble des sujets n'ayant pas réussi ce test qui était de 59,1 % soit une diminution de 3,5% pour les personnes à risque de démence. Parmi les 22 sujets qui ne sont pas parvenus à valider cette épreuve de marche, 50 % faisaient un travail manuel et 27.3 % de ceux-ci présentaient un risque important de pathologie démentielle ce qui suggère que le risque de démence soit augmenté chez les patients à risque de chute malgré qu'aucun lien ne soit retrouvé, ici, entre les professions manuelles et ce risque. De

plus 40.9 % d'entre eux mangeaient de manière équilibrée, soit moins que la population générale de cette étude, et seulement 4,5 % avaient une probabilité élevée d'être touchés par une démence, ce qui suggère que l'alimentation pourrait être un facteur protecteur. Le facteur nutritionnel et la profession des participants pouvaient donc impacter ces résultats même s'il reste hautement probable que les chutes notamment celles causées par des troubles de l'équilibre soient liées au risque de démence. Toutes ces conclusions sont en accord avec les données issues de la littérature scientifique.

Conclusion sur le test : Ce test a permis de démontrer que parmi les 146 patients ayant accepté de remplir ce questionnaire et de participer à l'épreuve de mémoire, 24.0 % (n=35) ont été dépistés et pourraient présenter un risque élevé à très élevé de démence. Cette étude nous a éclairé sur le fait que, des patients étant fortement susceptibles d'être touchés par une démence, n'avaient jamais été dépistés dans ce but et n'étaient, de ce fait, pas traités pour cette indication alors que, nous l'avons vu, certains médicaments, à un stade encore peu avancé de la maladie ont montré une efficacité dans l'amélioration symptomatique des troubles cognitifs. **Le test montre qu'un grand nombre de personnes, atteintes de pathologies démentielles, ne seraient pas diagnostiquées en France, augmentant considérablement la prévalence de celles-ci au sein de la population.** Ce chiffre important met bien en évidence un manque réel de dépistage; les médecins traitants ne proposant, que de manière sporadique, ces tests de dépistage à leurs patients notamment à cause d'un manque de temps de plus en plus marqué. Ainsi, en étant le professionnel de santé voyant le plus régulièrement ses patients et pouvant donc passer davantage de temps avec ceux-ci, le pharmacien, de part sa place privilégiée, pourrait dépister rapidement un risque d'atteinte pathologique des fonctions mnésiques et orienter au mieux le patient dans le système de soin notamment vers son médecin traitant qui l'adressera, ensuite, vers une consultation mémoire en milieu spécialisé si il le juge nécessaire. Cette consultation médicale qui constitue un premier niveau du dispositif de diagnostic et de prise en charge de la démence pourra, à terme, permettre de poser un diagnostic précis et prendre en charge de manière optimale le patient et son entourage.

Le pharmacien est susceptible de cibler une part beaucoup plus importante de patients du fait de sa proximité, de sa relation de confiance tissée avec sa patientèle et de la moins grande appréhension des patients, par rapport à une consultation spécialisée, demandant

une démarche de leur part. Parmi les 35 sujets à risque élevé de démence, nous avons pu mettre en évidence un risque croissant en fonction de l'âge. Ce risque passant de 4,2% dans la catégorie des [50-55 ans] à 77,8% pour les plus de 85 ans. **Les facteurs de risque de démence sont donc ici, l'âge avancé, facteur principal du déclin cognitif, un bas niveau d'éducation ainsi qu'une faible activité cérébrale, une alimentation non équilibrée ainsi que la prise de médicaments à visée anxiolytique ou hypnotique durant plus de 6 mois et l'existence d'antécédents récents de chute.** Ce travail nous a donc permis de montrer, à petite échelle, au sein d'une population rurale, l'impact de ces différents facteurs sur la probabilité de démence. A l'inverse, aucun lien n'a pu être identifié entre le risque de pathologie démentielle et le sexe féminin ainsi qu'avec une histoire familiale de pathologies neuro-dégénératives. Des travaux supplémentaires semblent nécessaires pour approfondir ces données. Les médicaments, à visée cognitive, ont fait leur preuve dans cette étude alors que l'effet protecteur des compléments alimentaires et de la phytothérapie n'a pas pu être prouvé. Afin de synthétiser, au mieux, toutes ces informations, deux tableaux récapitulatifs, résument nos propos (Tableau.16 et 17).

Tableau 16: Facteurs de risque de démence Etude officinale vs littérature

Facteurs de risque de démence	Résultats Publications Scientifiques	Références principales	Etude Officinale
<u>Age</u>	+	<ul style="list-style-type: none"> - Dartigues JF, Helmer C, Letenneur L et al. Paquid 2012: illustration and overview. Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil. 2012 - Groupe d'étude PAQUID – Unité INSERM 330. Etude PAQUID : bilan à 10 ans 2000 - Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L et al. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. Neurology 2000 - Fratiglioni L, Launer LJ, et al. Incidence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. Neurology. 2000 - Launer L.J., Andersen K., et al. Rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease. Results from EURODEM pooled analyses. Neurology (1999). 	+
<u>Sexe féminin</u>	- + +	<ul style="list-style-type: none"> Barrett-Connor E, K.-S. D. Gender differences in cognitive function with age: the Rancho Bernardo study. Journal of the American Geriatrics society. (1999) - Letenneur L, et al. Are sex and educational level independent predictors of dementia and Alzheimer's disease? Incidence data from the PAQUID project. J Neurol Neurosurg Psychiatry. (1999) - Andersen K., Launer L.J., Dewey M.E. et al. Gender differences in the incidence of AD and vascular dementia: The EURODEM Studies. EURODEM Incidence Research Group. Neurology 1999 	-
<u>Sexe féminin</u>	+ - +	<ul style="list-style-type: none"> - Fratiglioni L., et al. Very old women at highest risk of dementia and Alzheimer's disease: incidence data from the Kungsholmen Project. Stockholm. Neurology (1997) - Jorm A.F. & JOLLEY D. The incidence of dementia: a meta-analysis. Neurology 1998; - Launer L.J., Andersen K., et al. Rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease. Results from EURODEM pooled analyses. Neurology (1999). 	-
<u>Bas niveau d'étude</u>	+ + + -	<ul style="list-style-type: none"> - Ott A., et al. Prevalence of Alzheimer's disease and vascular dementia : association with education. The Rotterdam study. BMJ. (1995) - Stern Y, et al. Influence of education and occupation on the incidence of Alzheimer's disease. JAMA. 1994 - Letenneur L., et al. Are sex and educational level independent predictors of dementia and Alzheimer's disease ? Incidence data from the PAQUID project. J Neurol Neurosurg Psychiatry. (1999). - Cobb J.L., et al. The effect of education on the incidence of dementia and Alzheimer's disease in the Framingham Study. Neurology (1995) 	+
<u>ATCDs familiaux de démence</u>	+ + -	<ul style="list-style-type: none"> - Mohs R., Breitner J., et al. Alzheimer's disease : morbid risk among first-degree relative approximates 50% by 90 years of age. Arch Gen Psychiatry (1987) - Breitner J., et al. Familial aggregation in Alzheimer's disease : comparison of risk among relatives of early- and lateonset cases, and among male and female relatives in successive generations. Neurology 1988 - Launer LJ, et al. Rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease: results from EURODEM pooled analyses Neurology. 1999 	-

<u>Stress</u> <u>psycholo</u> <u>-gique</u>	+	<p>- Lena Johansson, X. G. Midlife psychological stress and risk of dementia: a 35-year longitudinal population study. Brain. (2010)</p> <p>- Wilson RS, B. C. Vulnerability to stress, anxiety, and development of dementia in old age. American journal of geriatric psychiatry. (2011)</p> <p>- Wang HX, Wahlberg M, et al. Psychosocial stress at work is associated with increased dementia risk in late life. Alzheimers Dement. 2012</p>	+
<u>Prise de</u> <u>ttt</u> <u>à visée</u> <u>anxiolyti</u> <u>-que et</u> <u>hypnoti-</u> <u>-que</u> <u>pendant</u> <u>plus de</u> <u>6 mois</u>	<p>+</p> <p>+</p> <p>+</p> <p>+</p> <p>+</p>	<p>- Sophie Billioti de Gage, et al. Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study BMJ 2012</p> <p>- Wu CS, Wang SC, et al. The association between dementia and long-term use of benzodiazepine in the elderly: nested case-control study using claims data. Am J Geriatr Psychiatry. 2009</p> <p>- John Gallacher, et al. Functional status Benzodiazepine use and risk of dementia: evidence from the Caerphilly Prospective Study (CaPS) J Epidemiol Community Health 2012</p> <p>- Lagnaoui R, et al. Benzodiazepine use and risk of dementia: a nested case-control study. J Clin Epidemiol. 2002</p> <p>- Paterniti S, et al. Long-term benzodiazepine use and cognitive decline in the elderly: the Epidemiology of Vascular Aging Study. J Clin Psychopharmacol. 2002</p>	+
	<p>-</p> <p>-</p> <p>-</p>	<p>- Lagnaoui R, et al. The risk of cognitive impairment in older community-dwelling women after benzodiazepine use. Age Ageing. 2009</p> <p>- Allard J, et al. Consumption of psychotropic medication in the elderly: a re-evaluation of its effect on cognitive performance. Int J Geriatr Psychiatry. 2003</p> <p>- Dealberto MJ, et al. Psychotropic drug use and cognitive decline among older men and women. Int J Geriatr Psychiatry. 1997</p>	+
<u>Chutes</u> <u>récentes</u>	+	<p>- Buchner DM, Larson. EB. Falls and fractures in patients with Alzheimer type dementia. JAMA. 1987</p> <p>- Morris JC, Rubin EH, et al. Senile dementia of the Alzheimer's type: an important risk factor for serious falls. J Gerontol. 1987</p> <p>- François Puisieux, V.Pardessus. Démences et chutes, deux problèmes liés chez la personne âgée.(2005)</p> <p>- Ballard C.G., et al. The prevalence, assessment and association of falls in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. Dement Geriatr Cognit Disord 2, 1999</p>	+

Tableau 17: Facteurs protecteurs contre la démence Etude officinale vs Littérature

Facteurs protecteurs contre la démence	Résultats publications scientifiques	Références principales	Etude officinale
Profession	+	- Andel R, Crowe M. Complexity of work and risk of Alzheimer's disease: a population-based study of Swedish twins. J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci. (2005).	+
	+	- Stern Y., Gurland B., et al. Influence of education and occupation on the incidence of Alzheimer's disease. JAMA (1994).	
	+	- Bonaiuto S., Rocca WA., et al. Education and occupation as risk factors for dementia : a population-based case-control study. Neuroepidemiology (1995)	
	-	- Evans D.A., Hebert L.E., et al. Education and other measures of socioeconomic status and risk of incident Alzheimer disease in a defined population of older persons. Arch Neurol (1997).	
	-	- Jorm A.F., et al. Occupation type as a predictor of cognitive decline and dementia in old age. Age Ageing (1998)	
Alimentation équilibrée	+	- Lopez LB, et al. High dietary and plasma levels of the omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid are associated with decreased dementia risk: the Rancho Bernardo study. The journal of nutrition, health and & aging. (2011)	+
		- Lemeshow S, L. L. Illustration of analysis taking into account complex survey considerations: The association between wine consumption and dementia in the PAQUID study. American Journal of epidemiology. (1998)	
		- Barberger-Gateau P, Letenneur L, et al. Fish, meat, and risk of dementia: cohort study. BMJ. 2002	
		- Orgogozo JM, D. J. Wine consumption and dementia in the elderly: A prospective community study in the Bordeaux area. Rev Neurology. (1997)	
		- Péneau S, et al. Fruit and vegetable intake and cognitive function in the SU.VI.MAX 2 prospective study. The American Journal of clinical nutrition. (2011)	
		- Kang JH, A. A. Fruit and vegetable consumption and cognitive decline in aging women. Ann Neurol. (2005).	
		- Shinichi Kuriyama, A. H. Green tea consumption and cognitive function: a cross-sectional study from the Tsurugaya Project. American Society for Clinical Nutrition. (2006)	
Alimentation équilibrée	+	- Morris, M. C. The role of nutrition in Alzheimer's disease: epidemiological evidence. Eur J Neurol. (2009)	+
		- M. C. Morris. Dietary Intake of Antioxidant Nutrients and the Risk of Incident Alzheimer Disease in a Biracial Community Study. JAMA. (2002)	
		- M.C. Morris, S. D. Associations of vegetable and fruit consumption with age-related cognitive change. Neurology. (2006)	
Traitements symptomatiques pour améliorer les fonctions cognitives	+	- Hélène Amieva, C.-G. Ginkgo Biloba Extract and Long-Term Cognitive Decline: A 20-Year Follow-Up Population-Based Study. Plos One. (2013).	Médicaments : + Phytothérapie : CA : -
	-	Dekosky ST, W. J., & Investigators, G. E. Ginkgo biloba for prevention of dementia: a randomized controlled trial. JAMA. (2008)	
	-	-Vellas B, C. N.-F., & Group., G. S. Long-term use of standardised Ginkgo biloba extract for the prevention of Alzheimer's disease (GuidAge): a randomised placebo-controlled trial. Lancet Neurology. (2012).	
	+	Andrieu S, G. S., et al. Association of Alzheimer's disease onset with ginkgo biloba and other symptomatic cognitive treatments in a population of women aged 75 years and older from the EPIDOS study. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. (2003)	
	+	Perrig WJ, P. P. The relation between antioxidants and memory performance in the old and very old. Journal of the American Geriatrics society. (1993)	
	+	Crook TH, J. T. Effects of phosphatidylserine in age- associated memory impairment. Neurology. (1991)	
	+	Inger Lauritzen, N. B. Polyunsaturated fatty acids are potent neuroprotectors. EMBO. (2000)	
	+	Yurko-Mauro K, M. D., & Investigators, M. Beneficial effects of docosahexaenoic acid on cognition in age-related cognitive decline. Alzheimer's & Dementia. (2010)	

IV) Discussion générale

4-1) Complément alimentaire « idéal »

Pour synthétiser toutes ces informations, nous présenterons une discussion générale de ce travail sous la forme du complément « idéal » en rappelant auparavant que le complément alimentaire doit venir corriger un déficit nutritionnel qui est fréquent chez les sujets âgés pour des raisons multifactorielles (diminution de l'appétit et du goût et donc des apports, difficulté à mastiquer ...). En effet, l'analyse des compléments alimentaires présents sur le marché et dans nos officines, retrouvée ci-dessous, nous a incité à élaborer la formule d'un complément alimentaire « idéal » puisque, d'après l'étude des différentes publications scientifiques, aucun de ces compléments ne semblent contenir l'intégralité des nutriments nécessaires à un fonctionnement cérébral optimal. Le bénéfice de l'alimentation de type méditerranéenne sur la prévention des déclin cognitifs est désormais bien admis, son impact est d'autant plus important qu'elle doit être commencée tôt c'est à dire dès 50 ans. L'activité physique modérée (30 min/j) doit être maintenue le plus longtemps possible : elle préviendrait le risque de chute, qui chez le sujet âgé est associé à plus de risque de déclin cognitif, maintiendrait la masse musculaire, et apporterait un bénéfice sur le risque de déclin cognitif. Nous ne discuterons pas ici tous les facteurs de risques (âge, niveau d'éducation, ...) qui ne sont pas modifiables mais en proposant, selon nous, le complément alimentaire « idéal », nous essaierons de répondre aux éventuelles interrogations auxquelles le pharmacien peut être confronté au comptoir.

