



HAL
open science

Prévention de la maladie d'Alzheimer par la nutrition

Valentin Debout

► **To cite this version:**

Valentin Debout. Prévention de la maladie d'Alzheimer par la nutrition. Sciences pharmaceutiques. 2021. dumas-03151847

HAL Id: dumas-03151847

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03151847v1>

Submitted on 25 Feb 2021

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.

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Soutenue publiquement le 06/01/2020

Par Valentin Debout

**PREVENTION DE LA MALADIE D'ALZHEIMER PAR LA
NUTRITION**

MEMBRES DU JURY :

Président : **Mr. KAMEL Saïd.**
Professeur, Université de Picardie Jules Verne, Amiens.

Membres : **Mme. DEMAILLY Catherine.**
Professeur, Université de Picardie Jules Verne, Amiens.

Mme. GHIGHI Alice.
Docteur en pharmacie, Amiens.

Mr. FOULON Stéphane.
Médecin spécialiste en médecine générale, d'urgence et de la douleur, Amiens.

Thèse n°1

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier mon président de thèse, Monsieur Saïd Kamel, pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse. Pour cela, je vous en suis reconnaissant.

Je tiens à remercier également mon directeur de thèse, Madame Catherine Demailly. Pour avoir accepté de diriger ce travail, votre sympathie, votre disponibilité, le temps et l'investissement passés, je vous en suis vraiment reconnaissant.

A mon juge, Madame Alice Ghighi, comment exprimer toute la reconnaissance que j'ai pour vous ? Merci d'avoir cru en moi au tout début, de m'avoir encouragé dans l'apprentissage du métier de pharmacien et de continuer à me soutenir encore aujourd'hui. C'est un honneur et un plaisir de vous avoir à mes côtés pour ce moment.

A mon juge, Monsieur Stéphane Foulon, je suis vraiment content de pouvoir compter sur toi aujourd'hui et sur ta présence.

A mes parents, ça aura été difficile mais ça y est ! L'aboutissement de mon projet. Celui auquel vous avez cru depuis bien longtemps. Celui pour lequel vous m'avez encouragé et permis de réussir. Merci pour tout !

A mon frère/ma sœur, ma belle-sœur/mon beau-frère, vous m'avez encouragé à votre manière à réussir toutes ces années et à rédiger cette thèse. Je suis content de vous avoir à mes côtés pour que vous puissiez voir le dénouement.

A ma deuxième famille, Sophie, Maxime, Pierre, Geoffrey, ... Vous avez toujours été là pour moi, dans les bons comme dans les pires moments. Quatre ans que vous me supportez et je peux vous dire que vous n'avez pas fini d'entendre parler de moi ! Merci d'être toujours là.

A mon club d'épiciers, Juliette, Thomas, Cyril, Mathilde, on y est arrivés. Merci pour tous ces moments passés à la fac et en dehors, ces délires et fous rires. Vous êtes une superbe team !

A mon colloc', Julien, on en a bavé hein ? Ça fait plus d'un an maintenant que t'en entends parler, que tu la vis avec moi cette thèse, alors pour ça je t'en remercie, de ta patience aussi, mais également de tous les moments passés pour me la faire oublier.

A mes amis, Léa et Geoffrey, votre amitié indéfectible m'a permis aussi d'en arriver là. Merci à vous, et merci à tous les autres (Guillaume, Tiphany, Anastasia, Alexandre, Mélanie, Amélie, Johan, Loredana, Emilie, ...) de m'avoir encouragé durant toutes ces années.

Enfin, pour finir, je dédie ce travail à ma grand-mère. Tu es la pierre angulaire qui m'a donné envie de rédiger cette thèse. Pour toutes ces années d'amour, je te dois bien ça. Merci du fond du cœur.

Table des matières

REMERCIEMENTS	2
TABLE DES MATIERES	3
LISTE DES ABREVIATIONS	5
LISTE DES FIGURES	9
LISTE DES TABLEAUX	11
INTRODUCTION	12
1 PRESENTATION DE LA MALADIE	13
1.1 ÉPIDEMIOLOGIE	13
1.2 PHYSIOPATHOLOGIE	14
1.2.1 <i>Les mécanismes de la mémoire</i>	16
1.2.1.1 Définition	16
1.2.1.2 Types de mémoire	17
1.2.2 <i>Lésions cérébrales</i>	18
1.2.3 <i>Plaques séniles</i>	19
1.2.4 <i>Enchevêtrements neurofibrillaires</i>	21
1.2.5 <i>Autres phénomènes caractéristiques se déroulant lors du développement d'une MA</i> ..	23
1.3 SYMPTOMATOLOGIE	24
1.3.1 <i>Stade un : les troubles cognitifs subjectifs</i>	24
1.3.2 <i>Stade deux : stade prédéméntiel</i>	25
1.3.3 <i>Stade trois : stade démentiel</i>	25
1.3.3.1 Les troubles cognitifs.....	26
1.3.3.2 Les troubles psycho-comportementaux.....	27
1.3.4 <i>Stade quatre : stade sévère</i>	30
1.4 FACTEURS DE RISQUE	31
1.4.1 <i>Forme familiale</i>	31
1.4.2 <i>Forme sporadique</i>	31
1.4.2.1 Age.....	32
1.4.2.2 Sexe.....	32
1.4.2.3 Prédipositions génétiques.....	33
1.4.2.4 Complications cardio-vasculaires	33
1.4.2.4.1 Diabète	34
1.4.2.4.2 Sédentarité.....	34
1.4.2.4.3 Obésité	34
1.4.3 <i>Facteurs de risque probables</i>	35
1.5 TRAITEMENTS ET PREVENTION.....	35
2 L'ALIMENTATION DU PATIENT ALZHEIMER	37
2.1 MACRONUTRIMENTS ET MA.....	37
2.1.1 <i>Glucides</i>	37
2.1.2 <i>Lipides</i>	38
2.1.2.1 Source énergétique	38
2.1.2.2 Rôle structural	41
• Les AG Oméga-6.....	46
• Ratio oméga-6/oméga-3.....	48
2.2 MICRONUTRIMENTS	50
2.2.1 <i>Vitamines</i>	50
2.2.1.1 Vitamine A.....	50
2.2.1.2 Vitamine B ₁ (ou thiamine) (Figure 30).....	53

2.2.1.3	Vitamine B ₃ (niacine) (Figure 32)	58
2.2.1.4	Homocystéine & vitamines B ₆ , B ₉ et B ₁₂	61
	• Métabolisme de l'homocystéine	62
	• Hyperhomocystéinémie	63
	• Lien entre homocystéine, vitamines B ₆ , B ₉ , B ₁₂ et MA.....	64
2.2.1.5	Vitamine C (Figure 35).....	68
2.2.1.6	Vitamine D (Figure 38).....	72
2.2.1.7	Vitamine E (Figure 40).....	76
2.2.2	<i>Oligoéléments & métaux</i>	81
2.2.2.1	Sélénium (Figure 41).....	82
2.2.2.2	Zinc	86
2.2.2.3	Cuivre	91
2.2.2.4	Aluminium	93
2.2.3	<i>Autres nutriments potentiellement impliqués dans la MA</i>	98
2.2.3.1	Polyphénols	98
2.2.3.1.1	Resvératrol.....	98
2.2.3.1.2	Curcumine (Figure 54).....	105
2.2.3.1.3	Catéchines	110
2.2.3.2	Caféine	115
3	ADAPTATION ALIMENTAIRE/VIA UNE SUPPLEMENTATION	125
3.1	ADAPTATION PREVENTIVE	125
3.1.1	<i>Glucides & Corps cétoniques</i>	125
3.1.2	<i>Lipides</i>	126
3.1.2.1	Oméga-3	126
3.1.2.2	Oméga-6	127
3.1.3	<i>Vitamines</i>	129
3.1.3.1	Vitamine A.....	129
3.1.3.2	Vitamine B1	130
3.1.3.3	Vitamine B3	131
3.1.3.4	Vitamine B6	132
3.1.3.5	Vitamine B ₉	134
3.1.3.6	Vitamine B ₁₂	135
3.1.3.7	Vitamine C	136
3.1.3.8	Vitamine D	137
3.1.3.9	Vitamine E.....	138
3.1.4	<i>Oligoéléments & Métaux</i>	139
3.1.4.1	Se.....	139
3.1.4.2	Zn.....	140
3.1.4.3	Cu.....	142
3.1.4.4	Al	143
3.1.5	<i>Autres composés</i>	144
3.1.5.1	Polyphénols	144
3.1.5.1.1	Resvératrol.....	144
3.1.5.1.2	Curcumine.....	145
3.1.5.1.3	Catéchines	146
3.1.5.2	Caféine	146
	CONCLUSION	148
	BIBLIOGRAPHIE	150

Liste des abréviations

2

25(OH)D : 25-hydroxyvitamine D.

3

3-HK : 3-Hydroxykynurénine.

5

5-CQA : *5-CaffeolQuinic Acid*.

A

AA : Acide aminé.

Ach : Acétylcholine.

ADN : Acide désoxyribonucléique.

AG : Acide gras.

AGE : *Advanced Glycation End-products*.

AGMI : Acide gras mono-insaturé.

AGPI : Acide gras poly-insaturé.

AJR : Apport journalier recommandé.

Al : Aluminium.

AL : Acide linoléique.

ALA : Acide α -linoléique.

AMM : Autorisation de mise sur le marché.

AMP : Adénosine monophosphate.

AMPK : *AMP-activated protein Kinase*.

ANC : Apport nutritionnel conseillé.

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

ApoE : Apolipoprotéine E.

APP : *Amyloid Precursor Protein*.

AR : Acide rétinoïque.

ARA : Acide arachidonique.

ARNm : Acide ribonucléique messenger.

ASC : Ascorbate.

ATP : Adénosine triphosphate.

ATRA : Acide tout-*trans*-rétinoïque.

AVC : Accident vasculaire cérébral.

A β : *Amyloid β* .

B

BACE-1 : *Beta-site APP Cleaving Enzyme 1*.

BDNF : *Brain-Derived Neurotrophic Factor*.

BHE : Barrière hémato-encéphalique.

C

Ca : Calcium.

c-Abl : Abelson tyrosine kinase.

CAIDE : *Cardiovascular Risk Factors, Aging, and Dementia*.

Cd : Cadmium.

CHAP : *Chicago Health and Aging Project*.

ChAT : Choline acétyltransférase.

CoA : Coenzyme-A.

COX : Cyclo-oxygénase.

Cp : Céruloplasmine.

cPLA₂ : Phospholipase A₂ cytosolique.

CREB : *cAMP Response Element Binding protein*.

CRP : *C-Reactive Protein*.

Cu : Cuivre.

Cu,Zn-SOD : *Copper, Zinc Superoxide Dismutase*.

D

DHA : Acide docosahexaénoïque.

DHTP : Dose hebdomadaire tolérable provisoire.

DNF : Dégénérescences neurofibrillaires.

E

EC : Epicatéchine.

ECE : *Endothelin Converting Enzyme*.

ECG : Gallate d'épicatéchine.

EC-SOD : *Extracellular Superoxide Dismutase*.

EFSA : *European Food Safety Authority*.

EGC : Epigallocatechine.
EGCG : Gallate d'epigallocatechine.
EN : Equivalent niacine.
EPA : Acide eicosapentaenoïque.
ER : Ester de rétinyl.
ERK : *Extracellular signal-Regulated Kinase*.
ERN : Espèce réactive de l'azote.
ERO : Espèce réactive de l'oxygène.

F

FACIT : *Folic Acid and Carotid Intima-media Thickness*.
FDA : *Food and Drug Administration*.
Fe : Fer.

G

GABA : Acide γ -aminobutyrique.
GDNF : *Glial cell line-Derived Neurotrophic Factor*.
GPx : Glutathion peroxydase.
GR : Globule rouge.
GSH : Glutathion (forme réduite).
GSK-3 β : *Glycogen Synthase Kinase-3 β* .
GSSG : Glutathion (forme oxydée).

H

H₂O₂ : Peroxyde d'hydrogène.
HDL : *High Density Lipoprotein*.
HNE : *Hydroxynonenal*.
HO-1 : Hème oxygénase-1.
HTA : Hypertension artérielle.

I

ICAM-1 : *InterCellular Adhesion Molecule-1*.
IDE : *Insulin-Degrading Enzyme*.
IFN : Interféron.
IL : Interleukine.
IMC : Indice de masse corporelle.
iNOS : *inducible Nitric Oxide Synthase*.
INSEE : Institut national de la statistique et des études économiques.

IRM : Imagerie par résonance magnétique.

J

JECFA : *Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives*.

K

K : Potassium.
K_m : Constante de Michaelis.

L

LCR : Liquide céphalo-rachidien.
LKB-1 : *Liver kinase B-1*.
LOX : Lipo-oxygénase.
LPS : Lipopolysaccharide.

M

MA : Maladie d'Alzheimer.
MAP2 : *Microtubule Associated Protein 2*.
MAPK : *Mitogen-Activated Protein Kinase*.
MAT : Méthionine adénosyl-transférase.
MCP-1 : *Monocyte Chemoattractant Protein-1*.
MDA : Malondialdéhyde.
MDMA : 3,4-méthylènedioxy-N-méthylamphétamine.
miARN : micro Acide ribonucléotidique.
MMP : *Matrix Metalloproteinase*.
MMSE : *Mini Mental State Examination*.
Mn : Manganèse.
MnSOD : *Manganese-dependent Superoxide Dismutase*.
MSG : Monosodium glutamate.
MPTP : N-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine.
MT : Méthallothionéine.
mTOR : *mechanistic Target Of Rapamycin*.

N

Na : Sodium.
NA : Nicotinamide.
NAd : Noradrénaline.
NAD : Nicotinamide adénine dinucléotide.
NADPH : Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate.
NEP : Néprilysine.
NF- κ B : *Nuclear Factor- κ B*.
NGF : *Nerve growth factor*.
NLRP3 : *NOD-like receptor family, pyrin domain containing 3*.
NMDA : N-méthyl-D-aspartate.
NO : *Nitric Oxide*.
NOS : *Nitric Oxide Synthase*.
NR : Nicotinamide riboside.

O

OMS : Organisation mondiale de la santé.

P

PGC-1 α : *Peroxisome proliferator-activated receptor Gamma Coactivator 1- α* .
PGD2 : Prostaglandine D2.
PGE2 : Prostaglandine E2.
PGH2 : Prostaglandine H2.
P-gp : Glycoprotéine P.
PHF : *Paired Helical Filaments*.
PI3K : Phosphatidylinositol 3-kinase.
PKA : Protéine kinase A.
PKC : Protéine kinase C.
PKN α : Protein Kinase N α .
PL : Phospholipide.
PLP : Phosphate de pyridoxal.
PLT : Potentialisation à long terme.
PP2A : Protéine phosphatase 2A.
PPAR γ : *Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ* .
PREADViSE : *Prevention of Alzheimer's Disease by Vitamin E and Selenium*.
PS1 : Préséniline 1.

PS2 : Préséniline 2.
PTEN : *Phosphatase and TENsin homolog*.

Q

QI : Quotient intellectuel.

R

RAF-1 : *Rapidly Accelerated Fibrosarcoma-1*.
RAGE : *Receptor Advanced Glycation End-products*.
RAR : *Retinoic Acid Receptor*.
RC : Restriction calorique.
RCPG : Récepteur couplé aux protéines G.
RE : Réticulum endoplasmique.
RXR : *Retinoic X Receptor*.

S

SAH : S-adénosyl-homocystéine.
SAM : S-adénosylméthionine.
sAPP : *soluble Amyloid Precursor Protein*.
SCI : *Subjective Cognitive Impairment*.
Se : Sélénium.
Se-Cys : Sélénocystéine.
SeIP : Sélénoprotéine P.
Se-Met : Sélénométhionine.
Ser : Sérine.
SIRT : Sirtuine.
SNC : Système nerveux central.
SOD : Superoxyde dismutase.
STAT : *Signal transducer and activator of transcription*.
SVCT2 : *Sodium-dependent vitamin C transporter 2*.
SYN : Synaptophysine.

T

tau : *tubule associated unit*.
TCL : Troubles cognitifs légers.
TCM : Triglycérides à chaîne moyenne.
TDP : Thiamine diphosphate.

TE : Tocophérol équivalent.
TEP : Tomographie par émission de positons.
Th2 : Lymphocyte T auxiliaire 2.
THS : Traitement hormono-substitutif.
TNF α : *Tumor Necrosis Factor α* .
TTR : Transthyrétine.

U

UI : Unité internationale.

V

VDBP : *Vitamin D-Binding Protein*,
VDR : *Vitamin D Receptor*.

V_{max} : Vitesse initiale maximale.

W

WHICAP : *The Washington Heights-Inwood Columbia Aging Project*.

Z

Zn : Zinc.