Notre complément alimentaire à visée stimulation de la cognition :

Nous avons cherché à élaborer une formule intégrant l'ensemble des éléments nous paraissant essentiels dans un complément alimentaire portant cette allégation, car selon notre analyse du marché, aucun complément alimentaire ne contiendrait l'ensemble des composants nécessaires à « stimuler les fonctions cognitives » : les actifs choisis agissent donc en synergie et présentent un effet bénéfique sur une ou plusieurs des trois composantes principales du fonctionnement cognitif qui sont la neuroprotection, la neurotransmission qui comprend la synthèse, le transport et la libération de neuromédiateurs ainsi que le flux sanguin cérébral.

Etant donné tous leurs effets bénéfiques, **le complément alimentaire « idéal » devrait contenir de la phosphatidylsérine et de la phosphatidylcholine** retrouvées à des concentrations importantes dans les huiles de poisson.

Deux autres composants élémentaires, figurant dans cette formule, devraient être le DHA et l'EPA qui sont, nous l'avons dit, des AGs polyinsaturés à longues chaînes, de la famille des omégas 3, dits « essentiels » car ils ne sont pas synthétisés par le corps humain et doivent être, de ce fait, fournis par l'alimentation. Comme nous l'avons déjà précisé auparavant, il semblerait qu'une association inverse entre des concentrations élevées de DHA et EPA et l'apparition de démence ou de déclin cognitif ait pu être mise en évidence. Un apport régulier semble pouvoir limiter l'évolution de la MA alors qu'à l'inverse, des déficits d'apport aggraveraient la maladie, une fois celle-ci installée²⁸².

Les phospholipides et les omégas 3 étudiés sont donc des éléments essentiels à faire figurer dans la formule du complément alimentaire « idéal ». L'association du DHA et de la phosphatidylsérine est nécessaire, ils ne peuvent, en aucun cas, être séparés pour assurer une neuroprotection optimale puisqu'une supplémentation en DHA seul, ne permet aucunement, de restaurer les taux de phosphatidylsérine car sa synthèse nécessite la présence de sérine.

De part la place privilégiée occupée par **le Ginkgo, grâce à sa composition riche en flavonoïdes, en terpénoïdes, en antioxydants il apparaît normal de le retrouver dans la formule du complément alimentaire « idéal »**. Tous ces composants apportent des effets bénéfiques sur la circulation cérébrale en favorisant la micro-circulation sanguine permettant ainsi d'amener davantage d'oxygène au cerveau. Les extraits de Ginkgo biloba sont très bien tolérés, néanmoins, ils fluidifient le sang et sont à l'origine d'interactions médicamenteuses, comme nous avons pu le voir précédemment.

Comme la dégénérescence neurologique peut être, en partie, comme nous l'avons vu, causée par une élévation du taux de radicaux libres au niveau du système nerveux central, un apport en vitamines antioxydantes paraît important pour neutraliser ces éléments. D'autre part, certaines observations ont rapporté, chez des patients touchés par la MA, des concentrations plasmatiques en vitamines antioxydantes plus basses que des personnes d'un âge similaire indemnes. **Parmi les vitamines antioxydantes, la vitamine E se retrouve au premier rang suivie de la vitamine C. C'est la raison pour laquelle nous**

les ajouterions dans un complément. Ainsi, grâce à son rôle antioxydant, la vitamine C protège la vitamine E de l'oxydation d'où l'intérêt de les associer au sein de ce complément alimentaire.

Des extraits de thé vert pourraient être ajoutés dans le complément alimentaire « idéal ». Par sa richesse en polyphénols, supérieure à d'autres variétés de thé, le thé vert exerce un fort pouvoir antioxydant qui préserve les cellules neuronales du vieillissement pathologique..

Les vitamines du groupe B sont indispensables au bon fonctionnement neuronal notamment **les vitamines B₆, B₉, B₁₂** qui sont indissociables puisqu'elles agissent en synergie dans les voies métaboliques dans lesquelles elles interviennent. Ces trois vitamines participent au contrôle du taux d'homocystéine circulant. Même si des études supplémentaires sont nécessaires pour prouver l'intérêt de ces vitamines dans les démences, **nous proposons de les insérer dans notre formule** puisque ces vitamines ont des actions multiples dans l'organisme et peuvent être bénéfiques si l'on prend en considération le fait que ce type de complément alimentaire est plus particulièrement administré à une population de sujets âgés ayant un taux d'homocystéine élevé et pouvant, de plus, être potentiellement dénutris.

Quelques précisions, pour argumenter nos choix : Le zinc, bien qu'il soit un puissant antioxydant, très concentré au niveau cérébral où il joue un rôle neuromodulateur dans la transmission synaptique ainsi qu'un rôle dans le développement neurologique, des études supplémentaires nous paraissent nécessaires afin de comprendre, de manière plus approfondie, son action avant de l'intégrer dans notre formule idéale. En effet, chez les patients atteints par la MA et dans le processus de vieillissement cérébral, une déstabilisation de l'homéostasie du zinc a pu être observée. Cet oligoélément s'accumule dans le cortex, il est présent dans la plaque amyloïde et pourrait participer à son induction. Ce doute qui plane toujours sur son implication dans la MA explique pourquoi il n'est pas retrouvé dans cette composition. Enfin, le soja qui aurait pu améliorer encore davantage l'efficacité, grâce à sa teneur élevée en phospholipides qui a une action dans l'élaboration des cellules nerveuses n'a pas été ajouté, du fait qu'il ne peut être employé en cas de cancers hormono-dépendants ou encore de troubles de la prostate et de part ses interactions avec de nombreux médicaments.

Dans le tableau ci-dessous, nous pouvons visualiser la formule du complément alimentaire « idéal » portant l'allégation « stimulation des fonctions cognitives », que nous avons décrite ci-dessus.

Tableau 18: Composition du complément alimentaire « idéal » portant l'indication « stimulation des fonctions cognitives »

Formulation du complément alimentaire « idéal » destiné à la stimulation des fonctions cognitives	% AJR	ANC Sujets âgés
Phospholipides marins :- Phosphatidylsérine : 200mg - Phosphatidylcholine : 200 mg	-	-
Oméga 3 marins :- Acide docosahexaénoïque (DHA) : 250mg - Acide eicosapentaénoïque (EPA) : 250mg	100%	250mg 250mg
Ginkgo biloba : 120mg	-	-
Vitamine E : 20mg	167%	20 à 50mg/j
Vitamine C : 120mg	150%	120mg
Extraits de thé vert : 3 g de théanine	-	-
Vitamine B6: 1,5mg	107%	2.2mg/j
Vitamine B9: 300µg	150%	330µg/j
Vitamine B12: 3µg	120%	3µg/j

THESE SOUTENUE PAR : Véronique BEUFFRE & Caroline MEGEVAND

TITRE :

**NUTRITION ET DECLIN COGNITIF CHEZ LES SUJETS AGES :
PLACE DU PHARMACIEN DANS LA PREVENTION ET LE
DEPISTAGE A L'OFFICINE**

CONCLUSION:

En France, plus d'un sujet sur cinq serait atteint de troubles cognitifs et avec le vieillissement de la population, le nombre de personnes souffrant de déclin cognitif, dans les années futures, sera en nette progression entraînant une perte de la qualité de vie et une augmentation du risque de dépendance. Malheureusement, il n'existe pas de traitement médicamenteux curatif lorsque ces symptômes s'installent d'où l'intérêt de connaître les facteurs environnementaux de prévention susceptibles de retarder l'apparition des signes de déclin cognitif. Parmi ces facteurs, la nutrition est décrite comme l'un des facteurs modifiables du déficit cognitif. Le pharmacien, par sa proximité avec une population âgée, a un rôle de conseil déterminant pour informer les patients anxieux et à la recherche de conseils nutritionnels, voire de compléments alimentaires pour prévenir des troubles de mémoire.

L'objectif de ce travail était double : réaliser une synthèse sur les données actuelles en présentant les grandes études de cohortes qui ont évalué l'impact de la nutrition sur la cognition des sujets âgés, et mettre en place un questionnaire, d'utilisation simple et rapide, pouvant être utilisé en officine, afin d'identifier d'éventuels troubles cognitifs. Ce questionnaire a été évalué dans une enquête, auprès de 156 personnes volontaires âgées de plus de 50 ans, recrutées au sein de la patientèle de deux officines rurales. Le but était de déterminer l'intérêt d'un outil facile d'utilisation et rapide pour aider le pharmacien à conseiller ses patients, en les orientant, si nécessaire, vers leur médecin ou de leur proposer un complément alimentaire visant à restaurer des déficits nutritionnels pouvant entraîner des troubles cognitifs.

Les résultats de l'enquête officinale étaient en accord avec le fait que l'âge avancé semble être le facteur de risque principal de démence et que d'autres facteurs tels que le niveau d'éducation, la profession, la nutrition, la prise de traitements à visée anxiolytique ou hypnotique au long cours, le stress psychologique et, de façon intéressante, l'existence de chutes récentes impacteraient négativement sur ce risque. En revanche dans notre population, le sexe féminin, les antécédents familiaux de pathologies démentielles ne sembleraient pas influencer la probabilité de démence. Notre enquête a permis de mettre en évidence qu'un grand nombre de sujets (24,0%), à risque élevé voir très élevé de démence, n'étaient pas diagnostiqués. Un manque réel de dépistage existerait au sein de la population française, les médecins n'ayant pas toujours le temps de le réaliser, retardant ainsi la prise en charge des patients. Le pharmacien d'officine, par sa place privilégiée, est le professionnel de santé le plus régulièrement en contact avec sa patientèle et le plus facilement accessible. Il paraît essentiel qu'il prête une attention particulière aux éventuels troubles mnésiques de ses patients, à leurs habitudes alimentaires, ainsi qu'à la tolérance de leurs traitements médicamenteux notamment à l'apparition d'effets indésirables touchant la sphère cognitive. Pour cela, la mise en place d'un outil simple tel qu'un questionnaire validé serait utile pour le pharmacien d'officine. Celui-ci peut prodiguer des conseils nutritionnels et proposer à sa patientèle des compléments alimentaires à visée cognitive quand il le juge nécessaire.

L'officinal a donc un rôle majeur à jouer au sein du système de soin, dans le domaine de la santé publique. Cette étude a réussi à montrer la possibilité, qui pourrait être offerte au pharmacien d'officine, de disposer d'un test rapide de dépistage des troubles mnésiques qui serait validé. Une patientèle plus large serait ainsi ciblée, en comparaison des consultations spécialisées et permettrait d'orienter au mieux chaque sujet dans le système de santé de manière précoce et adaptée.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 16/12/2015



LE PRESIDENT DE LA THESE



Mme Delphine ALDEBERT

BIBLIOGRAPHIE

- ¹INSEE. (s.d.). Espérance de vie, taux de mortalité et taux de mortalité infantile dans le monde en moyenne de 2010 à 2015. Récupéré sur <http://www.insee.fr>.
- ²Univadis. (2014). Comment prévenir la maladie d'Alzheimer? Récupéré sur www.univadis.fr.
- ³François Clarac, J.-P. T. (2008). Encyclopédie historique des neurosciences : Du neurone à l'émergence de la pensée .
- ⁴Société Française de Médecine Physique et de Réadaptation, S. F.-V. (2011). Troubles cognitifs et comportementaux.
- ⁵Neurologie, C. d. (s.d.). Sémiologie des fonctions cognitives. Récupéré sur Cen-Neurologie.
- ⁶Chertkow H, M. F. (2008). Diagnosis and treatment of dementia: Mild cognitive impairment and cognitive impairment without dementia. CMAJ.
- ⁷Gauthier S, e. a. (2006). Mild cognitive impairment. Lancet.
- ⁸Petersen RC1, D. R. (1985-1992). Current concepts in mild cognitive impairment. Archives of Neurology.
- ⁹Nicolas Danziger, S. A. (s.d.). Neurologie. 7ème édition.
- ¹⁰Aly Itani, E. K. (2011). Neurologie. 5ème édition.
- ¹¹Neurologie, C. d. (s.d.). Syndrome dementiel. Récupéré sur Cen-neurologie.
- ¹²GALLEZ, M. C. (2005). Rapport sur la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées.
- ¹³HAS. (2011). Recommandations maladie d'Alzheimer et maladies apparentées, diagnostic et prise en charge.
- ¹⁴A.Gabelle, D. (s.d.). Classification des démences. Université de médecine Montpellier.
- ¹⁵Nicolas Danziger, S. A. (s.d.). Neurologie. 7ème édition.
- ¹⁶Amouyel, P. P. (2014, Juillet). Alzheimer. Récupéré sur Inserm.
- ¹⁷J de Reuck, D. I. (2001). La démence vasculaire. Revue Neurologie.
- ¹⁸Bousser, M.-G., & Chabriat, H. (2012). Les démences vasculaires. Académie nationale de médecine.
- ¹⁹Benisty, S. (2013). Démences vasculaires: concepts actuels.
- ²⁰M. Levasseur, j. C.-d. (1992). Brain energy metabolism in bilateral paramedian thalamic infarcts: a positron emission tomography study. Brain.
- ²¹B.E. Tomlinson, G. B. (1968). Observations on the brains of demented old people. Journal of the Neurological Sciences .

-
- ²²J.A. Schneider, M. M. (2009). The Neuropathology of Probable Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment. *Annals of Neurology*.
- ²³Wharton SB1, B. C., & Study., M. R. (2011). Epidemiological neuropathology: the MRC Cognitive Function and Aging Study experience. *Journal of Alzheimer's disease*.
- ²⁴Greenberg SM1, G. M. (2004). Amyloid angiopathy-related vascular cognitive impairment. *Stroke, a journal of cerebral circulation*.
- ²⁵Anand Viswanathan, M. P. (2011). Cerebral Amyloid Angiopathy in the Elderly. *Annals of Neurology*.
- ²⁶Groupe de Recherche sur les Évaluations Cognitives (GRECO), D. C., J., P., L., H., M., K., B., D., & B., L. (1999). Le Mini-Mental State Examination(MMSE): un outil pratique pour l'évaluation de l'état cognitif des patients par le clinicien. *La presse médicale*.
- ²⁷GRECO. (s.d.). Mini-mental State Examination dans sa version consensuelle. Récupéré sur HAS.
- ²⁸Nasreddine ZS1, P. N. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*
- ²⁹Larner, A. (2013). Comparing Diagnostic accuracy of cognitive screening Instruments: A weighted Comparison approach. *Dementia and Geriatric Cognitive disorders*
- ³⁰Sunderland T1, H. J. (1989). Clock drawing in Alzheimer's disease. A novel measure of dementia severity. *Journal of the American Geriatrics Society*.
- ³¹Mendez, e. a. (1992). Development of scoring criteria for the clock drawing task in Alzheimer's disease. *J Am Geriatric Soc*.
- ³²Rouleau, e. a. (1992). Quantitative and qualitative analyses of clock drawings in Alzheimer's and Huntington's disease. *Brain Cogn*.
- ³³Tuokko, e. a. (1992). The Clock Test: a sensitive measure to differentiate normal elderly from those with Alzheimer disease. *J Am Geriatr*.
- ³⁴Cowppli-Bony, P., Fabrigoule, C., Letenneur, L., Ritchie, K., Alperovitch, A., Dartigues, J., & Dubois, B. (2005). Le test des 5 mots : validité dans la détection de la maladie d'Alzheimer dans la population générale. *Revue Neurologique*.
- ³⁵Belmin, J., Pariel-Madjlessi, S., Surun, P., Bentot, C., Feteanu, D., Noettes, V. L., . . . Golmard, J.-L. (2007). The cognitive disorders examination (Codex) is a reliable 3-minute test for detection of dementia in the elderly (validation study on 323 subjects) . *La presse médicale*.
- ³⁶Podsiadlo D1, R. S. (1991). The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *Journal of the American Geriatrics Society*.
- ³⁷Buchner DM, L. E. (s.d.). Falls and fractures in patients with Alzheimer type dementia. *JAMA*1987.

-
- ³⁸Morris JC, R. E. (1987). Senile dementia of the Alzheimer's type : an important risk factor for serious falls. . J Gerontol Med Sci.
- ³⁹François Puisieux, V. P. (2005). Démences et chutes, deux problèmes liés chez la personne âgée .
- ⁴⁰Instrumental activities of daily living as a screening tool for cognitive impairment and dementia in elderly community dwellers. (1992). Journal of the American Geriatrics Society.
- ⁴¹Instrumental activities of daily living as a screening tool for cognitive impairment and dementia in elderly community dwellers. (1992). Journal of the American Geriatrics Society.
- ⁴²D. Buthiau, C. d. (2012). L'imagerie de la maladie d'Alzheimer en pratique clinique : introduction sur l'étude quantitative. *Médecine et longévité*.
- ⁴³Schraen-Maschke, S., Crinquette, C., Bombois, S., Pasquier, F., Delacourte, A., Buée, L., & Sablonnière, B. (2007, Février). Les marqueurs biochimiques du LCR : un outil diagnostique de la maladie d'Alzheimer. *NPG*.
- ⁴⁴Laville, F. B. (2005). Le syndrome métabolique: définition, épidémiologie, complications. *Spectra biologie*.
- ⁴⁵Raoul P. Kloppenborg, E. v. (2008). European journal of pharmacology. Diabetes and other vascular risk factors for dementia: Which factor matters most?
- ⁴⁶Kristine Yaffe, M., Alka Kanaya, M., Karla Lindquist, M., Eleanor M. Simonsick, P., Tamara Harris, M., Ronald I. Shorr, M., . . . Anne B. Newman, M. M. (2004). The Metabolic Syndrome, Inflammation, and Risk of Cognitive Decline. *JAMA*.
- ⁴⁷Nourhashémi F, D. V.-G. (2003). Personnes Agées Quid. Body mass index and incidence of dementia: the PAQUID study. *Neurology*.
- ⁴⁸Petrovitch, e. a. (2000). Midlife blood pressure and neuritic plaques, neurofibrillary tangles, and brain weight at death: the HAAS. Honolulu-Asia aging Study. *Neurobiology and Aging*.
- ⁴⁹Henon, H. (2006). Hypertension artérielle et démence. *Réalités Cardiologiques*
- ⁵⁰Launer LJ1, M. K. (1995). The association between midlife blood pressure levels and late-life cognitive function. The Honolulu-Asia Aging Study. *JAMA*.
- ⁵¹Facteurs de risque et de protection de la maladie d'Alzheimer. (2007). Récupéré sur INSERM
- ⁵²Qiu C1, W. B. (2006, Mai). Heart failure and risk of dementia and Alzheimer disease: a population-based cohort study. *Internal Medicine*.
- ⁵³Vinkers DJ1, S. M. (2005). Generalized atherosclerosis, cognitive decline, and depressive symptoms in old age. *Neurology*.
- ⁵⁴Farina E1, M. E. (1997). Neuropsychological deficits in asymptomatic atrial fibrillation. *Acta Neurologica Scandinavica*.
- ⁵⁵Nesrine Awad, M. G. (2004). The Relationship between Impaired Glucose Tolerance, Type 2 Diabetes, and Cognitive Function. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*.

-
- ⁵⁶E. van den Berg, A. J. (2006). The impact of diabetes mellitus on cognitive decline in the oldest of the old: a prospective population-based study. *Diabetologia*.
- ⁵⁷Geert Jan Biessels, S. S. (2006). Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurology*.
- ⁵⁸Geert Jan Biessels, S. S. (2006). Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *The Lancet Neurology*.
- ⁵⁹Shobab LA1, H. G. (2005). Cholesterol in Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology*.
- ⁶⁰Kivipelto M1, H. E. (2001). Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study. *BMJ*
- ⁶¹Martha Clare Morris, S., Denis A. Evans, M., Julia L. Bienias, S., Christine C. Tangney, P., David A. Bennett, M., Robert S. Wilson, P., . . . Julie Schneider, M. (2003). Consumption of Fish and n-3 Fatty Acids and Risk of Incident Alzheimer Disease. *JAMA Neurology*.
- ⁶²Li G1, S. J. (2005). Serum cholesterol and risk of Alzheimer disease: a community-based cohort study. *Neurology*.
- ⁶³Bonarek M, B.-G. P. (2000). Relationship between cholesterol, apolipoprotein E polymorphism and dementia: a cross-sectional analysis from the PAQUID Study. *Neuroepidemiology*.
- ⁶⁴Benjamin Wolozin, M. P., Kellman, W., Paul Ruosseau, M., Gastone G. Celesia, M., & George Siegel, M. (2000). Decreased Prevalence of Alzheimer Disease Associated With 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A Reductase Inhibitors. *Arch Neurol*.
- ⁶⁵Trompet S1, v. V. (2010). Pravastatin and cognitive function in the elderly. Results of the PROSPER study. *Journal of neurology*.
- ⁶⁶Claudine Berr MD, B. B.-M. (2000). Cognitive Decline is Associated with Systemic Oxidative Stress: The EVA study. *Journal of the American Society*.
- ⁶⁷Moore AR1, O. S. (1999). Drug-induced cognitive impairment in the elderly. *Drugs aging*.
- ⁶⁸ANSM. (2013). Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines en France.
- ⁶⁹ Applegate WB1, P. S. (1994). Impact of the treatment of isolated systolic hypertension on behavioral variables. Results from the systolic hypertension in the elderly program. *Archives of internal medicine*.
- ⁷⁰Levi Marpillat N1, M.-M. I.-L. (2013). Antihypertensive classes, cognitive decline and incidence of dementia: a network meta-analysis. *Journal of hypertension*.
- ⁷¹Prince MJ1, B. A. (1996). Is the cognitive function of older patients affected by antihypertensive treatment? Results from 54 months of the Medical Research Council's trial of hypertension in older adults. *BMJ*.
- ⁷²Côté S1, C. P. (2012). Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and the risk of cognitive impairment and Alzheimer's disease. *The journal of the Alzheimer's Association*.

-
- ⁷³Jackie F Price, M. C. (2008). Low dose aspirin and cognitive function in middle aged to elderly adults: randomised controlled trial. *BMJ*.
- ⁷⁴Sulkava, e. a. (1985). Prevalence of severe dementia in Finland . *Neurology*.
- ⁷⁵Fratiglioni, e. a. (1991). Prevalence of Alzheimer's disease and other dementias in an elderly urban population: Relationship with age, sex, and education. *Neurology*.
- ⁷⁶AD Korczyn, E. K. (1991). Epidemiology of dementia in Ashkelom, Israel. *Neuroepidemiology*.
- ⁷⁷LR Hill, M. K. (1993). Functional status, education, and the diagnosis of dementia in the Shanghai survey. *Neurology*.
- ⁷⁸Y Stern, B. G. (1994). Influence of education and occupation on the incidence of Alzheimer's disease. *Journal of the American Medical Association*.
- ⁷⁹A. Ott, M. M. (1995). Prevalence of Alzheimer's disease and vascular dementia : association with education. The Rotterdam study. *BMJ*.
- ⁸⁰Roe CM, X. C. (2007). Education and Alzheimer disease without dementia : Support for the cognitive reserve hypothesis. *Neurology*.
- ⁸¹Zaven S. Khachaturian, P. (1985). Diagnosis of Alzheimer's Disease. *Arch Neurol*.
- ⁸²Kaup, A. R. (2013). Older adults with limited literacy are at increased risk for likely dementia. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*.
- ⁸³Study., N. G. (2001). Pathological correlates of late-onset dementia in a multicentre, community-based population in England and Wales. *Lancet*.
- ⁸⁴Yaffe K, B. D. (2001). A prospective study of physical activity and cognitive decline in elderly women: women who walk. *Arch Intern Med*.
- ⁸⁵Lytle ME, V. B. (2004). Exercise level and Cognitive Decline. *Alzheimer Dis Assoc Disord*.
- ⁸⁶Van Gelder Bm, T. M. (2004). Physical activity in relation to cognitive decline in elderly men: the FINE Study. *Neurology*.
- ⁸⁷Weuve J, K. J. (2004). Physical activity, including walking, and cognitive function in older women. *JAMA*.
- ⁸⁸Van Gelder Bm, T. M. (2004). Physical activity in relation to cognitive decline in elderly men: the FINE Study. *Neurology*.
- ⁸⁹Abbott Rd, W. L. (2004). Petrovitch H. Walking and dementia in physically capable elderly men. *JAMA*.
- ⁹⁰Podewils Lj, G. E. (2005). Physical activity, APOE genotype, and dementia risk: findings from the Cardiovascular Health Cognition Study. *Am J Epidemiol*.

-
- ⁹¹Larson eb, w. I. (2006). Exercise is associated with reduced risk for incident dementia among persons 65 years of age and older. *Ann Intern Med*.
- ⁹²Rovio S1, K. I. (2005). Leisure-time physical activity at midlife and the risk of dementia and Alzheimer's disease. *Lancet Neurology*.
- ⁹³Kramer AF1, E. K. (2007). Effects of physical activity on cognition, well-being, and brain: human interventions. *The journal of the Alzheimer's association*.
- ⁹⁴Lytle ME1, V. B. (2004). Exercise level and cognitive decline: the MoVIES project. *Alzheimer disease and associated disorders*.
- ⁹⁵Colcombe S1, K. A. (2003). Fitness effects on the cognitive function of older adults: a meta-analytic study. *Psychological science*.
- ⁹⁶Laurin D1, V. R. (2001). Physical activity and risk of cognitive impairment and dementia in elderly persons. *Archives of Neurology*.
- ⁹⁷Colcombe S1, K. A. (2003). Fitness effects on the cognitive function of older adults: a meta-analytic study. *Psychological science*.
- ⁹⁸FERRY, M. (2008). Bases nutritionnelles pour un vieillissement réussi. *Cahier de nutrition Diététique*.
- ⁹⁹Rowe J, K. R. (1987). *Human Aging: Usual and Successful*. Science.
- ¹⁰⁰Fox M1, B. C. (2013). Maternal breastfeeding history and Alzheimer's disease risk. *JAD*.
- ¹⁰¹Baum-Baicker. (1985). The psychological benefits of moderate alcohol consumption : a review of the literature. *Drug Alcohol Depend*.
- ¹⁰²Lemeshow S, L. L. (1998). Illustration of analysis taking into account complex survey considerations: The association between wine consumption and dementia in the PAQUID study. *American Journal of epidemiology*.
- ¹⁰³Elias. (1999). Alcohol consumption and cognitive performance in the Framingham heart study. *American Journal of Epidemiology*.
- ¹⁰⁴INSERM. (s.d.). Effets de la nicotine ou du tabac sur les processus cognitifs.
- ¹⁰⁵Aleman A, M. M. (2005). Vascular risk factors and cognitive function in a sample of independently living men. *Neurobiol Aging*.
- ¹⁰⁶Richards M, J. M. (2003). Cigarette smoking and cognitive decline in midlife: evidence from a prospective birth cohort study. *AM J Public Health*.
- ¹⁰⁷Ott A, A. K. (2004). Effect of smoking on global cognitive function in nondemented elderly. *Neurology*.
- ¹⁰⁸Karama, D. ,.-D. (2015). Cigarette smoking and thinning of the brain's cortex. *Molecular Psychiatry*.