α

α -TTP : *α -Tocopherol Transfer Protein..*

Liste des figures

FIGURE 1 : REPARTITION DES DEMENCES ⁽²³⁾	15
FIGURE 2 : LES DIFFERENTS LOBES DU SYSTEME NERVEUX ⁽²⁵⁾	16
FIGURE 3 : ASPECT MICROSCOPIQUE DES PLAQUES SENILES TEL QUE PRESENTE PAR LE DR. ALOIS ALZHEIMER ⁽³⁷⁾	19
FIGURE 4 : STRUCTURE DE L'APP ⁽⁴¹⁾	20
FIGURE 5 : PRODUCTION DU PEPTIDE β -AMYLOÏDE ⁽⁴²⁾	20
FIGURE 6 : CASCADE AMYLOÏDOGENE ET PRODUCTION DES PLAQUES SENILES ⁽⁵⁰⁾	21
FIGURE 7 : PROCESSUS DE FORMATION DE DNF DANS LA MA ⁽⁵³⁾	22
FIGURE 8 : L'ECHELLE ALIMENTAIRE DE BLANDFORD ⁽⁶⁰⁾	29
FIGURE 9 : REPRESENTATION D'UN CERVEAU SAIN VERSUS L'ATROPHIE D'UN CERVEAU AU STADE AVANCE DE LA MA ⁽⁵³⁾	30
FIGURE 10 : SYNTHÈSE DES CORPS CÉTONIQUES ⁽¹⁰⁹⁾	39
FIGURE 11 : LES DIFFÉRENTES CLASSES D'AG ⁽⁹⁵⁾	41
FIGURE 12 : MODULATION PAR LE DHA DE LA TRANSCRIPTION GÉNIQUE VIA L'ACTION D'HÉTÉRODIMÈRES DE FACTEURS DE TRANSCRIPTION RXR/PPAR ⁽¹⁴⁰⁾	44
FIGURE 13 : STRUCTURE CARBONÉE DE L'ARA ⁽¹⁶⁷⁾	46
FIGURE 14 : VOIE COMMUNE DE CONVERSION MÉTABOLIQUE DES AG OMEGA-6 ET OMEGA-3 ⁽¹⁸⁸⁾	48
FIGURE 15 : STRUCTURES CHIMIQUES DES DÉRIVÉS DE LA VITAMINE A ⁽¹⁹⁸⁾	50
FIGURE 16 : IMMUNOMARQUAGE DU MARQUEUR SYN (VERT) ET DES PLAQUES A β (ROUGE) ⁽²²⁰⁾	52
FIGURE 17 : DOUBLE COLORATION DE LA MAP2 (MICROTUBULE ASSOCIATED PROTEIN 2) ET DES PLAQUES A β CHEZ LES SOURIS CONTRÔLES (GAUCHE) ET TRAITÉES PAR AR (DROITE) ⁽²²⁰⁾	52
FIGURE 18 : STRUCTURE CHIMIQUE DE LA THIAMINE ⁽¹⁹⁸⁾	53
FIGURE 19 : RÔLE DE LA THIAMINE DANS LE MÉTABOLISME CÉRÉBRAL DU GLUCOSE ⁽²⁴¹⁾	56
FIGURE 20 : STRUCTURES CHIMIQUES DES DIFFÉRENTES FORMES ET DÉRIVÉS DE LA NIACINE ⁽²⁵⁹⁾	58
FIGURE 21 : DYSFONCTIONNEMENT MITOCHONDRIAL ET MITOPHAGIE ALTÉRÉE DANS LA MA ⁽²⁷¹⁾	60
FIGURE 22 : MÉTABOLISME DE L'HOMOCYSTEINE ET INTERACTION AVEC LES VITAMINES B ₆ , B ₉ ET B ₁₂ ⁽²⁸³⁾	63
FIGURE 23 : STRUCTURES CHIMIQUES DES DIFFÉRENTES FORMES DE LA VITAMINE C ⁽³³³⁾	68
FIGURE 24 : RÉGULATION DE L'ACTIVATION PRO-INFLAMMATOIRE MICROGLIALE PAR LE TRANSPORTEUR SVCT2 ⁽³⁵²⁾	70
FIGURE 25 : STRUCTURE CHIMIQUE DES DEUX FORMES PRINCIPALES DE LA VITAMINE D ⁽³⁶⁷⁾	72
FIGURE 26 : PROTÉINES ASSOCIÉES À LA VITAMINE D ET À LA MA ⁽⁴⁰²⁾	74
FIGURE 27 : STRUCTURES CHIMIQUES DES TOCOPHÉROLS ET TOCOTRIENOLS ⁽⁴²⁷⁾	76
FIGURE 28 : STRUCTURE CHIMIQUE DES DIFFÉRENTES FORMES DE SÉLENIUM (SE) ⁽⁴⁶³⁾	82
FIGURE 29 : INTERACTIONS DE LA SELP ET DU RÉCEPTEUR DE L'APOE2 DANS LA DÉLIVRANCE DU SE POUR LES NEURONES ⁽⁴⁷⁰⁾	84
FIGURE 30 : IMPLICATION DE LA SELP DANS LA MA ⁽⁴⁹¹⁾	86
FIGURE 31 : ACTION DE LA CU,ZN-SOD SUR LE RADICAL SUPEROXYDE ⁽⁵⁰⁰⁾	88
FIGURE 32 : CONTRIBUTION DU ZN EXTRA- ET INTRACELLULAIRE À L'AGREGATION TOXIQUE DE A β ⁽⁵¹⁹⁾	90
FIGURE 33 : STRUCTURE CHIMIQUE DU MALTOLATE D'AL ⁽⁵⁴⁵⁾	94
FIGURE 34 : STRUCTURE CHIMIQUE DU LACTATE D'AL ⁽⁵⁴⁸⁾	95
FIGURE 35 : SITES D'INTERACTION POSSIBLE ENTRE L'AL ET LA PROTÉINE TAU HYPERPHOSPHORYLÉE ASSOCIÉE AUX MICROFILAMENTS CYTOSQUELETTIQUES ET AUX ENCHEVÊTREMENTS NEUROFIBRILLAIRES PRÉSENTS DANS LA MA ⁽⁵⁵³⁾	96
FIGURE 36 : STRUCTURE CHIMIQUE DU RESVERATROL ⁽⁵⁷⁴⁾	98
FIGURE 37 : RESVERATROL ET LA RELATION COMPLEXE ENTRE L'AMPK ET LA SIRT1 ⁽⁵⁷⁷⁾	99
FIGURE 38 : EFFETS ANTI-INFLAMMATOIRES DU RESVERATROL ET RÔLE DE SIRT1 DANS LA MA ⁽⁵⁸³⁾	100
FIGURE 39 : RÔLES PRINCIPAUX DE SIRT1 DANS LA MA ⁽⁵⁹⁵⁾	102
FIGURE 40 : PRODUCTION ET CLAIRANCE DE A β DANS LE CERVEAU ET EFFETS POTENTIELS DU RESVERATROL ⁽⁶⁰⁰⁾	103
FIGURE 41 : STRUCTURE CHIMIQUE DE LA CURCUMINE ⁽⁶⁰⁵⁾	105

FIGURE 42 : EFFET DE LA CURCUMINE SUR LA MEMBRANE LIPIDIQUE ⁽⁶⁰⁷⁾	106
FIGURE 43 : EFFETS DE LA CURCUMINE SUR LA PROTEINE β -AMYLOÏDE (PMOLES/L) ⁽⁶²⁶⁾	109
FIGURE 44 : STRUCTURES CHIMIQUES DE PLUSIEURS CATECHINES ⁽⁶²⁷⁾	110
FIGURE 45 : MODELE SCHEMATIQUE DE L'EFFET NEUROPROTECTEUR ET DU PROCESSUS DE REGULATION DE L'APP PAR L'EGCG ⁽⁶²⁸⁾	111
FIGURE 46 : LES POTENTIELS EFFETS DE L'EGCG DANS LA PATHOGENESE DE LA MA ⁽⁶⁴⁰⁾	113
FIGURE 47 : STRUCTURE CHIMIQUE DE LA CAFEINE ⁽⁶⁵⁴⁾	115
FIGURE 48 : SITUATIONS ILLUSTRANT LA PRODUCTION/CLAIRANCE DU PEPTIDE A β DANS LE CERVEAU, LES ACTIONS SUPPRESSIVES DE LA CAFEINE SUR LA PRODUCTION DU PEPTIDE ET LES EFFETS RESULTANTS SUR SES NIVEAUX DANS LE CERVEAU ET LE PLASMA ⁽⁶⁵⁹⁾	117
FIGURE 49 : REDUCTION DES TAUX PLASMATIQUES DU PEPTIDE A β 40 ET DE CYTOKINES PRO-INFLAMMATOIRES HIPPOCAMPIQUES CHEZ DES SOURIS PRESENTANT DES TAUX PLASMATIQUES ELEVES DE CAFEINE PAR RAPPORT A DES SOURIS PRESENTANT DE FAIBLES TAUX EN CAFEINE ⁽⁶⁵⁹⁾	118

Liste des tableaux

<u>TABLEAU 1</u> : REPARTITION DES DIFFERENTS TYPES D'AG DE L'HUILE DE NOIX DE COCO ⁽⁶⁹⁴⁾	126
<u>TABLEAU 2</u> : PRINCIPALES SOURCES DE DHA ⁽⁶⁹⁷⁾	127
<u>TABLEAU 3</u> : PRINCIPALES SOURCES D'AL ⁽⁶⁹⁸⁾	128
<u>TABLEAU 4</u> : PRINCIPALES SOURCES D'ARA ⁽⁶⁹⁸⁾	128
<u>TABLEAU 5</u> : PRINCIPALES SOURCES DE VITAMINE A ^(698,703)	130
<u>TABLEAU 6</u> : PRINCIPALES SOURCES DE VITAMINE B ₁ ^(198,698)	131
<u>TABLEAU 7</u> : PRINCIPALES SOURCES DE VITAMINE B ₃ ^(698,707)	132
<u>TABLEAU 8</u> : PRINCIPALES SOURCES DE VITAMINE B ₆ ⁽⁶⁹⁸⁾	133
<u>TABLEAU 9</u> : PRINCIPALES SOURCES DE VITAMINE B ₉ ^(698,716)	134
<u>TABLEAU 10</u> : PRINCIPALES SOURCES DE VITAMINE B ₁₂ ^(198,698)	135
<u>TABLEAU 11</u> : PRINCIPALES SOURCES DE VITAMINE C ⁽⁶⁹⁸⁾	137
<u>TABLEAU 12</u> : PRINCIPALES SOURCES DE VITAMINE D ⁽⁶⁹⁸⁾	138
<u>TABLEAU 13</u> : PRINCIPALES SOURCES DE VITAMINE E ^(198,698)	139
<u>TABLEAU 14</u> : PRINCIPALES SOURCES DE SE DANS L'ALIMENTATION ⁽⁶⁹⁸⁾	140
<u>TABLEAU 15</u> : PRINCIPALES SOURCES DE ZN DANS L'ALIMENTATION ⁽⁶⁹⁸⁾	142
<u>TABLEAU 16</u> : PRINCIPALES SOURCES DE CU DANS L'ALIMENTATION ⁽⁶⁹⁸⁾	143
<u>TABLEAU 17</u> : PRINCIPALES SOURCES D'AL DANS L'ALIMENTATION ⁽⁷³¹⁾	144
<u>TABLEAU 18</u> : PRINCIPALES SOURCES DE CAFEINE DANS L'ALIMENTATION ⁽⁷³⁸⁾	147

Introduction

La Maladie d'Alzheimer (MA) devrait toucher environ 1,4 millions d'individus d'ici 2030 en France. Elle se caractérise par une détérioration des fonctions cognitives touchant principalement la mémoire. Au niveau clinique, une perte à la fois neuronale et synaptique, associée à la formation de plaques amyloïdes extracellulaires constituées de peptide A β mais aussi à des dépôts intracellulaires de protéine tau (*tubule associated unit*) formant des enchevêtrements neurofibrillaires, est constatée. Sur les 244 médicaments expérimentaux testés entre les années 2000 et 2010, un seul a été autorisé de commercialisation : la mémantine aujourd'hui déremboursée en raison d'un rapport bénéfice/risque défavorable. A ce jour, les recherches scientifiques dans le traitement de la MA n'ont donné que des résultats frustrants ou inattendus. La prise en charge thérapeutique de ces patients est donc limitée.

Les nombreuses thérapies proposées à l'heure actuelle dans la MA permettent de ralentir le déclin cognitif et d'améliorer la vie quotidienne du malade. En revanche, l'alimentation est très brièvement évoquée dans ces thérapies alors que la nutrition fait l'objet de nombreuses recherches et démontre un impact positif qui mériterait de s'y intéresser plus longuement. Les lipides, vitamines, oligoéléments et autres composés présentent de nombreux bénéfices peu ou mal exploités qui permettraient peut-être d'agir comme solution préventive du développement de la MA ou de certains troubles rencontrés. La question aujourd'hui est de savoir lesquels. Quels sont ceux qui peuvent avoir une influence sur la physiopathologie de la MA et dans quelle mesure leurs sources alimentaires peuvent agir ?

C'est la raison pour laquelle, dans un premier temps, cette thèse présente les généralités sur l'épidémiologie de la MA, sa physiopathologie et ses symptômes. Puis, nous aborderons le rôle des principaux nutriments étudiés dans la MA et ceux qui ont montré le plus d'intérêt. Enfin, nous finirons par dresser une liste des aliments bénéfiques où retrouver ces nutriments ainsi que les objectifs à atteindre afin de prévenir ou freiner le développement de la MA.

1 Présentation de la maladie

1.1 Épidémiologie

La MA est une pathologie neurodégénérative appartenant au groupe des démences, elle en est la forme la plus répandue dans les pays industrialisés puisqu'elle touche au niveau mondial 35,6 millions de personnes⁽¹⁾. Un nombre qui devrait augmenter et atteindre environ 160 millions d'individus d'ici 2050 selon certains chercheurs⁽²⁾ et l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)⁽³⁾.

Dans les pays industrialisés, environ 1% de la population âgée de 65 ans est touchée par la maladie, et ce chiffre double tous les cinq ans : 0,5% avant 65 ans, puis entre 2 et 4% après 65 ans, jusqu'à atteindre 15% dès 80 ans⁽⁴⁾. La MA est devenue un problème majeur de santé publique dans les pays occidentaux, où l'espérance de vie atteint 77,8 ans en 2015⁽⁵⁾. La plus grande augmentation de cas devrait survenir dans les pays faiblement ou moyennement industrialisés en raison de la hausse de l'espérance de vie mais aussi d'un accès restreint aux soins et de l'absence d'une politique de prévention ciblée.

En France, la MA touche environ 900 000 personnes (1,34% de la population) et 225 000 nouveaux cas sont déclarés chaque année⁽⁶⁾, soit un nouveau cas toutes les trois minutes. En réalité, il faut multiplier par trois le nombre d'individus réellement touchés. En effet, elle nécessite une implication plus ou moins importante du personnel soignant et de l'entourage de l'individu concerné, ce qui revient à parler ici de trois millions de personnes.

Cependant, il faut prendre en compte que les estimations de prévalence et d'incidence reposent sur des hypothèses en lien avec les projections démographiques. Malgré cette prévalence élevée, les taux d'incidence ont tendance à réduire avec l'augmentation en âge depuis les années 70 en Europe : ils triplent avant l'âge de 65 ans, doublent avant l'âge de 75 ans et ne sont multipliés que par 1,5 autour de 85 ans⁽⁷⁾. Ceci s'expliquerait par un taux de natalité moins élevé durant cette période, d'une meilleure prise en charge des maladies cardio-vasculaires (connues pour avoir une implication avec la MA) et une amélioration du niveau d'éducation⁽⁸⁾.

Si la MA touche un nombre considérable d'individus, elle présente également un coût important pour la société. Selon le Rapport Mondial Alzheimer de 2015⁽⁶⁾, les coûts globaux seraient passés de 604 milliards de dollars américains en 2010 à 818 milliards en 2015, soit une nette augmentation de 35,4%. Selon un rapport d'étude de la Fondation Médéric Alzheimer publié en 2015⁽⁹⁾, l'ensemble des dépenses annuelles engendrées par la maladie en France s'élève à 19,3 milliards d'euros. Des dépenses qui s'expliquent par des frais d'hospitalisation causés par les complications de la maladie, des soins paramédicaux faisant intervenir les différents corps du milieu médical, et l'aide informelle prodiguée pour le bien-être du malade. A cela pourrait s'ajouter les coûts médico-sociaux souvent sous-estimés, amenant ainsi l'ensemble des coûts à la somme de 30 milliards d'euros.

En termes de sex-ratio, la prévalence de la MA est plus élevée chez les femmes que chez les hommes⁽¹⁰⁾. Leurs chances de développer la maladie sont en effet plus élevées : 1,56 pour la population féminine, contre 1,18 pour la population masculine⁽¹¹⁾. A noter que ce nombre plus élevé de cas est, entre autres, lié à une espérance de vie plus élevée : 85,4 ans contre 79,5 pour les hommes, selon l'Institut national de la statistique et des études économiques (INSEE)⁽¹²⁾.

Quant à l'appartenance à un groupe ethnique, le risque est d'autant plus élevé s'il s'agit d'individus Afro-Américains ou de certains groupes hispaniques^(13,14).

Il s'agit de la seule maladie parmi les dix plus meurtrières contre laquelle il n'existe à l'heure actuelle aucun traitement efficace. Elle constitue la quatrième cause de mortalité en France⁽¹⁵⁾ ; mais aussi la deuxième maladie la plus crainte après le cancer en raison des atteintes de la mémoire, des souvenirs, des pensées, des émotions et du *soi*.

1.2 Physiopathologie

Comme dit précédemment, la MA est une démence, c'est-à-dire une maladie du cerveau se caractérisant par une altération importante des fonctions cognitives ainsi que des troubles émotionnels et comportementaux survenant chez un individu.

Elle est à distinguer de la démence vasculaire qui se caractérise par une réduction du flux sanguin cérébral et fait généralement suite à de multiples petits accidents vasculaires cérébraux (AVC) conduisant à la destruction importante de tissus. Ces deux types de démence (**Figure 1**) font partie de la démence mixte, elles s'encouragent mutuellement, que cela soit dans la dégradation ou l'amélioration. Autrement dit, en traitant l'une, les dégâts de l'autre sont potentiellement évités.