-
- ¹⁰⁹Loerbroks A1, D. D. (2010). Nocturnal sleep duration and cognitive impairment in a population-based
- ¹¹⁰Descamps A1, C. R. (2010). Influence of aging on the sleep rebound induced by immobilization stress in the rat. *Brain research*.
- ¹¹¹Crenshaw MC1, E. J. (1999). Slow-wave sleep and waking cognitive performance among older adults with and without insomnia complaints. *Physiol Behav. Physiology & Behavior*.
- ¹¹²Blackwell T1, Y. K.-I., & Group., O. F. (2011). Association of sleep characteristics and cognition in older community-dwelling men: the MrOS sleep study. *Sleep*.
- ¹¹³Foley DJ1, M. K. (2003). Sleep-disordered breathing and cognitive impairment in elderly Japanese-American men. *Sleep*.
- ¹¹⁴Gildner TE1, L. M. (2014). Associations between sleep duration, sleep quality, and cognitive test performance among older adults from six middle income countries: results from the Study on Global Ageing and Adult Health (SAGE). *Journal of clinical sleep medicine*.
- ¹¹⁵Jyri J. Virta, M., Heikkilä1, K., Markus Perola3, 4., Koskenvuo1, M., Ismo Räihä5, 6., Juha O. Rinne2, 7., & Jaakko Kaprio1, 3. (2013). Midlife Sleep Characteristics Associated with Late Life Cognitive Function. *Sleep*.
- ¹¹⁶Bryce A Mander, S. M.-I. (2015). β -amyloid disrupts human NREM slow waves and related hippocampus-dependent memory consolidation. *Nature Neuroscience*.
- ¹¹⁷Kang JE1, L. M. (2009). Amyloid-beta dynamics are regulated by orexin and the sleep-wake cycle. *Science*.
- ¹¹⁸Jee Hoon Roh, 1. H. (2014). Potential role of orexin and sleep modulation in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *JEM*.
- ¹¹⁹Claustrat. (s.d.). Melatonine . Récupéré sur www.cenas.ch.
- ¹²⁰Dahlitz M1, A. B. (1991). Delayed sleep phase syndrome response to melatonin. *Lancet*.
- ¹²¹C. Gronfiera. (2009). Physiologie de l'horloge circadienne endogène: des gènes horloges aux applications cliniques. . C. Gronfiera, .
- ¹²²Zaidan R1, G. M. (1994). Melatonin in able to influence its secretion in humans: description of a phase-response curve. . *Neuroendocrinology* .
- ¹²³Ochoa-Sanchez R1, C. S.-L. (2011). Promotion of Non-Rapid Eye Movement Sleep and Activation of Reticular Thalamic Neurons by a Novel MT2 Melatonin Receptor Ligand . *The Journal of neuroscience*.
- ¹²⁴Quera-Salva MA, H. S. (2008). Rythmes circadiens chez les adultes jeunes après pinéalectomie. *Congrès de Lille*.
- ¹²⁵Hafeez, M. (1970). Effect of melatonin on body coloration and spontaneous swimming activity in Rainbow Trout. *Comparative Biochemistry and Physiology*.

-
- ¹²⁶G, T. (2000). Melatonin circadian rhythm in the retina of mammals. *Chronobiology international*.
- ¹²⁷Hardeland. (2005). Antioxidative protection by melatonin: multiplicity of mechanisms from radical detoxification to radical avoidance. *Endocrine*.
- ¹²⁸Reiter RJ1, A.-C. D. (2001). Free radical-mediated molecular damage. Mechanisms for the protective actions of melatonin in the central nervous system . *Annals of the New York Academy Sciences*.
- ¹²⁹Arushanian EB1, B. E. (2002). Immunotropic properties of pineal melatonin.
- ¹³⁰Riemersma-van der Lek RF1, S. D. (2008). Effect of bright light and melatonin on cognitive and noncognitive function in elderly residents of group care facilities: a randomized controlled trial. *JAMA*.
- ¹³¹Sandra Lynn Jansen, D. F. (2006). Melatonin for the treatment of dementia. Récupéré sur Pubmed.
- ¹³²Reiter RJ1, M. L. (2005). Melatonin in walnuts: influence on levels of melatonin and total antioxidant capacity of blood. *Nutrition*.
- ¹³³Souccar, T. (s.d.). Les aliments riches en mélatonine. Récupéré sur Thierry Souccar editions.
- ¹³⁴Wurtman, R. J. (2014). Low Doses of Melatonin Promote Sleep Onset and Maintenance in Older People. *US Neurology*.
- ¹³⁵Lemoine, D. P. (s.d.). La mélatonine efficace contre l'insomnie. Récupéré sur La nutrition.fr.
- ¹³⁶Lemoine P1, N. T. (2007). Prolonged-release melatonin improves sleep quality and morning alertness in insomnia patients aged 55 years and older and has no withdrawal effects. *Journal of sleep research*.
- ¹³⁷Zhdanova IV1, W. R. (2001). Melatonin treatment for age-related insomnia. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*.
- ¹³⁸Zhdanova IV1, L. H. (1997). Melatonin: a sleep-promoting hormone. *Sleep*.
- ¹³⁹Herrmann LL1, G. G. (2007). The cognitive neuropsychology of depression in the elderly. *Psychological medicine*.
- ¹⁴⁰Butters MA1, W. E. (2004). The nature and determinants of neuropsychological functioning in late-life depression. *Archives of general psychiatry*.
- ¹⁴¹Sheline YI1, B. D.-B. (2006). Cognitive function in late life depression: relationships to depression severity, cerebrovascular risk factors and processing speed. *Biological Psychiatry*.
- ¹⁴²Samieri, C. P. (2009). Thèse Nutrition et vieillissement cérébral : Approche épidémiologique du rôle des acides gras.

-
- ¹⁴³Saczynski JS1, B. A. (2010). Depressive symptoms and risk of dementia: the Framingham Heart Study. *Neurology*.
- ¹⁴⁴Dotson VM1, B. M. (2010). Recurrent depressive symptoms and the incidence of dementia and mild cognitive impairment. *Neurology*.
- ¹⁴⁵Tom C. Russ, M., Mark Hamer, P., Emmanuel Stamatakis, P., John M. Starr, F., & G. David Batty, P. (2011). Psychological Distress as a Risk Factor for Dementia Death. *JAMA*.
- ¹⁴⁶Wilson RS1, C. A. (2014). Clinical-pathologic study of depressive symptoms and cognitive decline in old age. *Neurology*.
- ¹⁴⁷Jorm AF1, v. D. (1991). Psychiatric history and related exposures as risk factors for Alzheimer's disease: a collaborative re-analysis of case-control studies. EURODEM Risk Factors Research Group. *International journal of epidemiology*.
- ¹⁴⁸Lena Johansson, X. G. (2010). Midlife psychological stress and risk of dementia: a 35-year longitudinal population study. *Brain*.
- ¹⁴⁹Norton MC1, Ø. T. (2009). Early parental death and late-life dementia risk: findings from the Cache County Study. *Age ageing*.
- ¹⁵⁰Wilson RS1, B. C. (2011). Vulnerability to stress, anxiety, and development of dementia in old age. *American journal of geriatric psychiatry*.
- ¹⁵¹Lee Y1, B. J. (2010). Multiple socioeconomic risks and cognitive impairment in older adults. *Dementia Geriatric Cognitive Disorders*.
- ¹⁵²Krister Håkansson, r. f.-L.-R. (2009). Association between mid-life marital status and cognitive function in later life: population based cohort study. *BMJ*.
- ¹⁵³Zeki Al Hazzouri A1, H. M. (2011). Life-course socioeconomic position and incidence of dementia and cognitive impairment without dementia in older Mexican Americans: results from the Sacramento area Latino study on aging. *American journal of epidemiology*.
- ¹⁵⁴Norton MC1, Ø. T. (2009). Early parental death and late-life dementia risk: findings from the Cache County Study. *Age ageing*.
- ¹⁵⁵Edeltraut Kröger1, 2. R. (2007). Is Complexity of Work Associated with Risk of Dementia? *Oxford Journals*.
- ¹⁵⁶Andel R1, C. M. (2005). Complexity of work and risk of Alzheimer's disease: a population-based study of Swedish twins. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*.
- ¹⁵⁷Ferry, M., & Roussel, A.-M. (2007). Micronutriments et déclin cognitif. *La revue de Gériatrie*
- ¹⁵⁸Katia Castetbon, L. L.-L. (2011). Le programme National Nutrition Santé (PNNS): bilan des études et des résultats observés. *Cahier de nutrition et de diététique*.
- ¹⁵⁹Pascal Millet, V. L. (2014). Rôles bénéfiques de la vitamine D sur la neurodégénérescence et les troubles mentaux. *Cahier de nutrition et de diététique*.

-
- ¹⁶⁰Guilland, J.-C., & Lequeu, B. (1992). Les vitamines: du nutriment au médicament.
- ¹⁶¹JARDEL, M.-P. V. (2005). Principes de nutrition pour le pharmacien. Éditions tec et doc / lavoisier.
- ¹⁶²Philip J. Langlais. (1995). Thiamine deficiency in rats produces cognitive and memory deficits on spatial tasks that correlate with tissue loss in diencephalon, cortex and white matter. Elsevier.
- ¹⁶³Aisen PS, S. L.-A., & Study, A. D. (2008). High-dose B vitamin supplementation and cognitive decline in Alzheimer disease: a randomized controlled trial. JAMA.
- ¹⁶⁴Y, C. (2000). Oxidative stress and Alzheimer disease. Am J Clin Nutr.
- ¹⁶⁵MP, G. Y. (1994). Secreted forms of beta-amyloid precursor protein protect hippocampal neurons against amyloid beta-peptide-induced oxidative injury. Exp Neurol.
- ¹⁶⁶C, B. (1999). Vitamin E and other antioxidants in neuroprotection. Int J Vitam Nutr Res.
- ¹⁶⁷MonceffEKI, MalekSOUISSI, & AbderraoufMEBAZAA. (2001). La vitamine E : structure, métabolisme et fonctions. Annales de médecine interne.
- ¹⁶⁸ANHEIM, D. M. (2013, Février). Ataxie par déficit en vitamine E. Récupéré sur Orphanet: <http://www.orpha.net>
- ¹⁶⁹Aisen PS, S. L.-A., & Study, A. D. (2008). High-dose B vitamin supplementation and cognitive decline in Alzheimer disease: a randomized controlled trial. JAMA.
- ¹⁷⁰Sano M1, E. C. (1997). A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. The New England Journal of Medicine
- ¹⁷¹Engelhart MJ, G. M. (2002). Dietary intake of antioxidants and risk of Alzheimer's disease. JAMA.
- ¹⁷²Morris MC, E. D. (2002). Dietary intake of antioxidant nutrients and the risk of incident Alzheimer's disease in a biracial community study. JAMA.
- ¹⁷³Hans Konrad Biesalki, P. G. (2010). Atlas de poche de nutrition. Medecine-Sciences Flammarion.
- ¹⁷⁴Perrig WJ1, P. P. (1993). The relation between antioxidants and memory performance in the old and very old. Journal of the American Geriatrics society.
- ¹⁷⁵ Rivière S1, B.-A. I. (1998). Low plasma vitamin C in Alzheimer patients despite an adequate diet. International Journal of geriatric psychiatry.
- ¹⁷⁶Lovell MA1, S. J. (2005). Alterations in zinc transporter protein-1 (ZnT-1) in the brain of subjects with mild cognitive impairment, early, and late-stage Alzheimer's disease.
- ¹⁷⁷A, T. (2000). Movement of zinc and its functional significance in the brain. Brain research.
- ¹⁷⁸Rosa M Ortega, A. M. (1997). Dietary intake and cognitive function in a group of elderly people. The American Journal of Clinical Nutrition.

-
- ¹⁷⁹Roussel, A. (2013). Les oligoéléments pour bien vieillir.
- ¹⁸⁰Rivière S1, B.-A. I. (1998). Low plasma vitamin C in Alzheimer patients despite an adequate diet. *International Journal of geriatric psychiatry*.
- ¹⁸¹Roussel, A. (2013). Les oligoéléments pour bien vieillir.
- ¹⁸²Pasco JA1, J. F.-C. (2012). Dietary selenium and major depression: a nested case-control study. *Complementary therapies in medicine*.
- ¹⁸³Roussel, A. (2013). Les oligoéléments pour bien vieillir.
- ¹⁸⁴Hininger, I. (2014). Sujets âgés et micronutrition.
- ¹⁸⁵Hirsch, E. (2008). L'excès de fer dans les cellules nerveuses impliqué dans la maladie de Parkinson. Récupéré sur www.Inserm.fr.
- ¹⁸⁶Piñero DJ1, H. J. (2000). Alterations in the interaction between iron regulatory proteins and their iron responsive element in normal and Alzheimer's diseased brains. *Cellular and molecular biology*.
- ¹⁸⁷Marie Paule VASSON, A. J. (2005). *Principes de nutrition pour le pharmacien*. Lavoisier.
- ¹⁸⁸Agence française de Sécurité Sanitaire des Aliments, 3. é. (s.d.). *Apports nutritionnels conseillés pour la population française*.
- ¹⁸⁹Bo S, P. E. (2008). Role of dietary magnesium in cardiovascular disease prevention, insulin sensitivity and diabetes. *Curr Opin Lipidol*.
- ¹⁹⁰Slutsky I, S. S. (2004). Enhancement of synaptic plasticity through chronically reduced Ca²⁺ flux during uncorrelated activity. *Neuron*.
- ¹⁹¹AFSSA. (s.d.). *Apports nutritionnels conseillés pour la population française 3ème édition*.
- ¹⁹²Investigators, G.-P. (1999). Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *The Lancet*.
- ¹⁹³Martha Clare Morris, S., Denis A. Evans, M., Julia L. Bienias, S., Christine C. Tangney, P., David A. Bennett, M., Robert S. Wilson, P., . . . Julie Schneider, M. (2003). Consumption of Fish and n-3 Fatty Acids and Risk of Incident Alzheimer Disease. *JAMA Neurology*.
- ¹⁹⁴Pascale Barberger, C. S. (2013). Acides gras omégas 3 et déclin cognitif: la controverse. *Cahier de nutrition et de dietetique*.
- ¹⁹⁵Samieri C1, M. P.-L.-G. (2012). Plasma long-chain omega-3 fatty acids and atrophy of the medial temporal lobe. *Neurology*.
- ¹⁹⁶Barbeger-Gateau, P., Samieri, C., Feart, C., & C, S. (2013). Acides gras oméga-3 et déclin cognitif: la controverse. *Medecine et Nutrition*.
- ¹⁹⁷ Barbeger-Gateau, P., Samieri, C., Feart, C., & C, S. (2013). Acides gras oméga-3 et déclin cognitif: la controverse. *Medecine et Nutrition*.