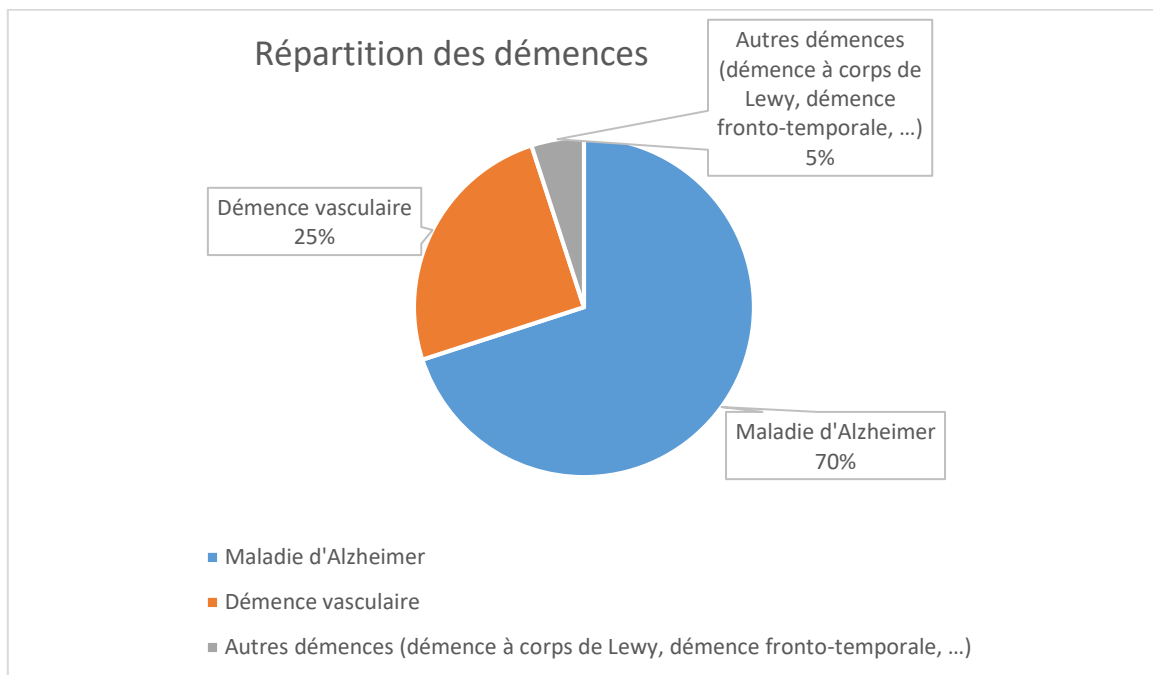


Figure 1 : Répartition des démences⁽¹⁶⁾.

Pour désigner la MA, le terme de démence « hippocampique » est également utilisé, signifiant que la maladie touche premièrement l'hippocampe, une zone du cortex cérébral, et par la suite le cortex cérébral lui-même, principal siège des fonctions mentales supérieures.

1.2.1 Les mécanismes de la mémoire

1.2.1.1 Définition

Un individu humain reçoit chaque jour de nouvelles informations (auditives, visuelles, olfactives...) qu'il va enregistrer. Cette capacité à emmagasiner, conserver ou restituer les informations est ce qu'on appelle la mémoire.

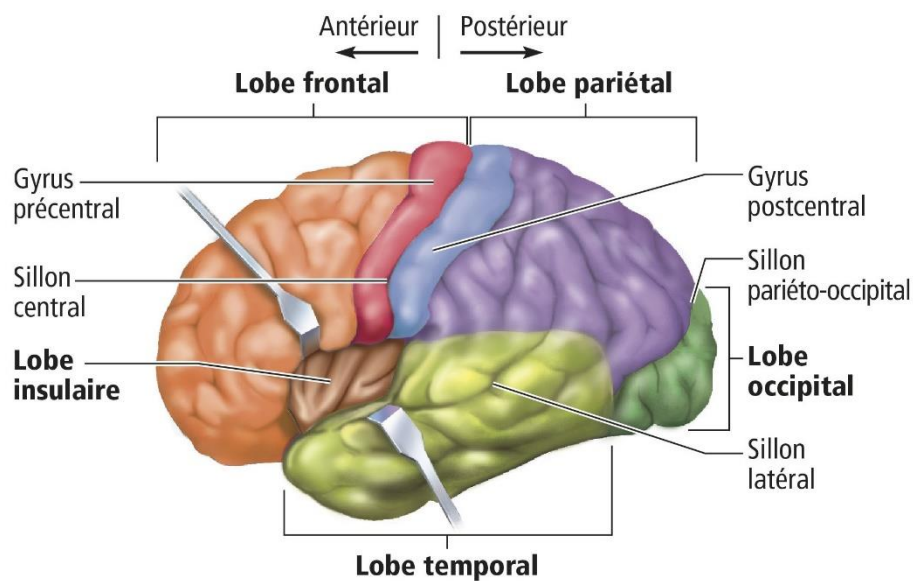


Figure 2 : Les différents lobes du système nerveux⁽¹⁷⁾.

C'est le lobe temporal, impliqué dans l'audition, le langage et la mémoire, qui nous intéresse ici (**Figure 2**). Dans ce dernier se retrouve l'hippocampe, une structure ayant un rôle essentiel dans le stockage des souvenirs personnels et autobiographiques, ainsi que dans l'orientation spatiale, mais aussi une des premières structures atteintes dans la MA.

Dans l'hippocampe, deux principaux neurotransmetteurs ayant un rôle essentiel dans la MA ont été identifiés : l'acétylcholine (ACh) et le glutamate. L'ACh est un neurotransmetteur impliqué dans les processus d'apprentissage et de mémoire, c'est le seul qui n'est pas fabriqué à partir d'un acide aminé (AA). Il provient de la choline et de la forme active de la vitamine B₅ (ou acide pantothénique) présents dans l'alimentation. Son rôle est de déclencher la contraction musculaire et de stimuler

l'excrétion d'hormones. Au niveau de la mémoire, un taux élevé d'Ach facilite l'étape d'encodage des informations tandis qu'un faible taux permet la consolidation de nouveaux souvenirs⁽¹⁸⁾. Dans la MA, une corrélation a été retrouvée entre la détérioration des fonctions cognitives et une réserve cholinergique réduite⁽¹⁹⁾. Le glutamate est quant à lui le principal neurotransmetteur excitateur du système nerveux central (SNC)⁽²⁰⁾. Les neurones l'utilisent sous la forme de glutamate même ou sous la forme d'un de ses métabolites, le GABA (ou Acide γ -aminobutyrique). Dans la MA, il est produit en excès, ce qui a pour effet de stimuler plus spécifiquement l'un de ses récepteurs, le récepteur N-méthyl-D-aspartate (NMDA). En résulte alors une entrée massive de calcium (Ca) à l'intérieur de la cellule et donc une accumulation de celui-ci, conduisant au phénomène de mort cellulaire.

Ainsi, les capacités de l'hippocampe croissent constamment dans le but de stocker les informations via le phénomène de neurogenèse. Ce dernier est actif tout au long de la vie de l'homme et consiste en une différenciation de cellules souches en neurones. Cette neurogenèse a tendance à être augmentée lors d'un exercice physique et lors de l'apprentissage, et diminuée par le stress, la dépression, l'âge et l'alcool.

1.2.1.2 *Types de mémoire*

Deux principaux types de mémoire sont distingués : la mémoire à long terme et celle à court terme. La mémoire à long terme regroupe la mémoire épisodique, la mémoire sémantique, la mémoire procédurale et la mémoire perceptive. L'ensemble de ces mémoires est caractérisé par leur interconnexion^(21,22) faisant intervenir des réseaux neuronaux distincts :

- La mémoire épisodique : elle se caractérise par les capacités d'un individu à restituer un souvenir d'un point de vue spatio-temporel. Apparaissant vers l'âge de trois à cinq ans, elle permet de prendre conscience de l'identité de soi et du temps qui passe. Elle se trouve connectée à la mémoire sémantique et constitue le premier type de mémoire à être affecté par la MA.
- La mémoire sémantique : c'est l'acquisition de connaissances générales sur soi (sa personnalité, son expérience, son vécu...) et sur le monde environnant (géographie, actualités, relations sociales...). Elle se distingue de la mémoire

épisode par le simple fait qu'un individu ne pourra se souvenir quand et où ces connaissances ont été acquises.

- La mémoire procédurale : ce type de mémoire à long terme correspond aux automatismes inconscients, il s'agit de la mémoire des savoir-faire (marcher, conduire, faire du vélo). Elle est implicite, à l'inverse des précédentes, ce qui signifie qu'un individu présentera des difficultés à expliquer comment il procède. Elle résiste au temps et à la MA.
- La mémoire perceptive : celle-ci repose sur l'utilisation des sens d'un individu, que cela soit olfactif, visuel ou auditif. Elle permet ainsi de se souvenir des voix, des lieux ou des visages.
- La mémoire de travail ou mémoire à court terme : elle stocke et utilise les informations pendant une période très courte, c'est elle qui est sollicitée en permanence dans nos activités de la vie quotidienne.

1.2.2 Lésions cérébrales

Un individu atteint de la MA présente deux types de lésions : les plaques amyloïdes extracellulaires, également appelées plaques séniles, et les enchevêtrements neurofibrillaires intra-neuronaux, dus au fonctionnement anormal de la protéine tau.

Ces lésions ont commencé à être décrites par le Dr. Aloïs Alzheimer durant l'année 1906⁽²³⁾. Ce psychiatre et neurologue allemand a examiné le cerveau d'une patiente de 56 ans décédée qui présentait une perte progressive de ses capacités intellectuelles. Il a pu constater une grande atrophie corticale de son cerveau associée à des dépôts anormaux présents entre les cellules nerveuses (**Figure 3**).

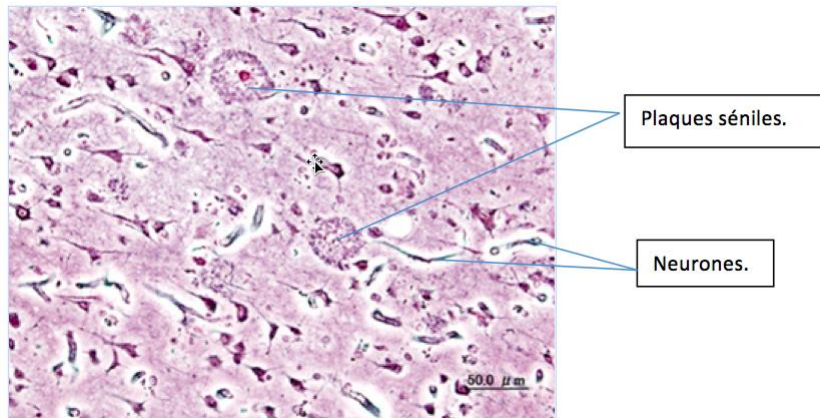


Figure 3 : Aspect microscopique des plaques séniles tel que présenté par le Dr. Alois Alzheimer⁽²⁴⁾.

Ces dépôts s'avèrent être un amas de plusieurs protéines naturellement présentes dans l'organisme, mais retrouvées anormalement concentrées dans le cerveau des individus atteints de la MA. L'appellation « amyloïde » provient de Rudolf Virchow en 1854, un spécialiste allemand de l'histologie pathologique, qui prenait initialement cette masse pour un sucre se colorant en violet au contact de lugol⁽²⁵⁾. Ainsi, amylo- renvoie à amidon, tandis que le suffixe -ïde signifie « ressemble à ».

La MA se caractérise par la présence d'agrégats de protéines β -amyloïdes et de protéines tau, s'accumulant d'année en année, pendant 10 à 20 ans avant l'apparition des troubles cognitifs, qui seraient à l'origine-même de l'altération des fonctions neuronales et de leur dégénérescence⁽²⁶⁾. Cette accumulation déclenche une neuro-inflammation, un stress oxydant et des lésions mitochondriales entraînant la perte de neurones mais également de substance blanche dans le cerveau.

1.2.3 Plaques séniles

Les plaques amyloïdes, retrouvées chez 20 à 40% des individus atteints de la MA⁽²⁷⁾, sont des lésions composites se caractérisant par un dépôt (le cœur) et des lésions neurofibrillaires (la couronne). Le centre de ces plaques comporte un dépôt initialement pris pour de la nécrose. Le peptide contenu dans cette substance amyloïde est aujourd'hui connu sous le nom d'A β . Principal composant des plaques, le peptide A β est un polypeptide constitué de 39 à 43 AA aussi nommé *amyloid beta* (A β). Celui-ci se forme par la coupure d'une protéine plus grande appelée APP

(*Amyloid Protein Precursor*), un composant normal de l'organisme situé sur la membrane des neurones et permettant leur croissance et leur survie (**Figure 4**).

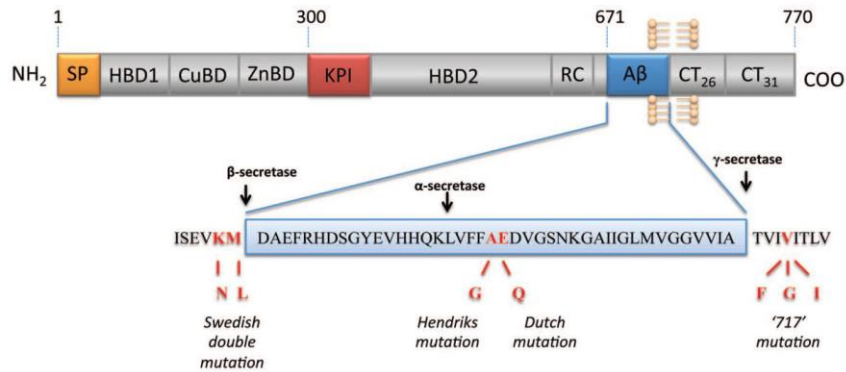


Figure 4 : Structure de l'APP⁽²⁸⁾.

La production du peptide β -amyloïde se déroule dans la voie amyloïdogène (**Figure 5**).

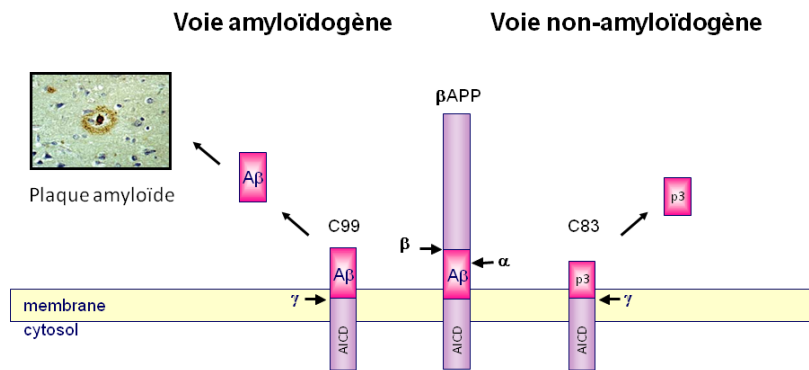


Figure 5 : Production du peptide β -amyloïde⁽²⁹⁾.

C'est par cette voie que, dans les années 2000, l'APP a été identifié comme un récepteur à dépendance, composé de 695 AA⁽³⁰⁾. Ce récepteur est clivé par des protéases à trois reprises, produisant ainsi des fragments de longueur différente, aux sites β , γ et caspase^(31,32). Les quatre fragments ainsi produits sont dénommés sAPP β (*soluble Amyloid Precursor Protein β*), Jcasp, C31 et β -amyloïde.

La plaque sénile se forme par l'accumulation de protéines β -amyloïdes sous la forme d'oligomères, puis de fibrilles, constituant ainsi un dépôt de protéines β -amyloïdes et d'une couronne de prolongements axonaux chargés de protéine tau ou

de récepteurs APP (**Figure 6**). Cette plaque sénile comporte une ou plusieurs cellules microgliales activées dont le rôle reste encore discuté. Elles pourraient, d'un côté, permettre la transformation amyloïde du peptide A β ou, d'un autre côté, favoriser la phagocytose des fibrilles amyloïdes déjà produites. Ces cellules produisent des chimiokines qui contribuent à une inflammation locale.

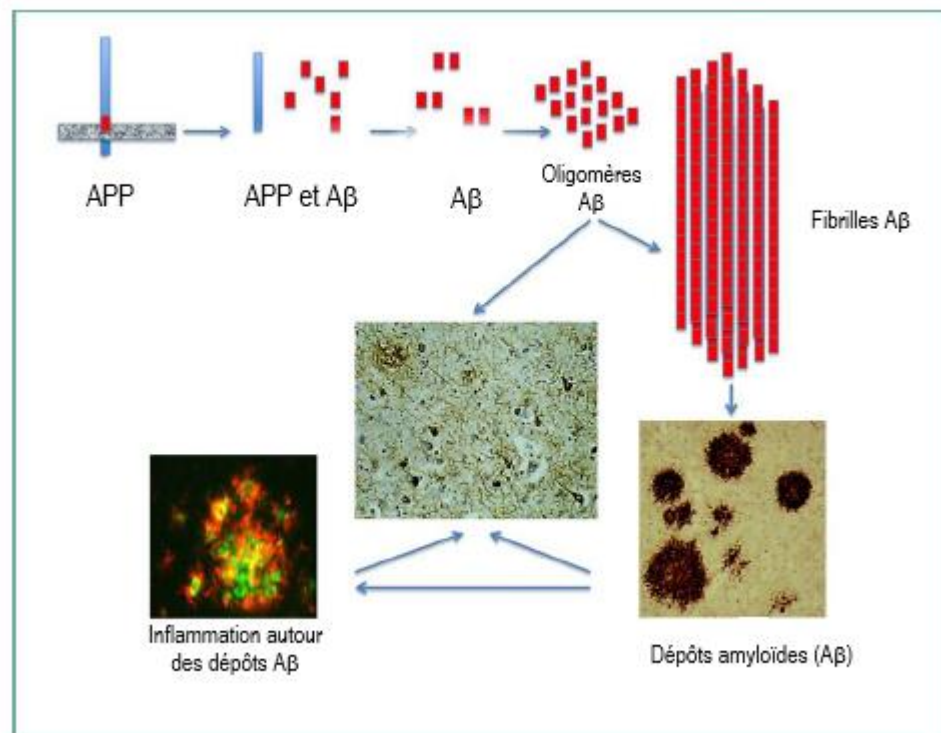


Figure 6 : Cascade amyloïdogène et production des plaques séniles⁽³³⁾.

Le taux de peptide A β est régulé par plusieurs protéases assurant sa dégradation : l'enzyme de dégradation de l'insuline (IDE, pour *Insulin-Degrading Enzyme*), la néprilysine (NEP) et l'enzyme de conversion de l'endothéline (ECE, pour *Endothelin Converting Enzyme*)⁽³⁴⁾. Ainsi, chez un individu sain, les taux endogènes de ce peptide sont régis par un équilibre entre sa formation et sa dégradation. Dans le cas de la MA, une perturbation des protéases est constatée, qui aurait alors tendance à être inactivées ou surexprimées.

1.2.4 Enchevêtrements neurofibrillaires

Appelés également dégénérescences neurofibrillaires (DNF), ces enchevêtrements sont des structures filamenteuses du cytosquelette assurant le

transport des nutriments dans les neurones, et maintenues ensemble par la protéine tau.