-
- ¹⁹⁸PM, K. (2007). Omega-3 DHA and EPA for cognition, behavior, and mood: clinical findings and structural-functional synergies with cell membrane phospholipids. *Alternative medicine review*.
- ¹⁹⁹Inger Lauritzen, N. B. (2000). Polyunsaturated fatty acids are potent neuroprotectors. *EMBO*.
- ²⁰⁰Catherine Heurteaux, N. B. (2005). Le rôle majeur du canal potassique TREK-1 dans la protection neuronale induite par les oméga-3. *OCL*.
- ²⁰¹Nicolas Blonde au, O. P. (2007). Polyunsaturated Fatty acids are cerebral Vasodilators via the TREK-1 Potassium Channel. *Cellular Biology*.
- ²⁰²Vancassel, S. (2004). Oméga 3 et neurotransmission cérébrale . *Oléagineux, Corps gras, Lipides*.
- ²⁰³Yurko-Mauro K, M. D., & Investigators, M. (2010). Beneficial effects of docosahexaenoic acid on cognition in age-related cognitive decline. *Alzheimer's & Dementia*.
- ²⁰⁴Investigators, G. P. (1999). Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. Lancet*.
- ²⁰⁵Emily Y. Chew, M., Traci E. Clemons, P., Elvira Agrón, M., Lenore J. Launer, P., Francine Grodstein, S., Paul S. Bernstein, M. P., & Group, f. t.-R. (2015). Effect of Omega-3 Fatty Acids, Lutein/Zeaxanthin, or Other Nutrient Supplementation on Cognitive Function. *JAMA*.
- ²⁰⁶Yvonne Freund-Levi, M., Maria Eriksdotter-Jönhagen, M. P., Tommy Cederholm, M. P., Hans Basun, M. P., Gerd Faxén-Irving, P., Anita Garlind, M. P., . . . Jan Palmblad, M. P. (2006). ω -3 Fatty Acid Treatment in 174 Patients With Mild to Moderate Alzheimer Disease: OmegAD Study. *JAMA Neurology*.
- ²⁰⁷Chiu, C.-C. (2008). The effects of omega-3 fatty acids monotherapy in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: A preliminary randomized double-blind placebo-controlled study. *Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*.
- ²⁰⁸Commission, E. (2013). EU Register on nutrition and Health Claims.
- ²⁰⁹Commission, E. (2013). EU Register on nutrition and Health Claims.
- ²¹⁰Stephen C, C. (2006). L'évolution du cerveau humain: de la matière grasse à la matière grise. *Medecine sciences*.
- ²¹¹Kim HY, A. M. (2010). Phosphatidylserine-dependent neuroprotective signaling promoted by docosahexaenoic acid.
- ²¹²Ohkubo T, T. Y. (2010). Administration of DHA-PS to aged mice was suitable for increasing hippocampal PS and DHA ratio. *Journal of oleo science*.
- ²¹³Benton D, D. R. (2001). The influence of phosphatidylserine supplementation on mood and heart rate when faced with an acute stressor. *Nutritional Neuroscience*.
- ²¹⁴TH Crook, J. T. (1991). Effects of phosphatidylserine in age-associated memory impairment. *Neurology*.

²¹⁵HM, D. (1994). EURONUT-SENECA: a European study of nutrition and health in the elderly. *Nutrition Reviews*.

²¹⁶ Frisardi V1, P. F. (2010). Nutraceutical properties of Mediterranean diet and cognitive decline: possible underlying mechanisms. *Journal of Alzheimer's disease*.

²¹⁷Catherine Feart, 1. C.-F.-G. (2009). Adherence to a Mediterranean diet, cognitive decline, and risk of dementia. *JAMA*.

²¹⁸Valls-Pedret C1, S.-V. A.-M.-G.-L.-H.-S. (2015). Mediterranean Diet and Age-Related Cognitive Decline: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*.

²¹⁹Tangney CC1, K. M. (2011). Adherence to a Mediterranean-type dietary pattern and cognitive decline in a community population. *The American Journal of clinical nutrition*.

²²⁰Allès B1, S. C.-G. (2012, Décembre). Dietary patterns: a novel approach to examine the link between nutrition and cognitive function in older individuals. *Nutrition research*.

²²¹Cécilia Samieri, M.-A. J.-G. (2008). Dietary Patterns Derived by Hybrid Clustering Method in Older People: Association with Cognition, Mood, and Self-Rated Health. *Journal of the American Dietetic Association*.

²²²Emmanuelle Kesse-Guyot, V. A. (2013). Mediterranean diet and cognitive function: a French study. *American Society of Nutrition*.

²²³Vercambre MN1, G. F. (2012). Mediterranean diet and cognitive decline in women with cardiovascular disease or risk factors. *Journal of the Academy of Nutrition and dietetics*.

²²⁴Morris, M. C. (2009). The role of nutrition in Alzheimer's disease: epidemiological evidence. *Eur J Neurol*.

²²⁵Marion Secher, S. G.-G. (2008). Nutrition et prévention du déclin cognitif et démence. *Cahier de nutrition et de diététique*.

²²⁶Martha Clare Morris, S., Denis A. Evans, M., Julia L. Bienias, S., Christine C. Tangney, P., David A. Bennett, M., Neelum Aggarwal, M., . . . Paul A. Scherr, P. S. (2002). Dietary Intake of Antioxidant Nutrients and the Risk of Incident Alzheimer Disease in a Biracial Community Study. *JAMA*.

²²⁷Martha Clare Morris, S., Denis A. Evans, M., Julia L. Bienias, S., Christine C. Tangney, P., David A. Bennett, M., Neelum Aggarwal, M., . . . Paul A. Scherr, P. S. (2002). Dietary Intake of and Cognitive Decline Among Community-Dwelling Older Persons

²²⁸Morris MC1, E. D. (2005). Dietary folate and vitamin B12 intake and cognitive decline among community-dwelling older persons. *Archives of Neurology*.

²²⁹M.C. Morris, S. D. (2006). Associations of vegetable and fruit consumption with age-related cognitive change. *Neurology*.

²³⁰Barrett-Connor, E. (2013). The Rancho Bernardo Study: 40 years studying why women have less heart disease than men and how diabetes modifies women's usual cardiac protection. *Glob Heart*.

-
- ²³¹Lopez LB1, K.-S. D. (2011). High dietary and plasma levels of the omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid are associated with decreased dementia risk: the Rancho Bernardo study. *The journal of nutrition, health and & aging*.
- ²³²Phung K. Lam, 1. D.-S.-C. (2008). Plasma Trace Elements and Cognitive Function in Older Men and Women: The Rancho Bernardo Study. *The Journal of Nutrition, health & Aging*.
- ²³³Barrett-Connor E1, K.-S. D. (1999). Gender differences in cognitive function with age: the Rancho Bernardo study. *Journal of the American Geriatrics society*.
- ²³⁴Alka M. Kanaya, M., Elizabeth Barrett-Connor, M., Ginny Gildengorin, P., & Kristine Yaffe, M. (2004). Change in Cognitive Function by Glucose Tolerance Status in Older Adults. *JAMA*.
- ²³⁵Ramaroson H, H. C.-G. (2003). Prévalence de la démence et de la maladie d'Alzheimer chez les personnes de 75 ans et plus : données réactualisées de la cohorte Paquid. *Revue neurologique*.
- ²³⁶L Letenneur, V. G. (1999). Are sex and educational level independent predictors of dementia and Alzheimer's disease? Incidence data from the PAQUID project . *J Neurol Neurosurg Psychiatry*.
- ²³⁷Amieva H, J.-G. H. (2005). The 9 year cognitive decline before dementia of the Alzheimer type : a prospective population-based study. *Brain*.
- ²³⁸Amieva H, L. G.-G. (2008). Prodromal Alzheimer's disease : successive emergence of the clinical symptoms. *Ann Neurology*.
- ²³⁹Orgogozo JM, D. J. (1997). Wine consumption and dementia in the elderly: A prospective community study in the Bordeaux area. . *Rev Neurology*.
- ²⁴⁰Lemeshow S, L. L. (1998). Illustration of analysis taking into account complex survey considerations: The association between wine consumption and dementia in the PAQUID study. *American Journal of epidemiology*.
- ²⁴¹Hertog MGL, H. P. (1992). Optimization of quantitative HPLC determinant of potentially anticarcinogenic flavonoids in vegetables and fruits. *J Agri Food Chem*.
- ²⁴²Hertog MGL, H. P. (1992). Content of potentially anticarcinogenic flavonoids of 28 vegetables and 9 fruits commonly consumed in the Netherlands. *J Agri Food Chem*.
- ²⁴³Hertog MGL, H. P. (1993). Content of potentially anticarcinogenic flavonoids of tea infusions, wines and fruits juices. *J Agri Food Chem*.
- ²⁴⁴Hertog MGL, F. E. (1993). Dietary antioxidant flavonoids and risk of coronary heart disease: The Zutphen Elderly Study. *Lancet*.
- ²⁴⁵Hertog MG, S. P. (1997). Antioxidant flavonols and ischemic heart disease in a Welsh population of men: The Caerphilly Study. *Am J Clin Nutr*.
- ²⁴⁶D Commenges, V. S.-M. (2000). Intake of flavonoids and risk of dementia. *European Journal of Epidemiology*

-
- ²⁴⁷Kang JH, A. A. (2005). Fruit and vegetable consumption and cognitive decline in aging women. *Ann Neurol*.
- ²⁴⁸Letenneur L, P.-L. C.-G. (2007). Flavonoid intake and cognitive decline over a 10-year period. *Am J Epidemiol*.
- ²⁴⁹Martyn CN1, B. D. (1989). Geographical relation between Alzheimer's disease and aluminum in drinking water. *Lancet*.
- ²⁵⁰Flaten, T. P. (1990). Geographical associations between aluminium in drinking water and death rates with dementia (including Alzheimer's disease), Parkinson's disease and amyotrophic lateral sclerosis in Norway. *Environmental Geochemistry and Health*.
- ²⁵¹McLachlan DR1, B. C. (1996). Risk for neuropathologically confirmed Alzheimer's disease and residual aluminum in municipal drinking water employing weighted residential histories. *Neurology*.
- ²⁵²Rifat SL1, E. M. (1990). Effect of exposure of miners to aluminium powder. *Lancet*.
- ²⁵³Graves AB1, W. E. (1990). The association between aluminum-containing products and Alzheimer's disease. *J Clin Epidemiol*.
- ²⁵⁴Jacqmin H1, C. D.-G. (1994). Components of drinking water and risk of cognitive impairment in the elderly. *Am J Epidemiol*.
- ²⁵⁵ Jacqmin-Gadda H1, C. D. (1996). Silica and aluminum in drinking water and cognitive impairment in the elderly. *Epidemiology*.
- ²⁵⁶Rondeau V1, C. D.-G. (2000). Relation between aluminum concentrations in drinking water and Alzheimer's disease: an 8-year follow-up study. *Am J Epidemiol*.
- ²⁵⁷Rondeau V, C. D.-G. (2001). Aluminium in drinking water and cognitive decline in elderly subjects: the PAQUID cohort. *Am J Epidemiol*.
- ²⁵⁸Masaki KH1, L. K. (2000). Association of vitamin E and C supplement use with cognitive function and dementia in elderly men. *Neurology*.
- ²⁵⁹Kontush A1, M. U.-T. (2001). Influence of vitamin E and C supplementation on lipoprotein oxidation in patients with Alzheimer's disease. *Free Radic Biol Med*.
- ²⁶⁰Pascale Barberger-Gateau, L. L.-F. (2002). Fish, meat, and risk of dementia: cohort study. *BMJ*.
- ²⁶¹Hercberg S1, G. P. (2004). The SU.VI.MAX Study: a randomized, placebo-controlled trial of the health effects of antioxidant vitamins and minerals. *Archives of internal medicine*.
- ²⁶²Kesse-Guyot E1, F. L. (2011). French adults' cognitive performance after daily supplementation with antioxidant vitamins and minerals at nutritional doses: a post hoc analysis of the Supplementation in Vitamins and Mineral Antioxidants (SU.VI.MAX) trial. *The American Journal of clinical nutrition*.
- ²⁶³Kesse-Guyot E1, A. V. (2012). A healthy dietary pattern at midlife is associated with subsequent cognitive performance. *The Journal of nutrition*.

-
- ²⁶⁴Péneau S1, G. P.-G., & Group., S. 2. (2011). Fruit and vegetable intake and cognitive function in the SU.VI.MAX 2 prospective study. *The American Journal of clinical nutrition*.
- ²⁶⁵Kesse-Guyot E, A. H., & Group., S. 2. (2011). Adherence to nutritional recommendations and subsequent cognitive performance: findings from the prospective Supplementation with Antioxidant Vitamins and Minerals 2 (SU.VI.MAX 2) study. *The American Journal of clinical* .
- ²⁶⁶Shinichi Kuriyama, A. H. (2006). Green tea consumption and cognitive function: a cross-sectional study from the Tsurugaya Project. *American Society for Clinical Nutrition*.
- ²⁶⁷Tze-Pin Ng, L. F.-H.-B. (2008). Tea consumption and cognitive impairment and decline in older Chinese adults. *American Society for Clinical Nutrition*.
- ²⁶⁸S. Borgwardt, F. H. (2012). Neural effects of green tea extract on dorsolateral prefrontal cortex. *European Journal of Clinical Nutrition*.
- ²⁶⁹Hélène Amieva, 1. C.-G. (2013). Ginkgo Biloba Extract and Long-Term Cognitive Decline: A 20-Year Follow-Up Population-Based Study. *Plos One*.
- ²⁷⁰DeKosky ST1, W. J., & Investigators, G. E. (2008). Ginkgo biloba for prevention of dementia: a randomized controlled trial. *JAMA*.
- ²⁷¹Vellas B, C. N.-F., & Group., G. S. (2012). Long-term use of standardised Ginkgo biloba extract for the prevention of Alzheimer's disease (GuidAge): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurology*.
- ²⁷²Andrieu S1, G. S., & study., E. (2003). Association of Alzheimer's disease onset with ginkgo biloba and other symptomatic cognitive treatments in a population of women aged 75 years and older from the EPIDOS study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*.
- ²⁷³ANSM. (2011). Point d'information sur les dossiers discutés en commission d'AMM Séance du jeudi 3 novembre 2011. Récupéré sur ANSM.
- ²⁷⁴Prescrire. (2014, Mars). Ginkgo biloba : que fait-il encore sur le marché ? Récupéré sur Prescrire.org.
- ²⁷⁵Ferland, G. (2003). *Alimentation et Vieillesse*. PU Montréal
- ²⁷⁶Du bon usage de la biodisponibilité des nutriments. (2010). Récupéré sur EUFIC.
- ²⁷⁷Leissing, C. (2008). *Troubles cognitifs des démences: Dépistage, évaluation*.
- ²⁷⁸OMS. (2001). *Classification internationale du fonctionnement, du handicap et de la santé*.
- ²⁷⁹Retraite, C. (2015). *La France face à la prise en charge de la maladie d'Alzheimer*.
- ²⁸⁰Serge Tribolet, M. S. (2005). *Nouveau précis de sémiologie des troubles psychiques*.
- ²⁸¹Jeunes, C. n. (s.d.). Qu'est ce qu'une forme héréditaire de maladie d'Alzheimer ? Récupéré sur La génétique de la maladie d'Alzheimer.

²⁸²Chevallier, L. (3ème édition). Nutrition: Principes et conseils.

ANNEXES

ANNEXE 1 : MMSE

Mini-Mental State Examination dans sa version consensuelle établie par le groupe de recherche et d'évaluation des outils cognitifs (GRECO)

Orientation

Je vais vous poser quelques questions pour apprécier comment fonctionne votre mémoire. Les unes sont très simples, les autres un peu moins. Vous devez répondre du mieux que vous pouvez.

1. En quelle année sommes-nous ?
 2. En quelle saison ?
 3. En quel mois ?
 4. Quel jour du mois ?
 5. Quel jour de la semaine ?
- Je vais vous poser maintenant quelques questions sur l'endroit où nous nous trouvons :
6. Quel est le nom de l'hôpital où nous sommes ?
- (si l'examen est réalisé en cabinet, demander le nom du cabinet médical ou de la rue où il se trouve)
7. Dans quelle ville se trouve-t-il ?
 8. Quel est le nom du département dans lequel est située cette ville ?
 9. Dans quelle région est situé ce département ?
 10. À quel étage sommes-nous ici ?

Apprentissage

Je vais vous dire 3 mots. Je voudrais que vous me les répétiez et que vous essayiez de les retenir car je vous les redemanderai tout à l'heure.

11. Cigare
12. Fleur
13. Porte

Répétez les 3 mots.

Attention et calcul

Voulez-vous compter à partir de 100 en retirant 7 à chaque fois ?

14. 93
15. 86
16. 79
17. 72
18. 65

Pour tous les sujets, même ceux qui ont obtenu le maximum de points, demander : voulez-vous épeler le mot MONDE à l'envers : EDNOM. Le score correspond au nombre de lettres dans la bonne position. (Ce chiffre ne doit pas figurer dans le score global.)

Rappel

Pouvez-vous me dire quels étaient les 3 mots que je vous ai demandé de répéter et de retenir tout à l'heure ?

19. Cigare
20. Fleur
21. Porte

Langage

22. Montrer un crayon. Quel est le nom de cet objet ?
23. Montrer votre montre. Quel est le nom de cet objet ?
24. Écoutez bien et répétez après moi : "Pas de mais, de si, ni de et"
25. Poser une feuille de papier sur le bureau, la montrer au sujet en lui disant : Écoutez bien et faites ce que je vais vous dire :
Prenez cette feuille de papier avec la main droite
26. Pliez-la en deux
27. Et jetez-la par terre
28. Tendre au sujet une feuille de papier sur laquelle est écrit en gros caractères :

29. "Fermez les yeux" et dire au sujet : Faites ce qui est écrit
Tendre au sujet une feuille de papier et un stylo, en disant :
Voulez-vous m'écrire une phrase, ce que vous voulez, mais une phrase entière.
Cette phrase doit être écrite spontanément. Elle doit contenir un sujet, un verbe, et avoir un sens.

Praxies constructives

30. Tendre au sujet une feuille de papier et lui demander :
"Voulez-vous recopier ce dessin ?"

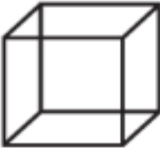
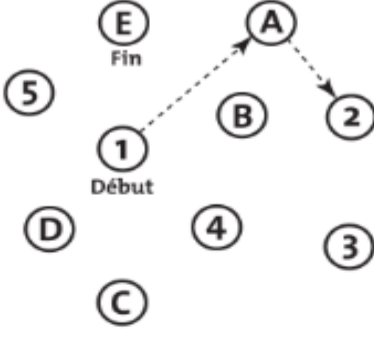

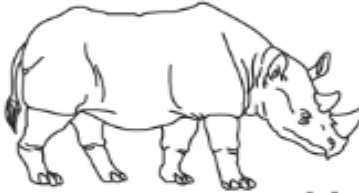
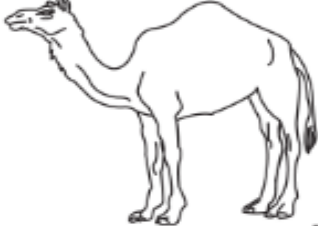
Compter 1 point pour chaque bonne réponse.
SCORE GLOBAL/30 (les seuils pathologiques dépendent du niveau socioculturel).

ANNEXE 2 : MOCA test

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA) Version 7.1 FRANÇAIS

NOM :
Scolarité :
Sexe :

Date de naissance :
DATE :

VISUOSPATIAL / EXÉCUTIF				Copier le cube	Dessiner HORLOGE (11 h 10 min) (3 points)	POINTS			
		[]		[]	[] [] [] Contour Chiffres Aiguilles	___/5			
DÉNOMINATION									
						___/3			
MÉMOIRE		Lire la liste de mots, le patient doit répéter. Faire 2 essais même si le 1er essai est réussi. Faire un rappel 5 min après.		VISAGE	VELOURS	ÉGLISE	MARGUERITE	ROUGE	Pas de point
		1 ^{er} essai							
		2 ^{ème} essai							
ATTENTION		Lire la série de chiffres (1 chiffre/ sec.).		Le patient doit la répéter. [] 2 1 8 5 4		Le patient doit la répéter à l'envers. [] 7 4 2		___/2	
Lire la série de lettres. Le patient doit taper de la main à chaque lettre A. Pas de point si 2 erreurs		[] FBACMNAAJKLBAFAKDEAAAJAMOFAAB						___/1	
Soustraire série de 7 à partir de 100.		[] 93	[] 86	[] 79	[] 72	[] 65	4 ou 5 soustractions correctes : 3 pts, 2 ou 3 correctes : 2 pts, 1 correcte : 1 pt, 0 correcte : 0 pt		
LANGAGE		Répéter : Le colibri a déposé ses œufs sur le sable. []		L'argument de l'avocat les a convaincus. []				___/2	
Fluidité de langage. Nommer un maximum de mots commençant par la lettre «F» en 1 min		[] _____ (N≥11 mots)						___/1	
ABSTRACTION		Similitude entre ex : banane - orange = fruit []		train - bicyclette []		montre - règle []		___/2	
RAPPEL		Doit se souvenir des mots SANS INDICES		VISAGE	VELOURS	ÉGLISE	MARGUERITE	ROUGE	Points pour rappel SANS INDICES seulement
Optionnel		Indice de catégorie							
Optionnel		Indice choix multiples							
ORIENTATION		[] Date	[] Mois	[] Année	[] Jour	[] Endroit	[] Ville	___/6	
© Z.Nasreddine MD		www.mocatest.org		Normal z 26 / 30		TOTAL		___/30	
Administré par : _____						Ajouter 1 point si scolarité ≤ 12 ans			

ANNEXE 3 : Test de l'horloge

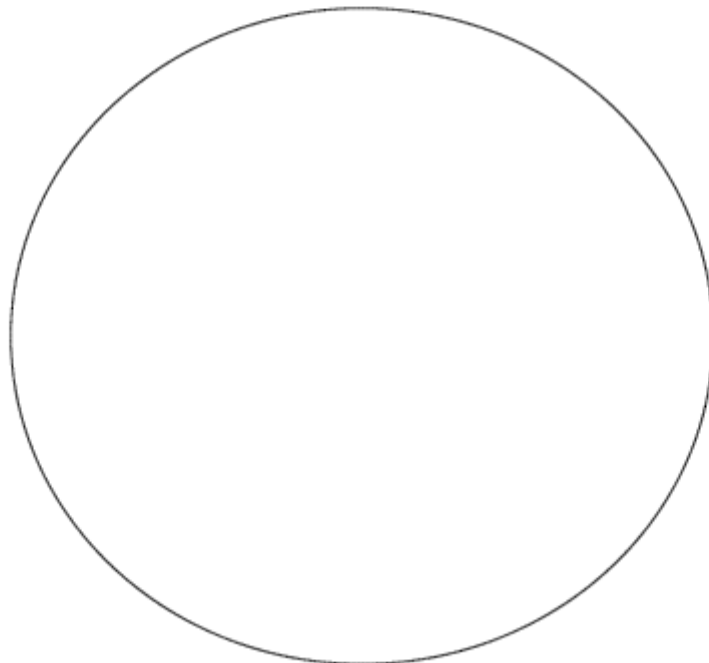
Consignes de passation :

« Imaginons que ce cercle représente le cadran d'une horloge (ou d'une montre)- Vous allez dessiner les chiffres représentant les heures dans ce cercle comme vous les verriez sur le cadran d'une horloge ».

Donnez au patient un crayon et une gomme et attendez qu'il inscrive les chiffres de 1 à 12.

Une fois terminé, mettez un point au centre du dessin et dites-lui :

«Ceci étant le centre du cadran, dessinez-moi les aiguilles de sorte à lire 11h10 ».



ANNEXE 4 : Test des 5 mots

Passation du test :

1. Montrer au sujet la liste de 5 mots suivante :

Musée
Limonade
Sauterelle
Passoire
Camion

2. Demander au sujet, qui a toujours la liste devant les yeux, de désigner le nom de la boisson, du bâtiment, de l'ustensile de cuisine, du véhicule, de l'insecte.

3. Retourner la liste et demander au sujet de redonner les mots qui viennent d'être lus

4. Pour les mots non rappelés (et seulement ceux-ci), demander quel était le nom de ... (fournir l'indice correspondant).

5. Compter le nombre de bonnes réponses : SCORE D'APPRENTISSAGE (sur 5)

Si score < 5, remontrer la liste et indiquer du doigt les mots non rappelés.

Si score = 5, passer à l'étape suivante.

6. Faire un autre test distracteur (par exemple une épreuve de fluence verbale).

7. Interroger à nouveau le sujet en lui demandant de restituer les 5 mots. Pour les mots non rappelés, lui fournir l'indice correspondant (« quel était l'insecte ... »).

8. Compter le nombre de bonnes réponses : SCORE MÉMOIRE (sur 5).

9. Si score total (APPRENTISSAGE + MÉMOIRE) = 10 : pas de MA. Rassurer le sujet et le prendre en charge.

Si score total < 10 : suspicion de MA : adresser le patient en consultation spécialisée.

ANNEXE 5: CODEX

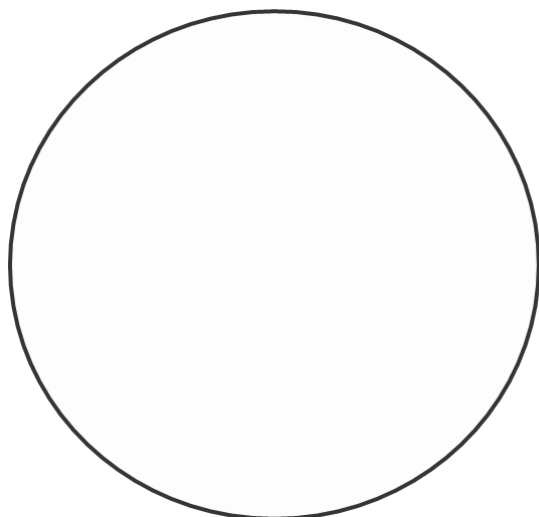
1. La tâche de mémoire : rappel différé de 3 mots

L'examineur demande à la personne de mémoriser 3 mots qu'il prononce oralement de façon distincte: clé, ballon, citron (ou en cas de second test : cigare, fleur, porte). On demande au sujet de répéter les mots immédiatement pour vérifier que la consigne est comprise.

1. Le test de l'horloge simplifié

On donne au patient un stylo et une feuille de papier sur laquelle est imprimé un cercle de 10 cm de diamètre environ. On lui demande de représenter dans le cercle les nombres que l'on voit sur le cadran d'une montre (sans modèle).

Une fois cela fait, on lui demande de dessiner les aiguilles pour représenter une heure donnée par l'examineur (par ex 5h10).



Le test de l'horloge simplifié est normal si les 4 conditions sont remplies :

1. Les nombres sont tous présents
 2. Leur position est correcte
 3. On reconnaît un grande et une petite aiguille
 4. Leurs directions sont correctes
- Si une ou plusieurs conditions ne sont pas remplies, le test est anormal.