Les DNF sont constituées d'une accumulation de fibrilles pathologiques, constituées elles-mêmes de filaments appelés PHF (*Paired Helical Filaments*). Ces derniers sont présents dans le cytoplasme des neurones, aux abords des plaques séniles et dans les neurites en dégénérescence.

Originellement présente dans le cerveau, la protéine tau est l'élément principal des PHF. Sa présence n'est pas spécifique de la MA car elle peut être retrouvée dans de nombreuses autres maladies neurodégénératives comme la maladie de Parkinson ou les démences fronto-temporales. Ces maladies sont ainsi qualifiées de tauopathies. La protéine tau semble protéger les neurones en jouant un rôle dans la signalisation neuronale et le transport axonal, et en s'associant aux microtubules via un phénomène de polymérisation. Mais, cette protéine tau devient problématique dans la MA dès lors qu'elle s'accumule, car elle bloque les microtubules. Cela provoque ainsi une compression des neurones par les filaments, qui les endommage et finit par provoquer leur mort (**Figure 7**).

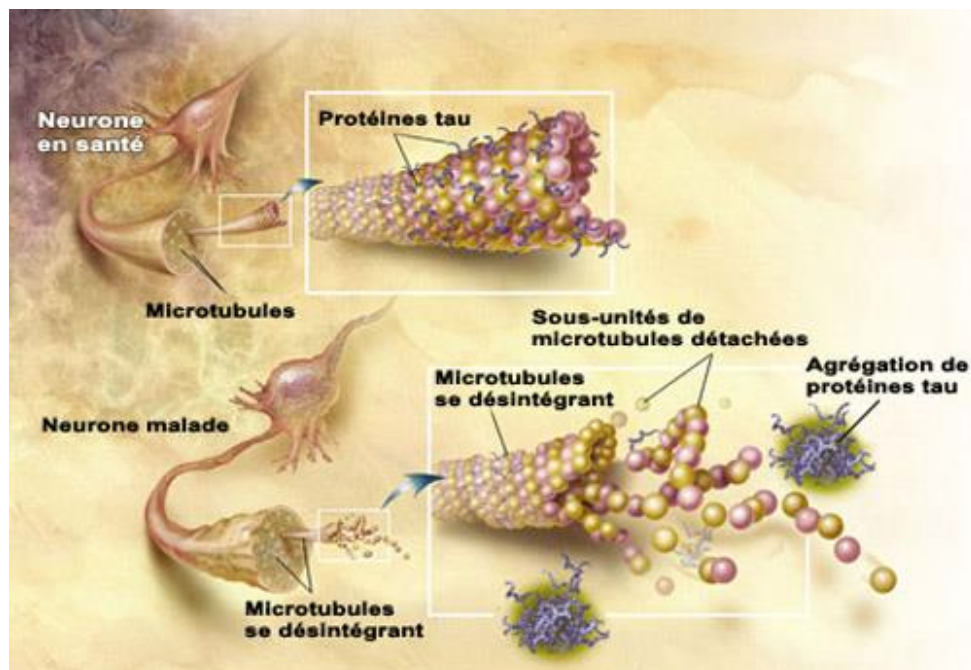


Figure 7 : Processus de formation de DNF dans la MA⁽³⁵⁾.

L'accumulation de cette protéine tau est principalement due à une modification de leur structure par phosphorylation. En effet, plus cette protéine est phosphorylée, moins elle aura tendance à interagir avec le microtubule. En temps normal, les protéines tau ont tendance à se détacher puis sont remplacées et dégradées. Dans la MA, elles se détachent correctement des microtubules mais ne sont pas toutes éliminées, provoquant ainsi leur accumulation au niveau extracellulaire, un phénomène en lien avec l'apparition du déclin cognitif constaté dans la MA⁽³⁶⁾.

1.2.5 Autres phénomènes caractéristiques se déroulant lors du développement d'une MA

L'accumulation extracellulaire du peptide A β dans les plaques amyloïdes et la formation intra-neuronale des enchevêtrements neurofibrillaires formés de protéine tau hyperphosphorylée contribuent à la neuro-inflammation et à la neurodégénérescence.

La microglie est une structure cérébrale contribuant à la protection et au remodelage des synapses pour un bon maintien de la plasticité des circuits neuronaux. Dans le cerveau d'un individu atteint de la MA, la microglie va produire diverses chimiokines et cytokines inflammatoires telles que l'interleukine (IL)-1, l'IL-6 et le TNF α (*Tumor Necrosis Factor α*)⁽³⁷⁾.

La neurodégénérescence est initiée et renforcée par le stress oxydatif, processus faisant référence à un déséquilibre entre antioxydants et oxydants au profit des oxydants. Ce déséquilibre peut être dû à une augmentation des radicaux libres ou à une diminution de la défense antioxydante. La principale source de radicaux libres est la réaction de réduction de l'oxygène moléculaire dans l'eau qui produit le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) par addition d'un électron. La réduction de ce H₂O₂ va produire des radicaux hydroxyles hautement réactifs, appelés espèces réactives de l'oxygène (ERO), capables de réagir avec les lipides, les protéines, les acides nucléiques, etc... Comme le cerveau est composé en grande partie de lipides facilement oxydables, il est une cible prioritaire du stress oxydatif et des dommages que celui-ci cause sur l'ADN (Acide désoxyribonucléique) et les cellules. C'est un important contributeur de l'accumulation du peptide A β et de l'hyperphosphorylation de la protéine tau. Parmi les

modulateurs importants de ce stress peuvent être cités les espèces réactives à l'azote (ERN), le NO (*Nitric Oxide*) et le peroxy-nitrite.

1.3 Symptomatologie

Il existe deux phases de la maladie, elles-mêmes séparées en plusieurs stades. La première phase correspond à une phase présymptomatique se caractérisant par le développement des plaques amyloïdes et des enchevêtrements neurofibrillaires, puis la deuxième phase apparaît plus progressivement, c'est la phase symptomatique, découpée en quatre stades que nous allons maintenant décrire.

1.3.1 Stade un : les troubles cognitifs subjectifs

Ce stade se caractérise par l'apparition de déficits cognitifs subjectifs (SCI, pour *Subjective Cognitive Impairment*). Ce stade transitoire, dont la prévalence augmente avec l'âge, est généralement un trouble amnésique isolé, constaté par le sujet et/ou son entourage. Le patient ressent une baisse progressive et croissante de ses facultés intellectuelles, en commençant par la mémoire.

Les tests cliniques sont normaux et aucun autre déclencheur (maladie psychiatrique, prise récente d'un médicament, ...) n'intervient dans la genèse de ces troubles. Pour autant, des perturbations au niveau des biomarqueurs sont déjà constatées. Les résultats d'une tomographie par émission de positons (TEP-Scan) ou d'un examen du liquide céphalo-rachidien (LCR) reviennent anormaux avec la découverte d'un hypométabolisme du glucose et des taux de protéines tau totales et protéines tau hyperphosphorylées augmentés, ainsi qu'une baisse de la concentration en peptide A β 42^(38,39). Un rétrécissement de certaines régions cérébrales peut même être observé en réalisant une imagerie par résonance magnétique (IRM).

Les sujets atteints de ce stade sont plus susceptibles de développer une démence, notamment celle d'Alzheimer avec un taux de 10-15% par an au lieu des 1-2% de la population générale⁽⁴⁰⁾. En comparaison avec des sujets ne présentant pas de SCI, le risque d'atteindre le stade suivant est multiplié par 4,5. Ce stade SCI peut

perdurer pendant une dizaine d'années avant de progresser vers le stade des troubles cognitifs légers (TCL).

1.3.2 Stade deux : stade prédémentiel

À ce stade, c'est l'hippocampe qui est principalement touché. Cette étape se manifeste par une amnésie temporaire et des troubles spatio-temporaux regroupés sous le terme de TCL. Ces troubles n'ont aucun retentissement sur la vie quotidienne mais perturbent de manière indirecte le sujet. En effet, celui-ci commencera à présenter des perturbations comportementales se caractérisant par des tensions et une irritabilité en raison de ses oublis. Un réconfort sera trouvé dans les activités de routine, tout en se fermant involontairement à la nouveauté.

Au niveau des tests neuropsychologiques, la mémoire, le langage, l'organisation, le calcul et la planification sont désormais touchés. Tout comme le stade précédent, l'évolution ne débouche pas inévitablement vers le stade de MA.

1.3.3 Stade trois : stade démentiel

Lors du développement de ce stade, le fait de mener une vie autonome relève pratiquement de l'impossible vu les pertes de mémoire fréquentes. La parole et la compréhension sont plus lentes, le sujet perd la mémoire à court terme, et répète la même question dans la semaine, puis dans la même journée. Peu à peu, la mémoire olfactive et le seuil de détection de l'odorat sont atteints, la personne est désorientée d'un point de vue spatio-temporel, et son jugement ainsi que son raisonnement sont faussés. L'apparition des troubles cognitifs peut varier d'un individu à l'autre : cela peut commencer par la perte du langage, la désorientation, les troubles de l'humeur (anxiété, apathie, irritabilité), etc...

À ce stade, les taux de biomarqueurs et résultats des tests neuropsychologiques permettent de mettre en évidence ce qui pourrait être considéré comme une MA à proprement dit. La survie estimée de la personne ne dépasse alors pas quatre à six ans. Voyons à présent plus en détails les troubles développés à ce stade.

1.3.3.1 *Les troubles cognitifs*

Ils se définissent par une atteinte des mécanismes permettant le contrôle de la mémoire verbale et visuelle, puis de l'orientation, du raisonnement, du langage, et même l'organisation des gestes précis. Ce sont les premiers signes importants de la maladie, auxquels des troubles psycho-comportementaux (troubles du sommeil, modification de l'humeur...) et des troubles psychotiques (délires, hallucinations) sont parfois associés. L'agitation et l'agressivité apparaîtront généralement à un stade avancé de la maladie.

Parmi les fonctions cognitives touchées, sont retrouvés :

- La mémoire : au début, il s'agit de l'oubli des souvenirs de la veille, puis les paroles évoquées il y a quelques minutes, puis l'oubli d'un parent décédé il y a une dizaine d'années. Plus la maladie progresse, plus le sujet retombe en enfance, ne reconnaît plus son lieu d'habitation et souhaite rentrer chez lui.
- Le langage : le sujet ne trouve plus les mots pour s'exprimer, n'ose plus parler devant quiconque. Puis, au stade avancé, aphasie et parfois même mutisme s'installent.
- L'orientation : le malade perd la notion du temps, il ne sait plus quel jour nous sommes, ni la date ; puis il en oublie l'environnement, l'espace dans lequel il évolue.
- Les fonctions motrices : la personne développe une apraxie, ne peut plus écrire ou se servir des appareils de la vie quotidienne (électroménager, téléphone). Au stade avancé, le statut hygiénique du sujet se dégrade énormément, le patient oubliant de faire sa toilette ou de s'habiller, y compris le fait de mâcher les aliments. La marche est la dernière fonction généralement touchée, avant que le sujet ne devienne grabataire et reste assis dans son fauteuil.
- Le jugement et le raisonnement : atteintes tardivement, la dégradation de ces fonctions peut entraîner de graves perturbations chez le patient (deshériter ses enfants, faire des placements inconsidérés à la bourse).

1.3.3.2 *Les troubles psycho-comportementaux*

Apparaissant fréquemment mais aussi aléatoirement, ils peuvent se substituer par période, sans avoir pour autant une signification d'amélioration de l'état de santé.

En premier lieu surviennent des modifications de l'humeur d'apparition précoce :

- L'apathie : c'est le premier signe retrouvé et le plus fréquent ; le sujet ne présente plus d'intérêt aux activités, aux événements heureux ou malheureux et devient complètement indifférent.
- L'anxiété, ce sentiment de crainte se manifeste par une sensation de fatigue, des problèmes digestifs, des maux de ventre, des tensions musculaires, des problèmes de sommeil, etc... survenant à tous les stades de la maladie, de façon plus ou moins sévère.
- La dépression : en lien avec l'apathie, le sujet perd l'intérêt et l'engouement pour les loisirs, les activités auparavant appréciées. Il commence à s'isoler socialement, constate un manque d'énergie, une perte d'appétit et/ou de poids. A noter qu'environ un tiers des sujets âgés dépressifs développe une MA.

Aux modifications de l'humeur sont généralement associés des troubles du sommeil, avec principalement l'évocation d'insomnie ou de sommeil perturbé. L'individu aura tendance à se réveiller en pleine nuit en s'interrogeant sur sa localisation et commencera à errer, ce qui peut amener à des fugues du domicile.

L'agitation et l'agressivité, principalement verbale, apparaîtront à un stade avancé de la maladie. Le sujet présentera des accès de colère injustifiés et/ou ne tiendra pas en place, ce qui peut causer des difficultés et du stress chez le personnel aidant.

Assez méconnues, des crises d'épilepsie sont pourtant retrouvées chez 5 à 10% des sujets atteints de la MA, probablement en lien avec une mauvaise connexion s'effectuant entre les neurones.

Enfin, de nombreux problèmes concernent l'alimentation. Un individu âgé aura, en temps normal, tendance à perdre du poids et l'appétit en raison d'une moins bonne mastication et déglutition, sa force musculaire sera réduite et le phénomène de chute sera fréquemment rencontré. Le patient ne sera plus capable de préparer ses repas, ni de faire les courses, etc... Un patient atteint de la MA a 30 à 40% de chance de présenter une perte de poids⁽⁴¹⁾ et, par la suite, de souffrir de dénutrition. Les troubles du comportement alimentaire pourront être évalués avec l'échelle de Blandford **(Figure 8)** en s'intéressant notamment à la dyspraxie et l'agnosie, la dysphagie oro-pharyngienne ou les comportements de résistance.

ÉCHELLE DE BLANDFORD

Description des troubles du comportement alimentaire

Nom :		Prénom :			
Date :	Sexe :	Âge :	Poids (kg) :	Taille (cm) :	

COMPOTEMENT DE RÉSISTANCE	OUI	NON
Détourne la tête à la vue de la cuillère	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Repousse la nourriture ou la personne qui veut la nourrir	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Met les mains devant la bouche	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Agrippe, frappe ou mord celui qui essaie de le nourrir	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Crache ou jette la nourriture	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DYSPRAXIE ET AGNOSIE	OUI	NON
A besoin d'être cajolé pour manger	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Utilise les doigts plutôt que la fourchette	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Incapable d'utiliser les couverts	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mélange et joue avec la nourriture plutôt que de l'avaler	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Parle de façon continue pendant le repas de sorte qu'il ne s'alimente pas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mange des choses non comestibles (serviette...)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Quitte la table et va marcher pendant les repas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Semble ne pas reconnaître les aliments	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
COMPOTEMENT SÉLECTIF	OUI	NON
A besoin de compléments nutritionnels spécifiques, sinon ne mange rien	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A besoin de compléments nutritionnels spécifiques, les goûte, se plaint, puis les refuse	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Refuse de manger une grande variété d'aliments, et ne mange par exemple que du pain, des desserts	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ne prend que des petites quantités de nourriture, puis ne mange plus, même si on le fait manger	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Préfère les liquides (plus de 50% des apports)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Refuse les solides mais accepte les liquides	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
INCOORDINATION ORALE NEUROMUSCULAIRE	OUI	NON
N'ouvre pas la bouche spontanément quand on lui présente la nourriture	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Plisse les lèvres, empêchant l'entrée de la nourriture	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ferme la bouche, serre les dents et les lèvres	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fait des mouvements continus de la langue ou de la bouche qui empêchent l'ingestion des aliments	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Accepte la nourriture puis la crache	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Accepte la nourriture mais ne la mâche pas, et ne l'avale pas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
La nourriture dégouline de la bouche	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
FAUSSES ROUTES	OUI	NON
Tousse ou bien s'étouffe en mangeant	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
"Gargouillement" de la voix (voix humide)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DÉPENDANCE ALIMENTAIRE	OUI	NON
Présente un problème du comportement alimentaire mais s'alimente seul	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A besoin d'être aidé de temps en temps pour s'alimenter	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ne s'alimente que si on le fait manger	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

ÉCHELLE DE BLANDFORD
Description des troubles du comportement alimentaire

OUTIL
D'ÉVALUATION

Figure 8 : L'échelle alimentaire de Blandford⁽⁴²⁾.

La dénutrition est un point essentiel chez l'individu atteint de la MA car c'est elle qui, entre autres, va fragiliser son système immunitaire et le rendre plus sensible aux infections.

Entre les stades trois et quatre, il existerait un stade intermédiaire, c'est-à-dire un stade où il est encore temps d'agir en modifiant les comportements du patient. En l'absence de prise en charge à ce moment-là, le patient passerait alors inéluctablement au stade sévère de la maladie.

1.3.4 Stade quatre : stade sévère

Il s'agit du dernier stade de la maladie, marqué par une absence totale d'autonomie du patient. Le sujet ne peut plus vivre seul, a constamment besoin d'aide dans les activités de la vie quotidienne (se laver, manger...), peut présenter une incontinence urinaire et ne communique pratiquement plus. L'individu ne reconnaît même plus ses proches (hormis les enfants et individus venant le voir fréquemment), et les troubles psycho-comportementaux s'aggravent.

Au niveau cérébral, l'ensemble du cortex est touché (**Figure 9**).

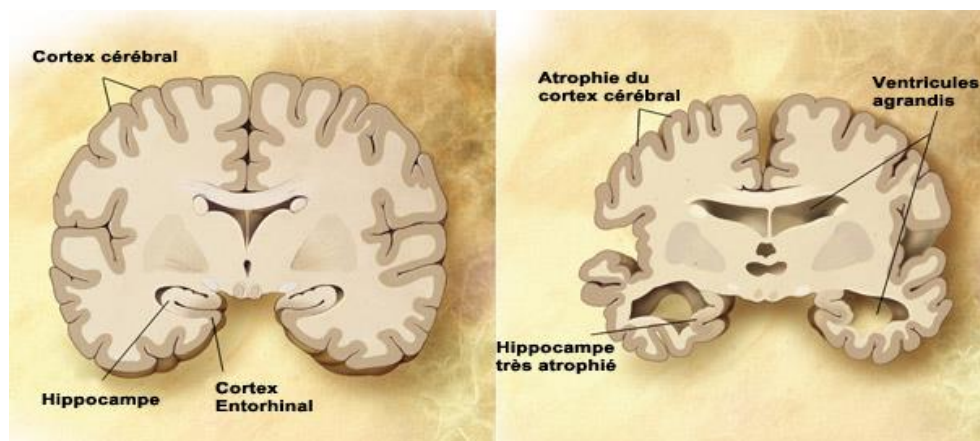


Figure 9 : Représentation d'un cerveau sain versus l'atrophie d'un cerveau au stade avancé de la MA⁽³⁵⁾.