Après le test de l'horloge, on demande à la personne de **rappeler les 3 mots mémorisés.**

La tâche de mémoire est normale si les 3 mots appris sont rappelés. Elle est anormale si le sujet rappelle moins de 3 des mots appris.

- Si les 2 tâches sont normales, le test est fini : **CODEX normal !**

- Si les 2 sont anormales, le test est fini : **CODEX anormal !**

- Si une est normale et l'autre anormale, le test continue avec 5 questions d'orientation spatiale:

Quel est le nom de l'hôpital où nous sommes (ou quel est le nom de la rue du cabinet où nous nous trouvons ?)

Quel est le nom de la ville où nous sommes ?

Quel est le nom du département où nous nous trouvons ?

Quel est le nom de la

région où nous nous trouvons ?

A quel étage sommes-nous ?

Chaque bonne réponse vaut un point.

Si le total = 4 ou 5, le CODEX est normal

Si le total ≤ 3 , le CODEX est anormal.

ANNEXE 6: Timed up and go test

	Fait : 1	Ne fait pas : 0	Non réalisable
Inviter la personne à :			
Se lever d'un fauteuil avec accoudoirs :	↓	↓	↓
Traverser la pièce - distance de 3 mètres :			
Faire demi-tour :			
<u>Revenir s'asseoir :</u>			
<u>Temps nécessaire :</u> _____ <u>secondes.</u>			
<u>Score :</u> _____ / 4			
<i>Interprétation : risque de chute si score ≤ 1 et temps de réalisation > 20 secondes. On note également les lenteurs d'exécution, les hésitations, une marche trébuchante.</i>			
Commentaires : _____			

ANNEXE 7: ADL

Echelle d'autonomie de Katz pour les activités de base de la vie quotidienne

ACTION		JJ/MM/AA	JJ/MM/AA
Se laver	3 = sans aide 2 = incitation ou surveillance 1 = aide partielle 0 = aide complète		
Habillement	3 = sans aide 2 = incitation ou surveillance 1 = aide partielle 0 = aide complète		
Aller aux toilettes	3 = sans aide 2 = incitation ou surveillance 1 = aide partielle 0 = aide complète		
Transferts et déplacements	3 = sans aide 2 = incitation ou surveillance 1 = aide partielle 0 = aide complète		
Alimentation	3 = sans aide 2 = incitation ou surveillance 1 = aide partielle 0 = aide complète		
Continence urinaire	3 = sans aide 2 = incitation ou surveillance 1 = aide partielle 0 = aide complète		
Continence fécale	3 = sans aide 2 = incitation ou surveillance 1 = aide partielle 0 = aide complète		
Comportement, orientation	3 = sans aide 2 = incitation ou surveillance 1 = aide partielle 0 = aide complète		
TOTAL sur 24			

Interprétation :

0 : dépendance

24 : autonomie

ANNEXE 7.1: Echelle IADL

Echelle IADL de LAWTON (Instrumental Activities of Daily Living)

Merci d'entourer le chiffre correspondant à la situation actuelle de votre état de santé.

- **Capacités à utiliser le téléphone :**
 - 1. j'utilise le téléphone et compose les numéros seul ;
 - 0. je ne me sers pas du téléphone ;
- **Faire les courses :**
 - 1. je fais les courses seul ;
 - 0. je suis toujours accompagné ou ne fais pas mes courses ;
- **Préparation des repas :**
 - 1. je prévois, prépare et sers les repas ;
 - 0. j'ai besoin qu'on me prépare et me serve mes repas ;
- **Entretien de la maison :**
 - 1. j'entretiens seul la maison ou avec une aide occasionnelle (gros travaux) ;
 - 0. je ne participe pas à l'entretien de la maison ;
- **Lessive :**
 - 1. je fais toute ma lessive personnelle ;
 - 0. toute la lessive doit être faite par d'autres ;
- **Moyens de transport :**
 - 1. je voyage de façon indépendante par transport public, véhicule particulier ou organise mes déplacements en taxi ;
 - 0. je ne me déplace pas du tout ;
- **Responsabilité pour la prise des médicaments :**
 - 1. je prépare et prends mes médicaments seul au dosage et à l'heure correcte ;
 - 0. je ne prends pas mes médicaments seul ;
- **Capacités à gérer son budget :**
 - 1. je gère mes finances (budget, chèques, factures, loyer, opération de banque) ;
 - 0. je suis incapable de manipuler l'argent.

TOTAL :

ANNEXE 8:

Critères diagnostiques de la maladie d'Alzheimer, NINCDS-ADRDA

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 habiletés 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 9 : Liste des résultats cliniques évalués par l'IOM, l'AHRQ et l'ANM

EFFETS POTENTIELS, OBSERVATIONS	IOM	AHRQ	ANM
Cancer			
Tout cancer	R	R	R
Cancer du sein	R	R	R
Cancers colorectal et polypes	R	R	R
Cancer de la prostate	R	R	R
Cancer du pancréas	R	R	R
Maladies cardiovasculaires et hypertension			
Diabète (type 2) et syndrome métabolique (obésité)	R	R	R
Chutes			
Allergie (alimentaire)	NR	NR	R
Réponse immunitaire			
Asthme	R	NR	NR
Maladies autoimmunes			
Diabète (type 1)	R	R	R
Maladie inflammatoire intestinale et maladie de Crohn	R	R	NR
Sclérose en plaque	R	R	R
Polyarthrite rhumatoïde	R	R	R
Lupus érythémateux	R	NR	R
Maladies infectieuses			
Tuberculose / infections respiratoires hautes	NR	NR	R
Grippe	NR	NR	R
SIDA	NR	NR	R
Fonctionnement neuropsychologique			
Autisme	R	NR	NR
Fonction cognitive	R	NR	NR
Dépression	R	NR	NR
Performance physique			
Prééclampsie, hypertension gestationnelle	R	R	NR
Santé osseuse			
Rachitisme / Ostéomalacie	R	R	R
Risque de fractures	R	R	R
Densité minérale osseuse	R	R	NR
Hyperparathyroïdie secondaire	R	R	R
Absorption de calcium	R	R	NR
Balance calcique	R	R	NR

R : Recensé ; NR : Non recensé

IOM : Institute of Medicine

AHRQ : Agency for Healthcare Research and Quality

ANM: Académie Nationale de médecine

ANNEXE 10 : Facteurs de risque du déclin cognitif : Données extraites des études sur la consommation de médicaments anticholinergiques

Auteurs	Population et âge	Durée de suivi	Résultats et relations trouvés
Lechevallier-Michel et coll, 2004 ¹	1780 sujets de la cohorte PAQUID Age > 70 ans	-	<ul style="list-style-type: none"> • 13.7% des sujets utilisaient au moins un médicament aux propriétés anticholinergiques • Association significative avec une faible performance parmi 2 des 3 tests utilisés
Ancelin et coll, 2006 ²	372 sujets Age > 60 ans	10 ans	<ul style="list-style-type: none"> • Diminution des résultats de tâches comme la mémoire visuo spatiale, la construction visuo-spatiale, la vitesse psychomotrice • Aucune différence significative n'était retrouvée sur la capacité de raisonnement logique • La consommation de médicaments atropiniques est un facteur prédictif de survenue de déficit cognitif léger / OR 5.12 (IC 1.94-15.51 ; p=0.001)
Fox et coll, 2011 ³	13004 sujets Age > 65 ans	2 ans	<ul style="list-style-type: none"> • Augmentation du déclin cognitif et augmentation de la mortalité à 2 ans : OR=1.68 (IC95% ; 1.30-2.16 ; p<0.001)

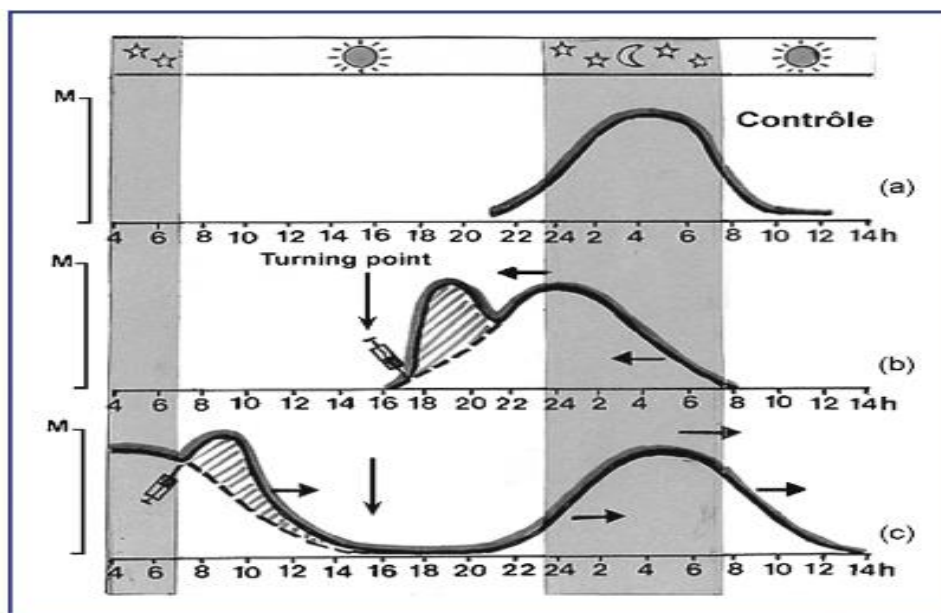
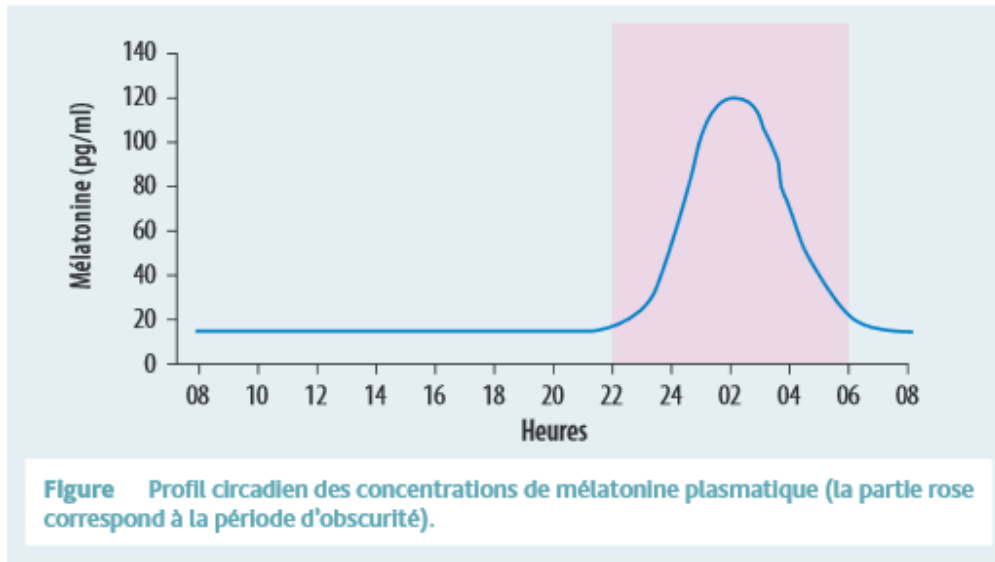
¹Nathalie Lechevallier-Michel (2005). Drugs with anticholinergic properties and cognitive performance in the elderly: results from the PAQUID Study. Br J Clin Pharmacol

²Marie L Ancelin (2006). Non-degenerative mild cognitive impairment in the elderly people and use of anticholinergic drugs: longitudinal cohort study. BMJ

³Fox (2011). Anticholinergic medication use and cognitive impairment in the older population: the medical research council cognitive function and ageing study. Journal of the American Geriatrics Society

ANNEXE 11 : Mélatonine

La figure ci-dessous illustre les concentrations de mélatonine plasmatiques au cours du nyctémère.



ANNEXE 12 : Définition du score PNNS

	Repère défini par le PNNS	Définitions des seuils ^a	Score
Fruits et Légumes (F&L)	au moins 5 par jour	[0 – 3,5[0
		[3,5 – 5[0,5
		[5 – 7,5[1
		≥ 7,5	2
Pains, céréales, pommes de terre et légumes secs	à chaque repas et selon l'appétit	[0 – 1[0
		[1 – 3[0,5
		[3 – 6[1
		≥ 6	0,5
<i>Aliments céréaliers</i>	<i>favoriser les aliments céréaliers complets ou le pain bis</i>	[0 – 1/3[0
		[1/3 – 2/3[0,5
		≥ 2/3	1
Lait et produits laitiers (yaourts, fromages)	3 par jour (≥ 55 ans: 3 à 4 par jour)	[0 – 1[0
		[1 – 2,5[0,5
		[2,5 – 3,5[(≥ 55 ans: [2,5 – 4,5])	1
		> 3,5 (≥ 55 ans: > 4,5)	0,5
Viandes et volailles, produits de la pêche et œufs	1 à 2 par jour	0	0
]0-1[0,5
		[1 – 2]	1
		> 2	0
<i>Poisson</i>	<i>au moins 2 fois par semaine</i>	< 2 fois par semaine	0
		≥ 2 fois par semaine	1
Matières grasses ajoutées (MGA) ^b	Limiter la consommation	Lipides provenant des MGA > 16% des AESA ^c /jour	0
		Lipides provenant des MGA ≤ 16% des AESA/jour	1
<i>Matières grasses végétales (MGV)</i>	<i>privilégier les matières grasses végétales</i>	Aucune utilisation de MGV ou ratio MGV/MGA ≤ 0,5	0
		Aucune utilisation de MGA ou ratio MGV/MGA > 0,5	1

a. fréquence par jour, le cas échéant la précision est apportée
b. définies d'après les ANC
c. AESA: apports énergétiques sans alcool