Lors de la phase terminale du stade, la dénutrition est généralement établie chez le patient et les conséquences de celle-ci vont généralement causer son décès. À ce stade, la pneumonie est la cause de mortalité la plus fréquente⁽⁴³⁾.

1.4 Facteurs de risque

Il apparaît aujourd'hui que la cause exacte de la MA n'est pas encore élucidée. La MA est qualifiée de maladie plurifactorielle en raison d'une incidence génétique et/ou de l'intervention plus ou moins importante de divers facteurs. Les chercheurs ont identifié de nombreuses variables et des facteurs de risque probables.

1.4.1 Forme familiale

La génétique est en cause dans la forme familiale de la MA puisque les chercheurs ont mis en évidence une mutation survenant sur l'un des chromosomes 1, 14 ou 21. La présence d'une mutation, transmise lors de la reproduction, peut ainsi engendrer un risque supplémentaire d'être atteint de la maladie chez l'enfant à naître. Étant donné que le père et la mère transmettent chacun leur génome, l'enfant a 50% de chance de naître avec cette mutation.

La mutation retrouvée sur les chromosomes 1 et 14 est causée par la modification anormale de deux gènes qui codent pour deux protéines, la préséniline 1 (PS1) et la préséniline 2 (PS2) intervenant dans la production du peptide β -amyloïde. En étant muté, ce gène a tendance à favoriser une production excessive du peptide, qui aura alors tendance à s'accumuler plus facilement sous la forme de plaques dans le cerveau de l'individu.

En ce qui concerne le chromosome 21, celui-ci est porteur du gène de l'APP, précurseur du peptide β -amyloïde. En étant muté, une augmentation de la production de ce peptide est constatée. Un individu atteint de trisomie 21 aura ainsi plus de chance de présenter un tableau symptomatologique de démence mais sans pour autant la développer⁽⁴⁴⁾.

1.4.2 Forme sporadique

Pour cette forme, de nombreux facteurs de risque déjà bien connus et impliqués dans d'autres pathologies telles que le diabète ou l'hypertension artérielle (HTA) sont

retrouvés, ce qui sous-entend une connexion entre les divers mécanismes physiopathologiques.

1.4.2.1 Age

À tort, l'âge est considéré comme le facteur de risque principal de survenue de la MA, puisque sa prévalence double tous les cinq ans à partir de 65 ans. L'hypothèse d'ailleurs évoquée est l'apparition de dommages cellulaires causés par le vieillissement, s'accumulant et perturbant le fonctionnement du cerveau. Or, cette affirmation est de plus en plus remise en question lorsque la population d'Okinawa, une ville du Japon, est considérée⁽⁴⁵⁻⁴⁷⁾. Dans cette ville, ont été recensés de nombreux centenaires jusqu'à une certaine époque. Puis, avec la seconde guerre mondiale et l'installation de bases militaires américaines, la prévalence de certaines maladies telles que le diabète sucré a augmenté de façon exponentielle dans cette population. La population jeune a été la première touchée par ce phénomène et, aujourd'hui, un nombre en nette augmentation de personnes atteintes de la MA a été constaté par rapport à l'époque où la ville comportait une proportion importante de centenaires. L'hypothèse d'un mode de vie inadéquat apparaît alors plus réelle que celle du vieillissement de la population.

1.4.2.2 Sexe

Les femmes ont tendance à être plus touchées que les hommes, représentant 72% de la population touchée par la MA^(48,49). Il s'agirait ici d'une conséquence de variations hormonales survenant au moment de la ménopause, avec une baisse de sécrétion des œstrogènes. Étant donné que les œstrogènes présentent une protection cardio-vasculaire, ils peuvent retarder indirectement l'apparition de la MA. Certaines études ont d'ailleurs constaté qu'un traitement hormono-substitutif (THS) débuté en péri-ménopause pourrait avoir un effet bénéfique sur la mémoire^(50,51), mais d'autres études ont constaté l'inverse. Pour certains chercheurs, il y aurait donc une période pendant la péri-ménopause durant laquelle une hormonothérapie pourrait avoir un effet préventif sur la survenue de la MA.

1.4.2.3 *Prédispositions génétiques*

Les prédispositions génétiques sont à distinguer du facteur génétique, bien qu'elles représentent 50 à 80% du risque encouru. Tout comme pour les pathologies dites chroniques, l'enfant d'un parent atteint de la maladie voit son risque de la développer augmenter. Mais cette vulnérabilité génétique doit se combiner à d'autres facteurs tels qu'un faible niveau scolaire ou la sédentarité pour parler de cause probable.

L'allèle 4 de l'apolipoprotéine E (ApoE) (ApoE4) présent sur le chromosome 19 a été identifié comme étant un des facteurs de risque les plus importants de la MA sporadique. En effet, un individu présentant une copie ApoE4 a trois fois plus de risque de développer la maladie qu'un individu non porteur de cet allèle, et dix fois plus lorsque les deux copies du gène sont des ApoE4^(49,52).

L'ApoE peut se lier au peptide β -amyloïde et accélérer le processus de formation de plaques amyloïdes, mais l'explication de ce phénomène est encore mal établie. L'allèle ApoE3, qui est le plus fréquent, est également retrouvé impliqué⁽⁵³⁾. Quant à l'allèle ApoE2, celui-ci aurait un effet protecteur puisqu'un porteur de cet allèle a un risque de développer la MA divisé par quatre⁽⁵⁴⁾.

Aujourd'hui, la majorité de la population est porteuse de deux copies d'ApoE3 et présente un risque génétique de contracter la maladie de 9%, tandis que 25% des Caucasiens possèdent une copie ApoE4 et 2% deux copies. Ces deux derniers types d'individus ont donc plus de chances de développer une MA d'origine inflammatoire. Dans ce cas, les symptômes auront tendance à survenir chez des individus porteurs des deux copies vers la fin de la quarantaine ou au cours de la cinquantaine, et entre 60 et 70 ans pour les porteurs d'une seule copie.

1.4.2.4 *Complications cardio-vasculaires*

Tel que mentionné précédemment, les facteurs de risque cardio-vasculaires identifiés pour les maladies d'HTA, de diabète, d'hypercholestérolémie et les AVC sont également retrouvés pour la MA. En effet, ces pathologies causent des perturbations

d'irrigation sanguine, y compris au niveau cérébral. Ces facteurs de risque sont modifiables, ce qui permet de dire que l'apparition du déclin cognitif pourrait être retardée si le mode de vie venait à changer.

1.4.2.4.1 Diabète

Souvent associé à l'HTA ou à l'hypercholestérolémie, il semblerait que chez le patient diabétique de type 2, une surproduction de peptide amyloïde soit constatée⁽⁵⁵⁾, ce qui remet en question l'intervention des antidiabétiques oraux dans la prise en charge de la MA et le rôle de l'alimentation.

1.4.2.4.2 Sédentarité

L'augmentation du niveau d'activité chez les sujets de plus de 65 ans réduirait de façon significative le risque de développer par la suite un état de démence⁽⁵⁶⁾. Ce qui s'explique par le fait qu'en réalisant une activité physique, le corps voit sa circulation sanguine stimulée et donc un transport d'oxygène vers le cerveau augmenté. Les neurones sont ainsi mieux protégés.

1.4.2.4.3 Obésité

Le risque de développer une MA est augmenté de 80% pour les individus obèses. Le surpoids et l'obésité sont à eux seuls deux facteurs de risque de maladies cardio-vasculaires et de diabète. Un indice de masse corporelle (IMC) trop bas ou trop élevé augmente le risque de déclin cognitif⁽⁵⁷⁾. Mais cette affirmation est à nuancer car l'IMC n'est pas le meilleur indicateur du statut métabolique si l'ensemble de la population est pris en compte, notamment pour les personnes pratiquant la musculation ou les sujets âgés qui, pour certains, ont tendance à développer une ptose abdominale. La graisse hépatique, déterminée par des techniques d'imagerie telles que l'IRM ou l'échographie, ainsi que le tour de taille (la normale étant inférieure à 87-88 cm pour une femme et 100 cm pour un homme) sont des indicateurs plus précis.

1.4.3 Facteurs de risque probables

L'exposition prolongée à de l'anxiété aurait tendance à provoquer des pertes de mémoire et une atrophie de l'hippocampe⁽⁵⁸⁾, et donc de développer la maladie. Conjointement, la dépression pourrait également avoir un lien car une personne dépressive aura tendance à s'exclure socialement, à ne plus pratiquer d'activités intellectuelles stimulantes, ni d'activité physique. Ce qui est remis en cause étant donné que la dépression est un phénomène retrouvé lors du stade avéré de la maladie.

A l'heure actuelle, de nombreuses contradictions existent quant à un éventuel rôle du tabagisme dans la MA. Certaines études ont démontré un rôle protecteur⁽⁵⁹⁾ de la nicotine, mais cette idée est à nuancer étant donné qu'un individu fumeur a tendance à vivre moins longtemps qu'un individu non-fumeur. A l'heure actuelle, les chercheurs s'intéressent donc à trouver une molécule semblable à celle de la nicotine sans ses effets délétères, mais il est nécessaire de rappeler que dans la grande majorité des pathologies chroniques rencontrées, le tabagisme constitue un facteur de risque avéré. Quant à l'alcool, ultérieurement décrit, celui-ci pourrait présenter un rôle destructeur comme protecteur.

Les métaux lourds sont de plus en plus évoqués puisque ceux-ci ont tendance à s'accumuler dans l'organisme. Or, certains sont neurotoxiques, comme le mercure, le cadmium (Cd), l'arsenic ou le plomb. Les pesticides, retrouvés dans l'air, l'eau et les aliments, ou l'ajout de nitrites et nitrates dans les aliments par les industriels sont aussi évoqués comme facteurs de risque potentiels.

1.5 Traitements et prévention

La prise en charge consiste dans un premier temps à identifier les potentiels facteurs de risque vasculaires et à les contrôler, c'est-à-dire traiter l'HTA et le diabète qui sont, comme dit précédemment, deux facteurs de risque directs de développer la MA.

Il existe à l'heure actuelle de nombreuses alternatives thérapeutiques tentant d'enrayer cette pathologie, qu'elles soient médicamenteuses ou non, mais qui ne sont

qu'un frein à la progression de la maladie. Un traitement censé réduire le déclin des fonctions cognitives est en passe d'obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM), l'aducanumab, et les recherches se multiplient depuis de nombreuses années afin d'enrayer cette maladie. Nous ne nous attarderons pas ici sur ces différents traitements car ils ne sont pas l'objet principal de ce travail.

En effet, la prévention reste actuellement le seul moyen de limiter la survenue et la progression de la pathologie et c'est dans ce cadre que nous allons maintenant développer la prévention et la prise en charge nutritionnelle de la MA.

2 L'alimentation du patient Alzheimer

L'amélioration des méthodes de diagnostic couplée à un dépistage précoce et de meilleures conditions de prise en charge ont permis d'allonger l'espérance de vie des sujets atteints de la MA. Dans cette prise en charge, étant donné qu'il n'existe aucun traitement curatif à l'heure actuelle, il convient de se pencher sur l'alimentation.

La carence de certains nutriments essentiels au bon fonctionnement de l'organisme est constatée chez les individus atteints de la MA, dont certains peuvent avoir un rôle clé dans la préservation des fonctions cognitives. Elle est corrélée au fait que les besoins nutritionnels du cerveau changent considérablement avec l'âge. Ainsi, plus l'individu vieillit, moins il est capable d'assimiler certains micronutriments. Les fonctions cognitives ne pourraient-elles pas être préservées en mangeant de façon plus saine et équilibrée dans le but de prévenir la maladie ? C'est ce point que nous allons maintenant aborder.

2.1 Macronutriments et MA

2.1.1 Glucides

Les glucides constituent les macronutriments principaux pour faire fonctionner le cerveau. Comme ce dernier ne peut faire des réserves de glucose, il doit constamment en être alimenté, c'est un des seuls éléments capables de traverser la barrière hémato-encéphalique (BHE). Ce glucose provient de l'ingestion des aliments ou des glucides stockés sous forme de glycogène. Une fois dans le cerveau, le glucose est converti en énergie sous la forme d'adénosine triphosphate (ATP) par les mitochondries. Une hypoglycémie cérébrale a tendance à diminuer les performances cérébrales (mémoire, concentration et attention) et à augmenter les phénomènes de nervosité, anxiété et stress. Bien que le glucose soit le carburant préférentiel du cerveau, le choix des glucides ne doit pas se faire aléatoirement, sous peine de voir une plus grande perméabilité de la BHE et l'apparition de troubles cognitifs⁽⁶⁰⁾.

Dans la MA, le métabolisme du glucose est ralenti avant même que les patients ne présentent les signes cliniques caractéristiques de la maladie. Il diminue de 20 à

30% dans de nombreuses régions du cerveau, y compris les régions temporale, frontale et thalamique⁽⁶¹⁾. En effet, les personnes atteintes de la MA présentent une perte de sensibilité à l'insuline qui a tendance à s'aggraver avec la sévérité de la démence et une diminution de la capacité du cerveau à utiliser le glucose. Pour pallier ce défaut d'utilisation, le cerveau utilise les corps cétoniques. Ces derniers sont formés à partir des lipides, comme nous le verrons dans le paragraphe suivant.

2.1.2 Lipides

La consommation de lipides, notamment d'acides gras (AG) poly-insaturés (AGPI), est bénéfique pour le fonctionnement neuronal. Parmi les organes les plus riches en lipides, le cerveau arrive en deuxième position, après le tissu adipeux. Leur teneur représente 30 à 50% du poids sec du cerveau. Ceux-ci servent à trois fonctions biologiques de base : source d'énergie, composant des membranes cellulaires et base de formation de seconds messagers.

2.1.2.1 Source énergétique

La cétogenèse est une voie métabolique de la mitochondrie permettant la transformation des acétyl-CoA (coenzyme A) excédentaires, produits par la β -oxydation, en corps cétoniques (acétoacétate, acétone et β -hydroxybutyrate) (**Figure 10**). Ces éléments peuvent franchir la BHE et parvenir jusqu'au cerveau pour y être utilisé comme carburant.

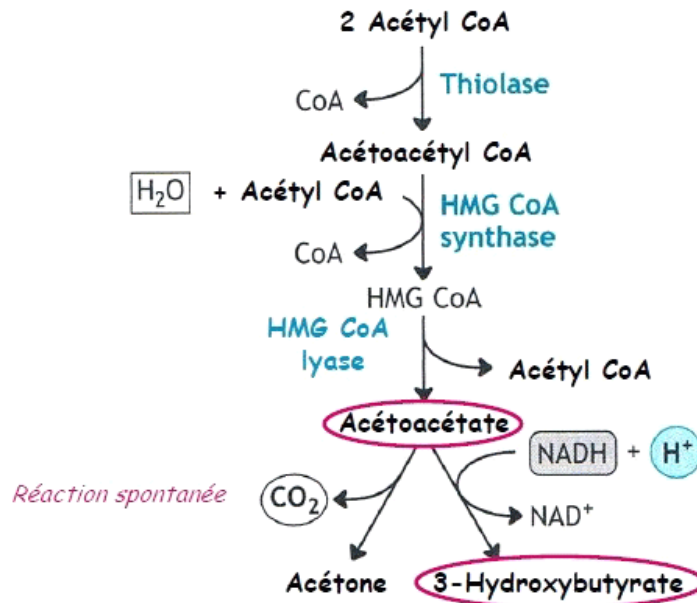


Figure 10 : Synthèse des corps cétoniques⁽⁶²⁾.

Grâce à un régime ciblé, la diète cétogène, le taux de corps cétoniques peut être augmenté dans le sang et ainsi constituer une source d'énergie supplémentaire. La diète cétogène est conçue pour mimer le jeûne et se caractérise par des apports très faibles en glucides et protéines (8% et 7%, respectivement) et très élevés en lipides (90%).

Différentes expérimentations chez l'animal ont porté sur l'effet de cette diète sur les mécanismes physiopathologiques de la MA. Dans un modèle de souris transgéniques Alzheimer⁽⁶³⁾ soumises à la diète cétogène, une perte de poids et des taux significativement plus faibles des formes solubles de peptides A β 40 et A β 42 ont été retrouvés. Il a également été constaté qu'une administration prolongée d'esters de corps cétoniques à des souris améliorerait leurs fonctions cognitives au niveau de leurs performances aux tests d'apprentissage et de mémoire, et réduisait les taux de protéines β -amyloïde et tau hyperphosphorylées dans leur hippocampe et amygdale⁽⁶⁴⁾.

Le métabolisme des corps cétoniques réduit également le stress oxydatif par rapport à la glycolyse⁽⁶⁵⁾. Il existe plusieurs possibilités d'action du régime cétogène sur le stress oxydant. Par exemple, les corps cétoniques réduisent la production de radicaux libres en améliorant l'efficacité du complexe de la chaîne respiratoire

mitochondriale via une augmentation du rapport NAD (Nicotinamide adénine dinucléotide)/NADH⁽⁶⁶⁾. Dans l'hippocampe et le cortex cérébral de rats soumis à une diète cétogène, une augmentation de ce rapport a été détectée après deux jours de traitement⁽⁶⁷⁾. Son action antioxydante résulte également de l'augmentation des taux de glutathion (GSH) et de l'activité de la GSH peroxydase (GPx) ⁽⁶⁸⁾.

Une autre étude réalisée sur les macrophages de rats stimulés par le lipopolysaccharide (LPS) a permis de constater qu'une fois entré dans le cerveau, le β -hydroxybutyrate réduit la neuro-inflammation⁽⁶⁹⁾. Le β -hydroxybutyrate peut également inhiber l'activation de l'inflammasome NLRP3 (*NOD-like receptor family, pyrin domain containing 3*) dans des modèles de souris et dans des monocytes humains stimulés par le LPS⁽⁷⁰⁾. Cette inhibition conduit à une production réduite des cytokines pro-inflammatoires IL-1 β et IL-18 sans affecter les taux de TNF α .

Chez l'Homme, il n'existe à ce jour que peu d'études sur l'impact positif des corps cétoniques dans la MA. Des études antérieures ont montré que l'élévation aiguë des corps cétoniques peut améliorer les performances cognitives chez certaines personnes atteintes de MA légère à modérée⁽⁷¹⁾. D'autres études ont étudié l'effet des triglycérides à chaîne moyenne (TCM) chez des sujets atteints de MA^(72,73) et ont révélé des effets similaires concernant l'amélioration de tests de mémoire et l'élévation des taux plasmatiques.

Un essai clinique réalisé chez des sujets en surpoids âgés de 18 à 55 ans soumis à une diète cétogène a permis de constater une diminution de la concentration de plusieurs marqueurs inflammatoires sériques en comparaison à d'autres patients soumis à un régime pauvre en lipides, suggérant que la composition des macronutriments est le principal responsable de l'activité anti-inflammatoire⁽⁷⁴⁾.

Dans la prévention de la MA, la cétogenèse serait une des voies métaboliques à privilégier car elle permettrait d'utiliser une autre source d'énergie que le glucose et de réduire ainsi sa consommation. En revanche, il s'avère que l'observance d'un régime riche en corps cétoniques est médiocre en raison de la nature restrictive du régime alimentaire et des symptômes gastro-intestinaux. De plus, les AG saturés ont tendance à rigidifier la membrane plasmique et ainsi à nuire aux échanges

transcellulaires. En conséquence, le cerveau présente un risque plus élevé d'altération de la mémorisation, de la vitesse psychomotrice et de la flexibilité cognitive.

2.1.2.2 Rôle structural

Au-delà de leur rôle énergétique, les AGPI peuvent s'incorporer dans les membranes cellulaires sous forme de phospholipides (PL) et assurer la fluidité des membranes neuronales, permettant ainsi une meilleure transmission de l'influx nerveux. Cette fluidité ne s'applique que dans le cas d'AG insaturés *cis* (**Figure 11**).

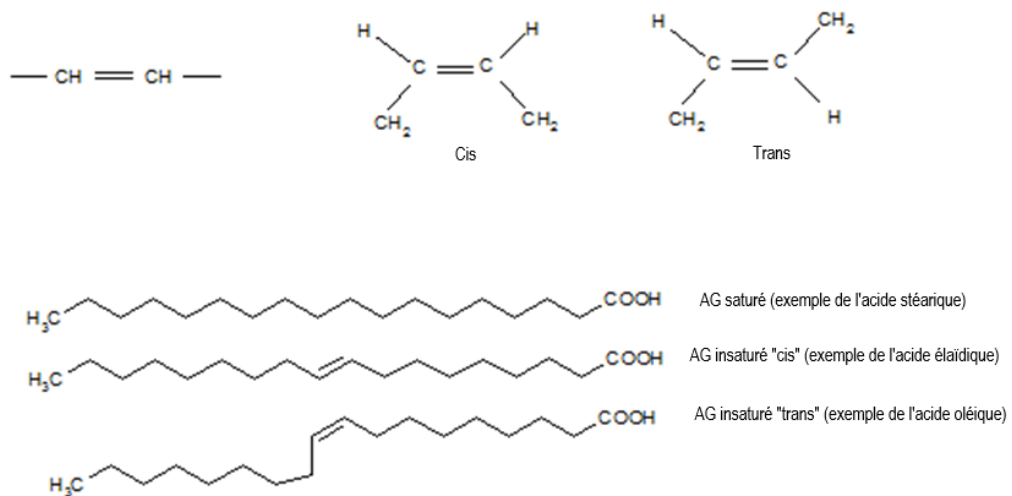


Figure 11 : Les différentes classes d'AG⁽⁷⁵⁾.

En effet, les AG insaturés *trans* interviennent dans le vieillissement cérébral en altérant les fonctions cognitives⁽⁷⁶⁾. Ils perturbent les réponses membranaires en s'incorporant dans les membranes phospholipidiques et en modifiant cette fluidité, l'ensemble aboutissant à une neuro-inflammation⁽⁷⁷⁾.

Parmi les AG insaturés se distinguent les acides gras mono-insaturés (AGMI) qui possèdent une seule insaturation dans leur chaîne carbonée et les AGPI caractérisés, eux, par la présence d'au moins deux insaturations dans leur chaîne carbonée. Ces AG sont liquides à température ambiante et particulièrement fragiles à la peroxydation lipidique à cause de leurs doubles liaisons. Cette peroxydation est responsable d'une diminution de la fluidité des membranes plasmiques et d'une perturbation des membranes des organites cellulaires⁽⁷⁸⁾.

Les AGPI se subdivisent en trois familles : oméga-3, oméga-6 et oméga-9, selon que leur première double liaison soit située sur le troisième, sixième ou neuvième carbone à partir du groupement méthyl-terminal. Certains AG sont dits essentiels car indispensables au bon fonctionnement de l'organisme et incapables d'être synthétisés par ce dernier. Ce sont les acides α -linoléique (ALA) et linoléique (AL). Par une succession de désaturations et d'élongations, des AGPI possédant 20 à 22 carbones vont être produits à partir de l'ALA et de l'AL. Parmi les métabolites les plus importants, les acides arachidonique (ARA), eicosapentaénoïque (EPA) et docosahexaénoïque (DHA) vont être retrouvés.

Dans le cerveau humain, les AG les plus représentés sont les AG saturés (36% de la composition totale) avec les acides stéarique et palmitique comme principaux représentants. Viennent ensuite les AG oméga-9 (20%) représentés par l'acide oléique, les AG oméga-6 (20%) avec l'ARA, et enfin les AG oméga-3 (14%) avec le DHA. L'ALA, l'EPA ou le DHA ne représentent que moins de 1% chacun des AG totaux.

- Les AG Oméga 3.

L'importance du DHA dans le maintien des capacités cognitives et autres paramètres comportementaux a été démontrée dans plusieurs études animales récentes. Ces principaux effets s'expliquent par la richesse des synapses en DHA. Une méta-analyse publiée en 2012 a permis de mettre en évidence de nombreux effets bénéfiques à l'apport d'oméga-3 chez des animaux atteints de la MA⁽⁷⁹⁾. En effet, une réduction du taux de peptide A β , une amélioration du statut cognitif et une moindre neurodégénérescence de ces animaux en comparaison aux groupes contrôles ont été relevées. De plus, la supplémentation en oméga-3 a augmenté les taux de DHA dans les tissus corticaux de modèles Alzheimer ; un effet qui semble plus prononcé chez les souris femelles, comparé aux souris mâles ou encore aux rats.

Lors d'une supplémentation en DHA (≈ 1 g/kg/jour) chez des souris atteintes de la MA, une amélioration de la mémoire spatiale et une réduction du dépôt de plaques amyloïdes ont également été constatées⁽⁸⁰⁾.

Les protéines à l'origine d'une clairance du peptide A β peuvent aussi être influencées par le DHA. Par exemple, l'expression de la transthyréline (TTR) a été multipliée par dix *via* une supplémentation en huile de poisson enrichie en DHA chez le rat âgé⁽⁸¹⁾. La TTR possède un rôle dans le transport et le dépôt du peptide A β dans le cerveau et permettrait d'empêcher la formation de plaques amyloïdes⁽⁸²⁾. Une réduction constatée de ses taux dans le LCR de rongeurs atteints de la MA ainsi qu'une modification de son expression dans le cortex et l'hippocampe supportent par ailleurs cette théorie. Par ailleurs, une supplémentation en DHA a permis de réduire transitoirement l'accumulation somatodendritique de la protéine tau chez la souris transgénique atteinte de la MA, mais aussi de réduire dans une moindre mesure les taux de la protéine tau phosphorylée⁽⁸³⁾.

En réponse à un stress ou aux dommages, le DHA va générer des dérivés oxygénés appelés docosanoïdes qui peuvent activer les récepteurs RXR (*Retinoic X Receptor*) et PPAR γ (*Peroxisome Proliferator-Activated Receptor*) impliqués dans la modulation de l'inflammation, de la survie cellulaire et du métabolisme lipidique (**Figure 12**). Ceci va alors entraîner une augmentation de la phagocytose du peptide A β par la microglie et donc réduire les taux circulants du peptide A β ⁽⁸⁴⁾.

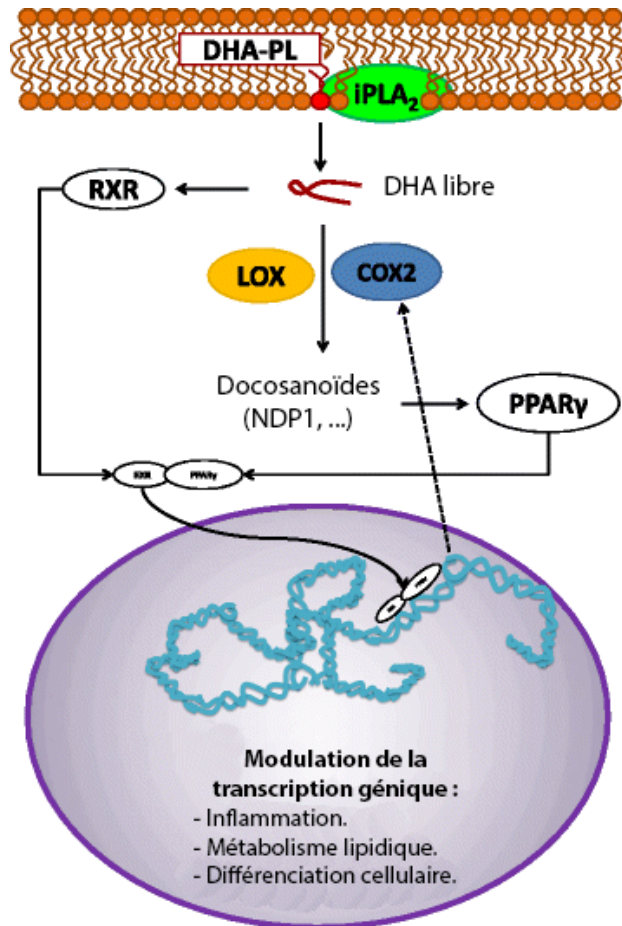


Figure 12 : Modulation par le DHA de la transcription génique via l'action d'hétérodimères de facteurs de transcription RXR/PPAR⁽⁸⁵⁾.

Bien que certaines études aient montré une augmentation de la peroxydation lipidique après une supplémentation en DHA et en EPA dans le plasma, le foie et les reins, il a été démontré que le DHA était neuroprotecteur en diminuant cette peroxydation dans le cerveau⁽⁸⁶⁾. Parmi les mécanismes évoqués, le DHA lié à la membrane pourrait servir de piège pour les ERO, augmenter l'activité d'enzymes antioxydantes endogènes ou renforcer les activités cérébrales de la catalase, de la superoxyde dismutase (SOD), de la GPx et du taux de GSH⁽⁸⁷⁾. Ce qui pourrait réduire ainsi l'accumulation de protéines oxydées et les taux de peroxydes lipidiques et d'ERO⁽⁸⁸⁾.

Presque toutes les cytokines et chimiokines inflammatoires étudiées jusqu'à présent semblent être surexprimées *in vitro* dans le cerveau Alzheimer. L'IL-1 β induit par exemple la formation d'ERO, provoquant la peroxydation lipidique et épuisant les niveaux d'AGPI membranaires⁽⁸⁹⁾. Elle active également la microglie et augmente

l'expression de l'APP⁽⁹⁰⁾. Une supplémentation en EPA a permis de diminuer la production de cytokines pro-inflammatoires chez les rongeurs, également de rééquilibrer les concentrations réduites en ARA et en DHA liées à l'âge et de réduire l'accumulation d'ERO⁽⁹¹⁾. La plupart des études portant sur les effets des AG oméga-3 concernant la production de cytokines ont généralement été réalisées avec des préparations riches en EPA. L'EPA et le DHA possèdent des effets différents sur la réponse inflammatoire et ne doivent pas être considérés comme ayant une équivalence mécanistique. Même si ce mécanisme n'a pas encore été totalement élucidé, il est probable que les effets observés soient médiés au niveau de la régulation des gènes par modification de l'action de facteurs de transcription, comme le facteur NF- κ B (*Nuclear Factor- κ B*). Le rôle du NF- κ B semble être déterminé par le type cellulaire et le moment d'activation. Par exemple, son activation dans les neurones associée aux dépôts amyloïdes est considérée comme neuroprotectrice, tandis qu'elle est neurotoxique dans la glie⁽⁹²⁾. Un milieu supplémenté en EPA ou en AGPI oméga-3 réduit l'activation du facteur NF- κ B et les taux de TNF α dans les macrophages et les monocytes. De plus, le DHA supprime la production d'IL-6 et l'activation du NF- κ B dans les cellules gliales stimulées par le LPS⁽⁹³⁾.

Chez l'Homme, certaines études ont démontré qu'un faible taux sérique en DHA est un facteur de risque dans l'apparition de troubles cognitifs et d'une démence⁽⁹⁴⁾, notamment dans le développement de la forme sporadique de la MA⁽⁹⁵⁾. Une étude réalisée sur une centaine d'individus atteints de la MA⁽⁹⁶⁾ a mis en évidence une amélioration de l'humeur, de la coopération, de la mémoire à court à terme, de l'appétit, du sommeil et de l'orientation spatiale après une cure d'AGPI oméga-3 pendant quatre semaines. De plus, les patients consommant des doses élevées de DHA (environ 0,10 g/jour) présentent un plus faible risque de développer la MA en comparaison avec des patients n'en consommant que modérément (0,03 g/jour)⁽⁹⁷⁾. Cette association positive a été découverte pour les AGPI et pour le DHA, mais pas pour l'EPA. D'un autre côté, deux études prospectives ont découvert que de faibles taux plasmatiques en DHA étaient corrélés à un risque de développer ultérieurement une MA⁽⁹⁸⁾. Ensemble, ces données suggèrent qu'un apport alimentaire en DHA peut altérer le risque de développer la MA sur le long terme.

Dans le LCR de patients atteints de la MA, les taux de TTR ont été constatés réduits⁽⁹⁹⁾. Dans une étude évaluant l'apport d'EPA (0,6 g) dans un groupe, de DHA (1,7 g) dans un autre et d'un placebo dans le troisième groupe⁽¹⁰⁰⁾, chez des patients atteints des stades léger à modéré de la MA, les taux de TTR dans le plasma ont été augmentés dans les deux groupes recevant les oméga-3 et cette augmentation a permis de protéger contre la formation de plaques amyloïdes.

Une augmentation de la peroxydation lipidique a été détectée dans les cortex frontal, pariétal, temporal et occipital des patients atteints de la MA. Les isoprostanes sont des composés analogues aux prostaglandines issus de la peroxydation lipidique. Parmi ceux-ci se distinguent les F2-isoprostanes dérivés de l'ARA, les F3-isoprostanes de l'EPA et les F4-isoprostanes du DHA⁽¹⁰¹⁾. La mesure de ces isoprostanes fournit un marqueur sensible de la peroxydation lipidique *in vivo*. Une augmentation des F4-isoprostanes a été retrouvée dans les lobes occipitaux et temporaux, ainsi que dans les gyri temporaux supérieurs et moyens, l'hippocampe et le cortex cérébral des patients Alzheimer⁽¹⁰²⁾. Ces résultats peuvent montrer un schéma sélectif de peroxydation lipidique apparaissant dans la MA, le DHA apparaissant plus vulnérable que les autres, ou plus simplement une distribution régionale des AGPI avec la matière grise, riche en DHA, beaucoup plus sensible au stress oxydatif que la substance blanche⁽¹⁰³⁾.

Par conséquent, les preuves actuelles semblent indiquer que les effets bénéfiques des AGPI oméga-3 sont davantage liés à un apport en DHA plutôt qu'en EPA, suggérant qu'une supplémentation alimentaire en DHA ou par un complément peut prévenir l'apparition de la MA et limiter la progression du déclin cognitif.

- Les AG Oméga-6.

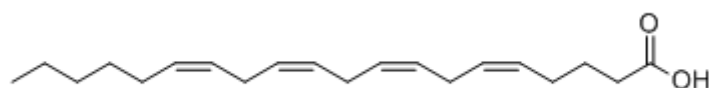


Figure 13 : Structure carbonée de l'ARA⁽¹⁰⁴⁾.

L'ARA (**Figure 13**) est libéré des PL membranaires par la phospholipase A₂ cytosolique (cPLA₂), activée et transloquée sur les membranes après une augmentation de la concentration en Ca cytosolique. L'implication de la cPLA₂ dans la MA a été mise en évidence par son expression plus élevée dans le cerveau de patients atteints de la MA⁽¹⁰⁵⁾. L'ARA est ensuite converti par plusieurs enzymes en de nombreux eicosanoïdes, acteurs de la neuro-inflammation, dont la prostaglandine H₂ (PGH₂). Dans le cerveau, la prostaglandine D₂ (PGD₂) synthase la transforme en PGD₂. Ses niveaux sont augmentés dans les cellules microgliales et les astrocytes de souris et patients atteints de la MA⁽¹⁰⁶⁾. En conséquence, la PGD₂ est surproduite dans les cellules gliales entourant les plaques amyloïdes.

Plusieurs études ont aussi rapporté une polymérisation de la protéine tau induite par l'ARA. Parmi les différentes kinases qui phosphorylent la protéine tau, deux enzymes, PKN α (*Protein Kinase N α*) et PKC ζ (*Protein Kinase C ζ*), se lient et sont activées par l'ARA^(107,108). Les dérivés de l'ARA générés par la lipo-oxygénase (LOX) sont également impliqués dans la phosphorylation de la protéine tau dans les modèles murins⁽¹⁰⁹⁾.