	Repère défini par le PNNS	Définitions des seuils ^a	Score	
Produits sucrés ^b	Limiter la consommation	Sucre simple issus des produits sucrés ≥ 15% des AESA/jour	-0,5	
		Sucre simple issus des produits sucrés [10 – 15[des AESA/jour	0	
		Sucre simple issus des produits sucrés < 10% des AESA/jour	1	
Boissons	<i>Eau et boissons sucrées ^b</i>	De l'eau à volonté	< 1 L d'eau et > 250 mL de boissons sucrées	0
		limiter les boissons sucrées : un verre par jour	≥ 1 L d'eau et > 250 mL de boissons sucrées	0,50
			< 1 L d'eau et ≤ 250 mL de boissons sucrées	0,75
			≥ 1 L d'eau et ≤ 250 mL de boissons sucrées	1
<i>Alcool</i>	Les femmes* ne doivent pas dépasser 2 verres de vin Les hommes ne doivent pas dépasser 3 verres de vin	Alcool > 20 g/jour pour les femmes et > 30 g pour les hommes	0	
		Alcool ≤ 20 g/jour pour les femmes et ≤ 30 g pour les hommes	0,8	
		Abstinentes ou consommateurs irréguliers (moins d'une fois par semaine)	1	
Sel ^b	Limiter la consommation	> 12 g /j	-0,5	
]10 – 12[g /j	0	
]8 – 10[g /j	0,5	
]6 – 8[g /j	1	
		≤ 6 g /j	1,5	
Activité physique	Au moins l'équivalent ½ heure de marche rapide par jour	[0 – 30[min /j	0	
		[30 – 60[min /j	1	
		≥ 60 min /j	1,5	

a. fréquence par jour, le cas échéant la précision est apportée
b. définies d'après les ANC
c. AESA: apports énergétiques sans alcool
* il est recommandé aux femmes enceintes de s'abstenir de toute consommation d'alcool dès le début de leur grossesse et pendant toute sa durée

ANNEXE 13 : Formulaire de Nutrivigilance (1)



République française

Dispositif de Nutrivigilance

Déclaration d'effet indésirable susceptible d'être lié à la consommation de **complément(s) alimentaire(s)** ou de **certains produits alimentaires** ¹

Art. L. 1313-1 et R 1323-1 à -6 du Code de la Santé Publique

Déclaration à envoyer à :
Anses
Direction de l'évaluation des risques
Nutrivigilance
27-31 avenue du général Leclerc
94701 MAISONS-ALFORT Cedex
ou FAX : 01 49 77 26 13

[Envoyer par messagerie](#)

¹ Les produits alimentaires concernés par la nutrivigilance sont : les nouveaux aliments, les aliments qui font l'objet d'adjonction de substances à but nutritionnel ou physiologique, les compléments alimentaires et les denrées alimentaires destinées à une alimentation particulière.

A - Déclarant (Les coordonnées du déclarant sont requises pour permettre, et si nécessaire, de compléter l'information) * Champs obligatoires

Profession Médecin Pharmacien Autre Autre, précisez

Nom *

Adresse

Ville * Code postal *

Téléphone

Télécopie

Adresse électronique

ou cachet du déclarant

B - Données relatives au consommateur

Nom * (2 premières lettres) Prénom (première lettre) Age OU Année de naissance (aaaa)

Sexe Homme Femme Grossesse en cours oui Non Ne sait pas

Poids en Kg (Nombre entier) Profession

Antécédents du consommateur sans information

C - Produits alimentaires suspectés

	Produit 1	Produit 2	Produit 3
Nom commercial*	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Marque - société	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
N° de lot	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Usage - fonction Produit minceur, boisson énergisante...	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Composition (Plusieurs choix possibles)	<input type="checkbox"/> Vitamines - Minéraux <input type="checkbox"/> Plantes <input type="checkbox"/> Protéines-Acides Aminés <input type="checkbox"/> Lipides-Acides gras <input type="checkbox"/> Autre	<input type="checkbox"/> Vitamines - Minéraux <input type="checkbox"/> Plantes <input type="checkbox"/> Protéines-Acides Aminés <input type="checkbox"/> Lipides-Acides gras <input type="checkbox"/> Autre	<input type="checkbox"/> Vitamines - Minéraux <input type="checkbox"/> Plantes <input type="checkbox"/> Protéines-Acides Aminés <input type="checkbox"/> Lipides-Acides gras <input type="checkbox"/> Autre

ANNEXE 13 : Formulaire de Nutrivigilance (2)

	Produit 1	Produit 2	Produit 3
Lieu d'achat	<input type="radio"/> France <input type="radio"/> Hors France <input type="radio"/> Internet <input type="radio"/> Ne sait pas	<input type="radio"/> France <input type="radio"/> Hors France <input type="radio"/> Internet <input type="radio"/> Ne sait pas	<input type="radio"/> France <input type="radio"/> Hors France <input type="radio"/> Internet <input type="radio"/> Ne sait pas
Date du début de la consommation	/ /	/ /	/ /
Date de fin de la consommation	/ /	/ /	/ /
Dose de consommation (Exemple : 2 comprimés/jours)			
Réversibilité des effets à l'arrêt	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Ne sait pas	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Ne sait pas	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Ne sait pas
Reprise de la consommation du produit	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Ne sait pas	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Ne sait pas	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Ne sait pas
Si oui, l'effet indésirable est-il réapparu ?	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Ne sait pas	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Ne sait pas	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Ne sait pas

D - Description de l'effet indésirable

Date d'apparition des premiers effets

 / /

Durée de l'effet

Description, et évolution *

E - Consommations associées

Important pour juger de l'imputabilité du complément alimentaire ou du produit alimentaire dans l'apparition de l'effet indésirable

Prise de produits associés dont médicaments ?
(posologie, nom commercial...)

sans information

Alcool

Oui Non Ne sait pas

Quantité

[Envoyer par messagerie](#)

Merci pour votre déclaration.

Conformément à la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 modifiée relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, vous bénéficiez d'un droit d'accès et de rectification aux informations qui vous concernent. Vous pouvez exercer ce droit par courrier électronique et/ou par voie postale auprès de la Direction Santé Alimentation. Vous pouvez également, pour des motifs légitimes, vous opposer au traitement des données vous concernant.

ANNEXE 14 : QUESTIONNAIRE PATIENT

Date :

Entourez les bonnes réponses

Sexe: Homme / Femme

Age: Moins de 55 ans / 55-65 ans / 65-75 ans / 75-85 ans / Plus de 85 ans

Emploi actuel ou exercé auparavant:

Pensez-vous que l'alimentation peut contribuer à la prévention des troubles de la mémoire? Oui / Non

Quelle alimentation avez-vous à la maison?

- Équilibrée: Poisson 1 à 2 fois par semaine/ Fruits et légumes quotidiens
- Je cuisine régulièrement sans pour autant me préoccuper de mon équilibre alimentaire
- Je ne cuisine pas, j'achète des plats préparés
- On m'amène les repas: Aide extérieure

Vous arrive-t-il d'avoir des problèmes de mémoire tels que:

- Ne plus se souvenir en quelle année sommes-nous? Oui / Non
- Ne plus se souvenir de la date du jour ? Oui / Non
- Ne plus se souvenir de votre adresse? Oui / Non
- Ne plus se souvenir de la saison dans laquelle nous sommes? Oui / Non
- Ne plus se souvenir du pays dans lequel nous vivons? Oui / Non
-

Prenez-vous des traitements pour améliorer votre mémoire?

Oui / Non/ J'aimerais bien mais cela représente un coût

Si oui, est-ce:

- Des médicaments : Oui/Non
- De la phytothérapie: Oui / Non
- Des compléments alimentaires: Oui / Non

Vous souvenez-vous de leur(s) nom(s)?

.....
.....
.....
.....

Si vous étiez sûre de leur efficacité, seriez-vous intéressé(e) par des compléments alimentaires portant une allégation “stimulation des fonctions cognitives”? Oui / Non

Est-ce que vous souhaiteriez que votre pharmacien vous informe à ce sujet-là? Oui / Non

Avez-vous dans votre famille des antécédents familiaux de pathologies neuro-dégénératives?
(Maladies touchant votre mémoire comme la maladie d’Alzheimer, ou une démence vasculaire...)
Oui / Non

Dans ce cas, craignez-vous d’être atteint d’une de ces pathologies ? Oui/Non

Si oui, à quel degré estimez-vous cette crainte si l’on considère une échelle de 0 (pas de crainte) à 3 (anxiété maximum).

Avez-vous dans le passé ou encore actuellement consommé des médicaments dans le but de diminuer votre anxiété ou favoriser votre sommeil pendant plus de 6 mois? Oui / Non

Etes-vous récemment tombé ? Oui/ Non

Si oui, quelle était la cause de cette chute ? Inattention / Mes médicaments / J’ai des troubles de l’équilibre /Je ne sais pas

Etes-vous d’accord pour effectuer un test de marche ? Oui / Non

Si oui, merci d’effectuer l’exercice suivant :

Up & Go test			
	Fait : 1	Ne fait pas : 0	Non réalisable
Inviter la personne à :	↓	↓	↓
• Se lever d'un fauteuil avec accoudoirs :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Traverser la pièce - distance de 3 mètres :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Faire demi-tour :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Revenir s'asseoir :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Temps nécessaire : _____ secondes.			
• Score : _____ / 4			
<i>Interprétation : risque de chute si score ≤ 1 et temps de réalisation > 20 secondes. On note également les lenteurs d'exécution, les hésitations, une marche trébuchante.</i>			
Commentaires : _____ _____			

Votre pharmacien vous propose d'effectuer un test évaluant votre mémoire à l'officine:

- Non merci, ça ne m'intéresse pas
- Non, je n'ose pas de peur du résultat
- Oui mais je serai plus favorable à un auto-dépistage
- Oui, je suis favorable à ce test

Accepteriez-vous de vous soumettre à ce test en pharmacie afin de connaître votre score de mémoire ? Oui/Non

Souhaitez-vous le réaliser anonymement à votre domicile ? Oui/Non

Souhaitez-vous le réaliser à l'officine avec l'aide de votre pharmacien ? Oui/Non

Merci d'effectuer le test que vous trouverez ci-dessous et de noter l'heure de début et de fin du test.

Test du Codex

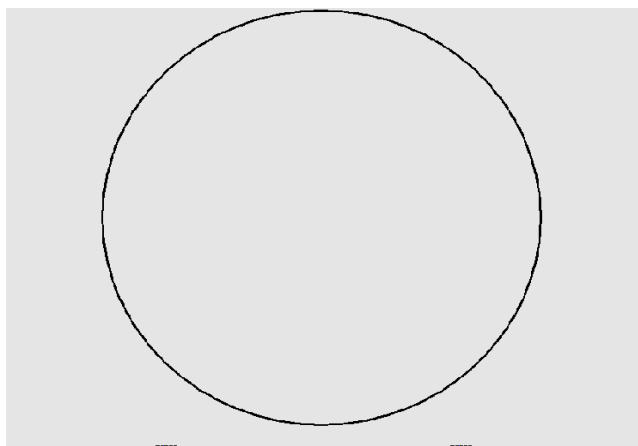
Heure de début du test :

Mémorisez les 3 mots suivants : **clé, ballon, citron** après les avoir lus et répétés une fois.

Merci de tourner la page sans jamais la retourner avant la fin du test.

Représentez dans le cercle les nombres que l'on voit sur le cadran d'une montre (sans modèle).

Une fois cela fait, dessinez les aiguilles pour représenter **5h10**.



Une fois ce test de l'horloge réalisé, **écrire les 3 mots mémorisés** précédemment sans retourner à la page précédente.

Si les 2 tâches (Horloge et rappel des 3 mots) sont normales ou si les 2 sont anormales, le test est fini.

Si une est normale et l'autre anormale, veuillez continuer ce test avec 5 questions d'orientation spatiale:

- Quel est le nom de la rue où nous sommes ?
- Quel est le nom de la ville où nous sommes ?
- Quel est le nom du département où nous nous trouvons ?
- Quel est le nom de la région où nous nous trouvons ?
- A quel étage sommes-nous ?

Parmi ces 5 questions, chaque bonne réponse vaut un point.

Si le total = 4 ou 5, le test est normal

Si le total < 3, le test est anormal.

Pour terminer ce test, merci de répondre aux 5 questions suivantes, en ne vous aidant d'aucun document.

- En quelle **année** sommes-nous?
- En quel **mois** sommes-nous ?
- Quel est le **jour** de la semaine ?.....
- Quelle est la **saison** dans laquelle nous sommes?
- Dans quel **pays** vivons-nous?

Heure de fin du test :

Merci pour votre participation



Serment de Galien



« Je jure en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :



D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.



D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.



De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.



Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».



VERONIQUE BEUFFRE

CAROLINE MEGEVAND

**NUTRITION ET DECLIN COGNITIF CHEZ LES SUJETS AGES :
PLACE DU PHARMACIEN DANS LA PREVENTION ET LE DEPISTAGE A
L'OFFICINE**

RESUME :

Avec le vieillissement démographique de la population, vieillir en harmonie est un défi économique, de santé publique et personnel. Diverses pathologies telles que les maladies cardiovasculaires, le diabète, le cancer, l'ostéoporose, l'obésité sont associées à une augmentation du risque de déficits cognitifs mais également des facteurs environnementaux tels que l'exercice physique, le niveau d'éducation, les facteurs nutritionnels peuvent modifier ce risque. Récemment, plusieurs études ont mis en évidence qu'un profil de type diète méditerranéenne permettrait de vivre plus longtemps et en bonne santé, ainsi qu'un lien entre la nutrition et le déclin cognitif. Le pharmacien d'officine est confronté à des patients inquiets face à un éventuel dépistage de la maladie d'Alzheimer en milieu spécialisé, de ce fait, il pourrait avoir un rôle essentiel dans le dépistage précoce d'un déclin cognitif au sein de sa patientèle. Dans ce travail, un questionnaire, d'utilisation simple et rapide a été réalisé et évalué dans une étude officinale recrutant 156 personnes volontaires âgées de 50 ans et plus. Le questionnaire a permis entre autres d'identifier que plus de 20% des personnes interrogées présentaient un score associé à des troubles cognitifs alors qu'elles étaient apparemment saines et que des chutes récentes pouvaient être un facteur de risque.

LES MOTS CLES : Déclin cognitif, Nutrition, Personnes âgées, Pharmacien

ADRESSES : [Données personnelles retirées de la version diffusée]

[Données personnelles retirées de la version diffusée]

FILIERE : OFFICINE