L'ensemble des données recueillies sur l'ARA chez l'animal permet de constater que celui-ci possède une multitude d'effets sur la MA et pourrait constituer une cible intéressante dans la lutte contre cette maladie complexe.

Chez l'Homme, des études récentes d'imagerie humaine et *post-mortem* ont mis en évidence un coefficient élevé d'incorporation de l'ARA ainsi qu'une modification des concentrations en AG phospholipidiques dans le cerveau des patients atteints de la MA, en particulier dans les régions signalées comme présentant une densité élevée en plaques séniles avec une microglie activée^(110,111). Compte tenu ce métabolisme élevé de l'ARA dans le cerveau de patients Alzheimer, il a été suggéré que la cascade de l'ARA est régulée positivement dans le cerveau Alzheimer et s'accompagne de marqueurs neuro-inflammatoires ainsi que de perturbations synaptiques.

- Ratio oméga-6/oméga-3.

Les oméga-6 et 3 sont en compétition au niveau des enzymes d'élongation et de désaturation⁽¹¹²⁾ (**Figure 14**).

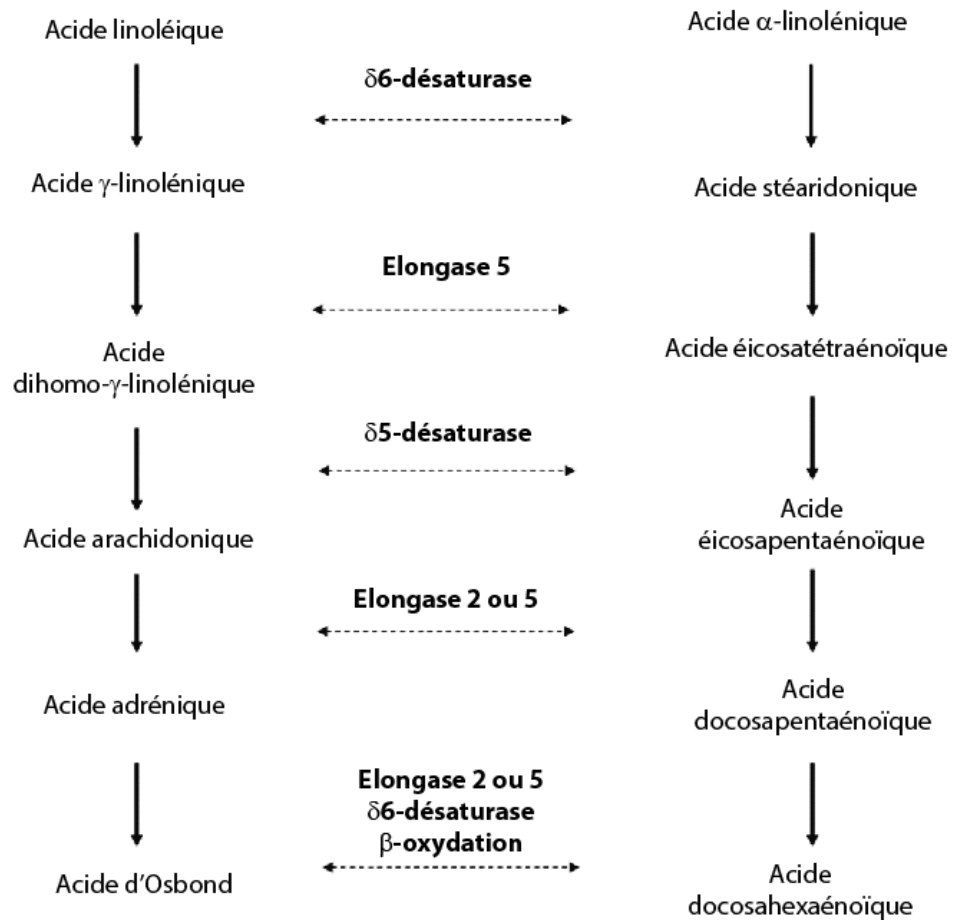


Figure 14 : Voie commune de conversion métabolique des AG oméga-6 et AG oméga-3⁽¹¹³⁾.

Il a donc été suggéré que le ratio alimentaire entre ces deux familles d'AG puisse être un indicateur plus pertinent du statut nutritif que l'apport de l'un ou l'autre. Alors que les êtres humains ont évolué avec un régime se basant sur un ratio oméga-6/oméga-3 approximatif de 1:1, les régimes occidentaux ont peu à peu déplacé ce ratio vers un rapport d'environ 20:1 au cours du siècle dernier. Or, un ratio se déplaçant vers une plus forte teneur alimentaire en oméga-6 est synonyme d'un risque de démence.

Des souris transgéniques supplémentées par un régime avec un ratio oméga-6/oméga-3 de 2,8 ont présenté de faibles concentrations cérébrales en ARA et un ratio DHA/ARA plus faible que chez les rats recevant un régime avec un ratio oméga-6/oméga-3 de 10,4⁽¹¹⁴⁾. Chez les souris surexprimant l'APP, un régime pauvre en AG oméga-3 provoque une augmentation du ratio oméga-6/oméga-3 dans le cortex frontal tandis qu'une supplémentation en DHA inverse cet effet^(80,115). Plus le ratio oméga-6/oméga-3 est faible, plus les taux corticaux du peptide A β sont réduits, ce qui a pu être causé par une modulation de l'expression du gène codant pour l'APP⁽⁸²⁾.

La relation entre le ratio oméga-6/oméga-3 et les capacités d'apprentissage et de mémoire a été étudiée par deux groupes^(116,117). Les chercheurs ont découvert que les souris supplémentées par un régime riche en DHA (ratio oméga-6/oméga-3 de 2,5:1) présentaient de meilleures compétences dans l'apprentissage et la mémoire que les animaux recevant un régime alimentaire normal (ratio oméga-6/oméga-3 de 7,5:1).

Deux études prospectives réalisées chez l'homme ont rapporté une association entre la démence ou le déclin cognitif et le ratio oméga-6/oméga-3^(118,119). La première étude a permis de constater que les effets délétères d'une forte consommation en oméga-6 concernant le risque de démence étaient valides uniquement chez les individus non porteurs de l'allèle ApoE4. La deuxième étude a trouvé un ratio oméga-6/oméga-3 de 9,4 et une association positive entre l'augmentation des niveaux alimentaires oméga-6/oméga-3 et la baisse des performances cognitives.

Quatre études prospectives se sont intéressées aux taux sanguins d'AGPI et à l'incidence de démence^(98,120-122). Parmi les résultats retrouvés, les ratios oméga-6/oméga-3 et DHA/ARA dans les membranes érythrocytaires sont inversement corrélés au déclin cognitif, des résultats similaires ont été retrouvés dans le plasma de sujets âgés.

Si l'apport en oméga-3, et notamment en DHA, constitue la principale recommandation à donner pour prévenir le développement de la MA, il convient de se pencher également sur les oméga-6 et le rapport entre ces deux types d'AG. Un rééquilibrage de ce rapport doit être une des mesures premières à mettre en place

chez le sujet malade afin de ralentir le déclin cognitif mais aussi chez le sujet sain afin d'éviter l'apparition ultérieure d'une MA.

2.2 Micronutriments

Dans le cerveau, les micronutriments ont principalement un rôle de cofacteur permettant à de nombreuses enzymes de fonctionner. Pour renforcer les défenses contre le stress oxydant, l'alimentation doit être également être riche en composés antioxydants classifiés dans la catégorie des micronutriments. Nous allons donc passer en revue les principaux micronutriments ayant un rôle supposé dans la MA.

2.2.1 Vitamines

2.2.1.1 Vitamine A

Le terme de vitamine A regroupe aujourd'hui les composés ayant tous les effets de la vitamine (rétinol, rétinol, esters de rétinyl (ER) **(Figure 15)**. L'acide rétinoïque (AR) est le dérivé physiologique de la vitamine A.

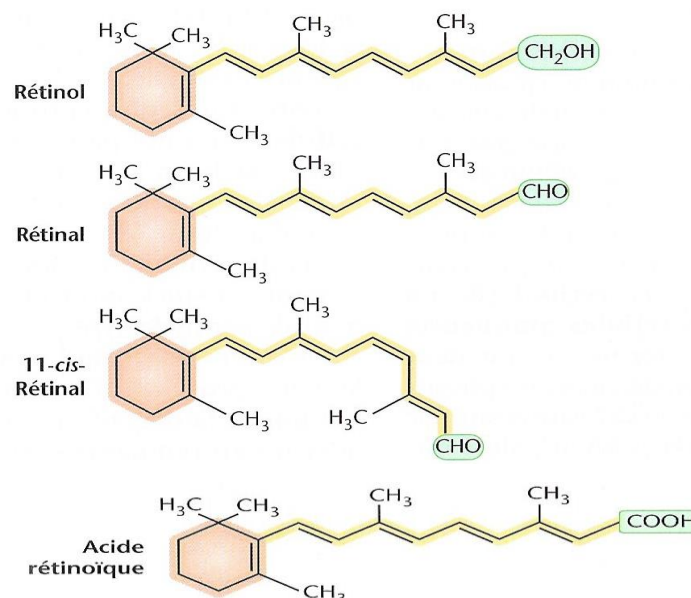


Figure 15 : Structures chimiques des dérivés de la vitamine A⁽¹²³⁾.

Très sensible à l'oxydation, elle fait partie de la famille des vitamines liposolubles avec les vitamines D, E et K. Elle intervient dans de nombreux processus

biologiques essentiels tels que la vision, l'immunité, la croissance et le renouvellement tissulaire.

L'importance de la signalisation rétinéenne dans la MA n'est apparue que récemment. En effet, les études cliniques et expérimentales suggèrent fortement que la perturbation de la signalisation de l'AR est corrélée à la pathogenèse de la maladie avec une accumulation du peptide A β , une perte de la potentialisation à long terme (PLT) de l'hippocampe, des déficits d'apprentissage spatial et des pertes de mémoire⁽¹²⁴⁾. Chez l'animal, l'administration d'AR a permis d'inverser ces effets⁽¹²⁵⁾.

Egalement, une forte diminution du dépôt de A β dans le cerveau et de la phosphorylation de la protéine tau a été constatée suite à l'administration d'AR par voie intrapéritonéale chez des souris transgéniques pendant une période de huit semaines (20 mg/kg trois fois par semaine). Cela s'est accompagné d'une réduction significative de la phosphorylation et du traitement de l'APP⁽¹²⁶⁾.

La vitamine A exerce des effets antioxydants à faible concentration et des effets pro-oxydants dès lors que sa concentration augmente⁽¹²⁷⁾. *In vitro*, l'acide tout-trans-rétinoïque (ATRA) induit l'expression du gène de la MnSOD (*Manganese-dependent Superoxide Dismutase*) localisée dans les mitochondries⁽¹²⁸⁾ et empêche la diminution des taux d'une autre SOD, la Cu,Zn-SOD (*Copper, Zinc Superoxide Dismutase*), dans des cultures primaires d'hippocampe⁽¹²⁹⁾. Ces effets protègent ainsi les neurones des dommages oxydatifs mitochondriaux.

Chez la souris transgénique atteinte de la MA, l'administration d'AR a permis d'atténuer de manière significative l'atteinte à l'intégrité neuronale. En effet, le marqueur synaptophysine (SYN), lié à la sévérité des troubles cognitifs, a présenté des taux réduits par rapport au groupe contrôle⁽¹³⁰⁾. Une diminution significative de l'immunoréactivité de SYN a été observée dans le *stratum lucidum* de la zone CA3 de l'hippocampe, zone liée à la plasticité neuronale et à la mémoire à long terme⁽¹³¹⁾ (**Figure 16**).

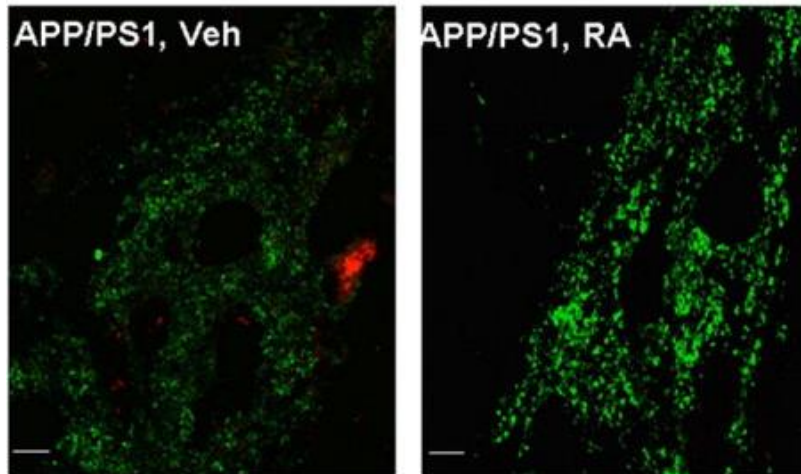


Figure 16 : Immunomarquage du marqueur SYN (vert) et des plaques A β (rouge)⁽¹³²⁾.

Dans le gyrus denté de l'hippocampe de la souris transgénique atteinte de la MA, une réduction du nombre de boutons présynaptiques marqués par le SYN autour des plaques A β a été constatée (à gauche). En revanche, les souris traitées avec de l'AR ont présenté une intégrité plus significative de ces boutons présynaptiques (à droite).

Dans le cortex frontal de la souris transgénique atteinte de la MA supplémentée en AR, les fibres neuronales entourant les plaques A β présentent une intégrité plus importante (**Figure 17**). L'ensemble de ces données permet ainsi de constater du rôle protecteur de l'AR contre les lésions induites par le peptide A β .

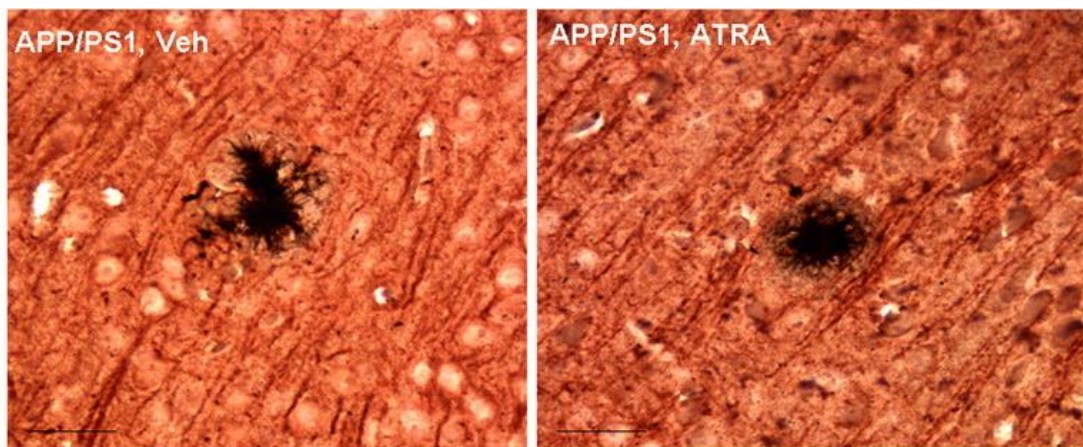


Figure 17 : Double coloration de la MAP2 (*Microtubule Associated Protein 2*) et des plaques A β chez les souris contrôles (gauche) et traitées par AR (droite)⁽¹³²⁾.

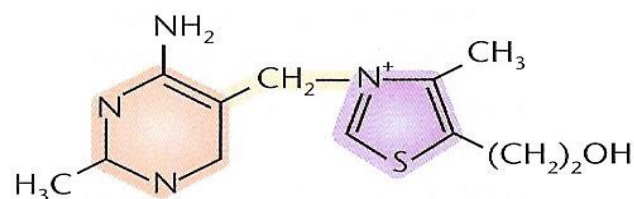
Chez l'Homme, il n'existe à l'heure actuelle que très peu de données concernant l'utilisation de la vitamine A dans la MA. Des études épidémiologiques ont émis et confirmé l'hypothèse selon laquelle un apport alimentaire élevé en β -carotènes,

précurseurs de la vitamine A, serait associé à un risque moindre de développer des maladies neurologiques comme la MA^(133,134). Concernant les différences de concentration, comparativement aux témoins âgés sains, les patients atteints de la MA présentent généralement des concentrations sériques inférieures en vitamine A (1,56 mol/L contre 2,13 mol/L chez les témoins)⁽¹³⁵⁾. En revanche, certains auteurs affirment qu'aucune différence dans le sérum, le LCR et l'hippocampe n'a été constatée concernant les taux d'AR⁽¹³⁶⁾.

Des extraits de tissus humains obtenus après autopsie sur des cerveaux atteints de la MA ont été testés pour déterminer leur capacité à métaboliser de l'AR. Cette dernière est 1,5 à 2 fois plus élevée que dans les groupes contrôles au niveau de l'hippocampe mais inchangée dans le cortex frontal⁽¹³⁶⁾.

En raison du peu de données recueillies chez l'Homme et de ses nombreux effets toxiques (effet tératogène, photosensibilité, nausées et vomissements, etc...), aucune recommandation ne peut être proposée à l'heure actuelle pour la vitamine A pour prévenir ou traiter la MA et/ou les autres démences. Cependant, les données résumées précédemment chez l'animal sont encourageantes et suggèrent un potentiel effet préventif de cette vitamine chez l'Homme.

2.2.1.2 Vitamine B₁ (ou thiamine) (Figure 18)



Thiamine-vitamine B₁

Figure 18 : Structure chimique de la thiamine⁽¹²³⁾.

La thiamine présente une activité au niveau cérébral en intervenant dans la transmission de l'influx nerveux. Depuis quelques années, des recherches ont montré qu'un déficit en thiamine était associé à des problèmes neurologiques, incluant les déficits cognitifs et l'encéphalopathie.

Chez l'animal, les rats déficients en thiamine présentent une altération significative des performances dans les tâches d'évitement passif, du labyrinthe aquatique ou du labyrinthe en T^(137,138). En outre, une diminution de l'apprentissage chez les animaux déficients en thiamine a été associée à une neurogenèse réduite, caractéristique retrouvée dans la MA. L'administration de thiamine a permis d'inverser ce phénomène⁽¹³⁹⁾.

Des lésions corticales dans la neurotransmission cholinergique sont connues pour contribuer aux troubles cognitifs caractéristiques de la MA. L'activité de la choline acétyltransférase (ChAT), la recapture synaptique de la choline et la synthèse de l'Ach sont d'ailleurs réduites dans la MA^(140,141). La thiamine est un coenzyme requis pour la synthèse de l'Ach. Or, cette synthèse est altérée dans le cerveau de rats déficients en thiamine, conduisant ainsi à une réduction significative des taux neuronaux d'Ach⁽¹⁴²⁾. Les études animales ont également suggéré que la thiamine est impliquée dans la libération présynaptique de l'Ach, qu'elle se lie aux récepteurs nicotiniques et peut exhiber une activité anticholinestérasique⁽¹⁴³⁾.

La concentration de noradrénaline (NAd) est significativement réduite dans le cerveau (cortex, hippocampe et bulbe olfactif) de rats déficients en thiamine et s'accompagne d'une diminution concomitante des capacités d'apprentissage et de mémoire, ce qui suggère qu'un déficit en NAd peut contribuer aux pertes de mémoire. Ce phénomène a été inversé par l'introduction de thiamine et de son dérivé, le thiamine-allyl-disulfide⁽¹⁴⁴⁾.

Une perturbation de l'homéostasie du glutamate peut contribuer au processus pathologique impliqué dans la MA. Les transporteurs du glutamate sont connus pour protéger les neurones contre l'excitotoxicité en éliminant le glutamate extracellulaire, et la protéine β -amyloïde prévient l'excitotoxicité *via* le recrutement de transporteurs gliaux du glutamate⁽¹⁴⁵⁾. Il a été démontré que ces transporteurs sont régulés négativement dans les astrocytes déficients en thiamine⁽¹⁴⁶⁾. La carence en thiamine induit une libération excessive de glutamate et le blocage de l'action glutamatergique par un antagoniste du NMDA⁽¹⁴⁷⁾.

La carence en thiamine exacerbe également considérablement la phosphorylation de la protéine tau⁽¹⁴⁸⁾ et la formation des plaques séniles chez les souris génétiquement modifiées. Une carence en thiamine durant dix jours entraîne l'apparition de plaques dans l'intégralité du cerveau, y compris dans les régions n'en contenant pas en règle générale⁽¹⁴⁹⁾. Ce déficit a favorisé la maturation de BACE-1 (*Beta-site APP Cleaving Enzyme 1*), enzyme responsable de la formation du peptide A β , en augmentant ses taux de 43% et en favorisant l'activité de la β -sécrétase, ce qui a multiplié par trois les taux du peptide A β 42.

De précédentes études ont montré qu'un déficit en thiamine chez la souris provoque une augmentation des marqueurs du stress oxydatif, la NOS (*Nitric Oxide Synthase*) et l'ICAM-1 (*InterCellular Adhesion Molecule-1*), dans les stades précoces de la maladie et l'HNE (Hydroxynonenal) et l'HO-1 (Hème oxygénase-1) dans les stades avancés de la MA.

Aussi, un déficit en thiamine dans les neurones de rats peut activer la voie de signalisation apoptotique médiée par la caspase-3 et conduire à une perte neuronale⁽¹⁵⁰⁾. De plus, cette carence induit un stress au niveau du réticulum endoplasmique (RE) des neurones, ce qui bloque l'activation de la caspase-12, une caspase ancrée dans le RE. Par blocage de cette enzyme, la mort neuronale ne peut être atténuée, ce qui sous-entend qu'un manque de thiamine favorise la mort neuronale⁽¹⁵¹⁾.

La benfotiamine fait partie d'une classe unique de composés dérivés de la thiamine présents en quantités infimes dans l'ail écrasé et autres légumes du genre *Allium*. C'est une molécule qui pénètre plus facilement dans les cellules que la thiamine et qui maintient la forme active de la thiamine plus longtemps. Son absorption est cinq fois supérieure à celles des suppléments conventionnels. Son administration pendant huit semaines a amélioré la fonction cognitive et réduit à la fois le nombre de plaques amyloïdes et les taux de la protéine tau phosphorylée *via* un mécanisme indépendant de la thiamine chez une souris transgénique atteinte de la MA⁽¹⁵²⁾.

Chez l'Homme, les niveaux de thiamine ont été évalués dans le LCR et le plasma de patients atteints de la MA⁽¹⁵³⁾. Les taux plasmatiques en thiamine sont

significativement plus faibles chez les patients Alzheimer. Pour autant, ces données ne permettent pas de prédire la progression de la MA et ne suggèrent pas que les taux plasmatiques en thiamine soient liés au risque et à la progression de la maladie.

Le ralentissement du métabolisme du glucose ayant lieu dans la MA peut être rétabli par l'apport de thiamine⁽¹⁵⁴⁾. La thiamine est transportée dans le cerveau en étant phosphorylée en TDP (Thiamine Diphosphate) par la thiamine pyrophosphorylase. Dans le métabolisme neuronal du glucose (**Figure 19**), le TDP est un coenzyme essentiel intervenant sur différentes enzymes clés du métabolisme glucidique dont les activités s'avèrent diminuées dans le cerveau atteint de la MA^(155,156).

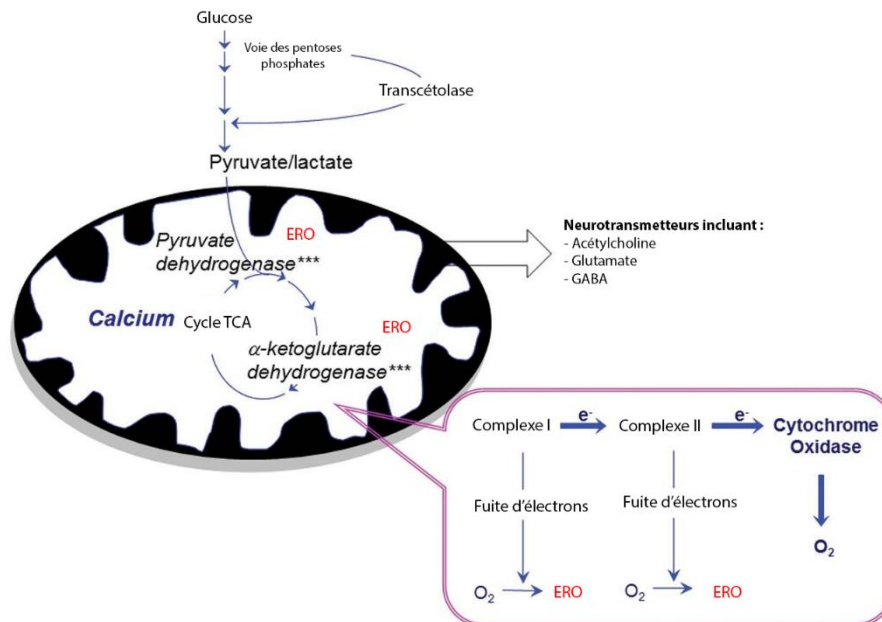


Figure 19 : Rôle de la thiamine dans le métabolisme cérébral du glucose⁽¹⁴⁹⁾.

Les enzymes thiamine-dépendantes (notées par ***) se situent à des étapes clés du métabolisme du glucose. Le glucose cérébral fournit le carbone nécessaire à la synthèse de plusieurs neurotransmetteurs, notamment le glutamate et l'Ach, qui sont importants dans la MA. Les activateurs cognitifs utilisés dans la MA ciblent les neurotransmetteurs Ach et glutamate. Le métabolisme normal entraîne également la production d'ERO qui contribuent aux dommages tissulaires.

Toutes les études portant sur l'utilisation de la thiamine ou de ses analogues dans la MA sont de portée réduite car réalisées sur de courtes périodes avec un faible nombre de patients. La première, réalisée chez des sujets suivis pendant trois mois, a constaté que les scores *Mini Mental State Examination* (MMSE) étaient significativement meilleurs lors d'une prise de thiamine plutôt qu'un placebo⁽¹⁵⁷⁾. Dans une autre étude portant sur les effets d'un apport de 3 à 8 g/jour par voie orale, la thiamine a présenté un léger effet bénéfique chez les patients atteints de la MA⁽¹⁵⁸⁾,

mais l'administration au long terme de thiamine (3 g/jour) n'a pas ralenti la progression de la maladie⁽¹⁵⁹⁾.

La fursultiamine et de la sulbutiamine présentent un intérêt dans les stades légers à modérés de la MA avec un léger effet bénéfique respectivement sur les troubles émotionnels et la potentialisation de la neurotransmission cholinergique et glutamatergique, principalement dans l'hippocampe et le cortex préfrontal⁽¹⁶⁰⁾. Dans une étude utilisant la sulbutiamine et un inhibiteur de l'acétylcholinestérase sur les fonctions cognitives (mémoire épisodique et mémoire de travail, fonctions exécutives et attention) de patients atteints du stade précoce de la maladie, la mémoire épisodique et l'attention étaient améliorées dans le groupe recevant les deux composés, tandis que les activités de la vie quotidienne étaient améliorées dans le groupe ne recevant que la sulbutiamine⁽¹⁶⁰⁾.

Dans les pays industrialisés, le déficit en thiamine provenant d'apports alimentaires insuffisants semble improbable chez l'adulte en raison de la présence d'une alimentation enrichie en thiamine. En revanche, son absorption peut être perturbée dans certaines conditions, comme une hypersensibilité au gluten, la chirurgie bariatrique ou l'utilisation de certains médicaments (antiacides, antiarythmique, anticonvulsivants, antidépresseurs, agents anti-infectieux, ...)⁽¹⁶¹⁾. A cela peuvent s'additionner les causes potentielles de carence comme l'alcoolisme chronique, l'anorexie, la maladie de Crohn ou le déficit en folates. Les sujets âgés sont également plus sensibles à un risque de carence en raison d'une perturbation de l'absorption intestinale causée par la sénescence ou d'un apport alimentaire insuffisant. L'apport d'analogues de la thiamine semble être en revanche la meilleure solution pour prévenir le développement de la MA vues les doses de thiamine nécessaires pour présenter un effet déjà très faible.

2.2.1.3 Vitamine B₃ (niacine) (Figure 20)

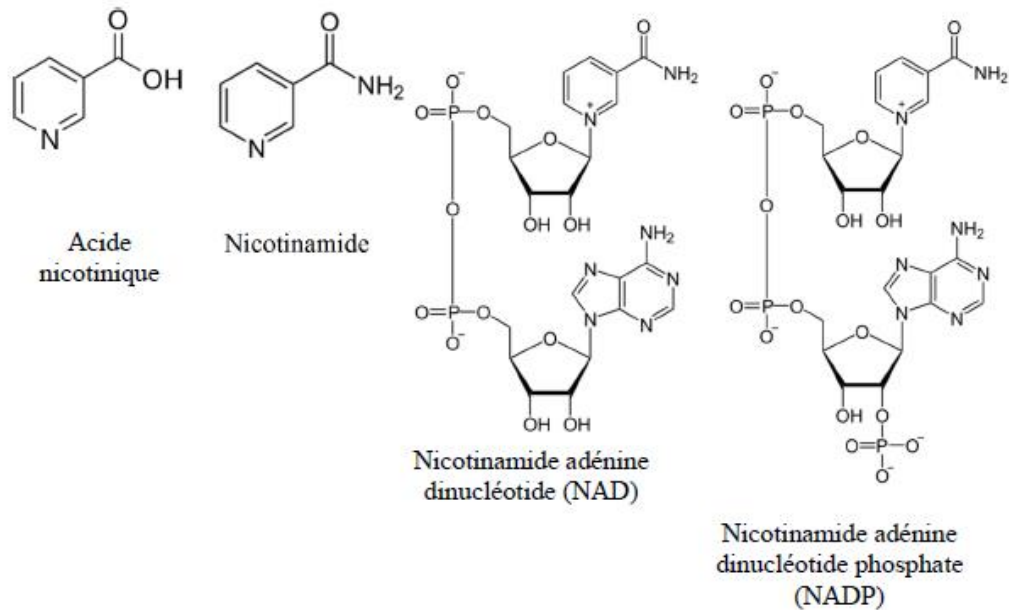


Figure 20 : Structures chimiques des différentes formes et dérivés de la niacine⁽¹⁶²⁾.

La niacine présente un intérêt au niveau cérébral car elle intervient dans la transformation de certains AA précurseurs de neurotransmetteurs tels que la dopamine, la NAd et la sérotonine. Cependant, les taux de NAD, métabolite issu de la niacine, ont tendance à diminuer avec l'âge et la détérioration associée du métabolisme de la niacine favorise l'apparition de maladies métaboliques, maladies neurodégénératives et cancers⁽¹⁶³⁾.

Comme déjà évoqué, une augmentation du cholestérol total et des lipoprotéines de faible densité est directement liée à la pathologie de la MA. Le cholestérol dans les neurones contribue à la formation et à l'accumulation d'A β . La niacine diminue les taux de cholestérol à la fois dans le sérum et au niveau intracellulaire⁽¹⁶⁴⁾. Elle régule à la hausse l'expression de l'acide ribonucléique messager (ARNm) du récepteur PPAR γ , favorisant ainsi l'efflux de cholestérol et réduisant ses niveaux cellulaires. Il a également été démontré que la niacine régule positivement les RXR dont la stimulation facilite la clairance du peptide A β 42 et peut améliorer la mémoire chez la souris atteinte de la MA⁽¹⁶⁵⁾.

La biosynthèse de nicotinamide (NA) se produit activement dans le cerveau des mammifères, ce dernier contient des concentrations nanomolaires à faiblement micromolaires de précurseurs du NA dérivés de la voie kynurénine. Parmi ceux-ci, l'acide quinolinique présente une activité neuronale évidente : c'est un précurseur du NAD⁺ qui agit comme agoniste sélectif des récepteurs NMDA et qui peut provoquer des lésions neuronales excitotoxiques et un stress oxydatif^(166,167). De plus, ses concentrations dans le cerveau sont positivement corrélées à l'âge, contribuant ainsi à la dégradation des synapses ayant lieu au cours du vieillissement. Enfin, les phénomènes de neuro-inflammation, neurodégénérescence et troubles de l'humeur sont accompagnés d'une augmentation des niveaux d'acide quinolinique dans le plasma et le LCR^(168,169). Il s'avère en effet que le peptide Aβ42 induit une augmentation significative de la production de l'acide quinolinique par les macrophages et la microglie. L'ensemble de ces données permet de conclure que certains précurseurs du NA peuvent être impliqués dans la pathogenèse des lésions neuronales de la MA.

Des études réalisées *in vitro* et *in vivo* ont démontré que le NA exerce des activités anti-inflammatoire, antioxydante et anti-apoptotique dans plusieurs types cellulaires. Il inhibe l'oxydation protéique, la peroxydation lipidique et l'apoptose induite par les ERO^(170,171).

Un appauvrissement en NAD⁺ et un dysfonctionnement mitochondrial, fondamentaux pour la plasticité synaptique, ont également été observés lors du vieillissement et dans la MA (**Figure 21**)^(172,173).

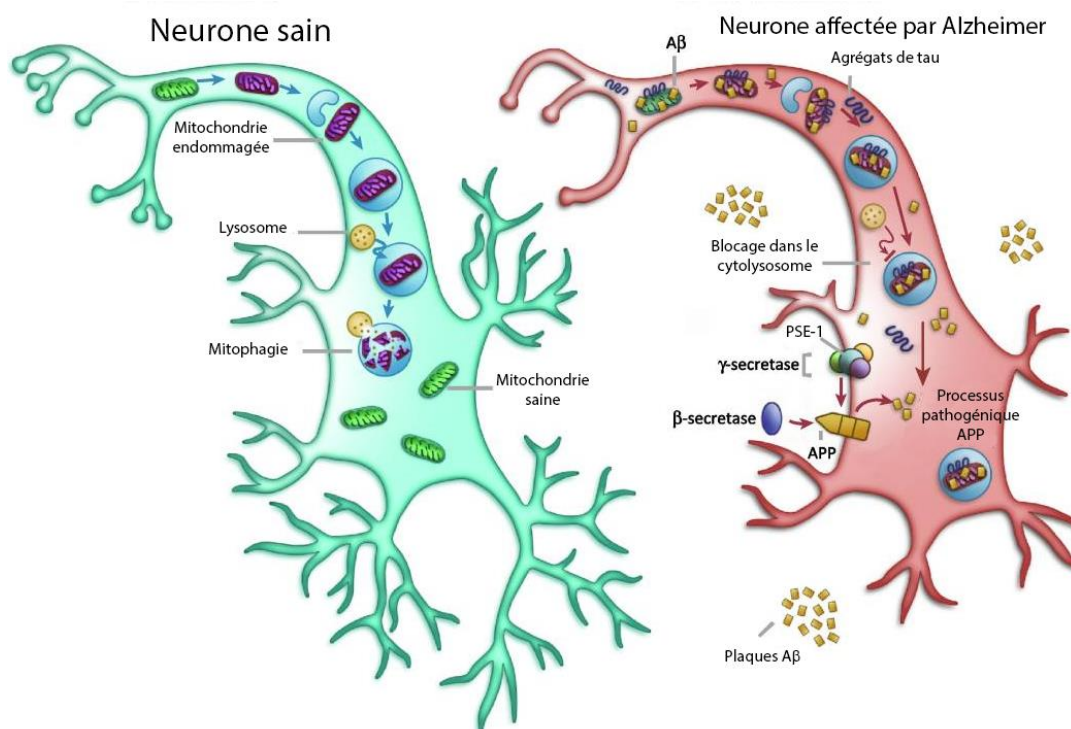


Figure 21 : Dysfonctionnement mitochondrial et mitophagie altérée dans la MA⁽¹⁷²⁾.

Dans les neurones sains, les mitochondries sont réparties dans le neurone. Lorsque les mitochondries deviennent dysfonctionnelles (indiquées ici en violet), elles sont emballées dans des autophagosomes et acheminées vers les lysosomes pour être dégradées. Dans les neurones affectés par la MA, la mitophagie entraîne une diminution de la production d'énergie et une augmentation du stress oxydatif. Ceci conduit à un traitement amyloïdogène accru de l'APP par la β -sécrétase et la γ -sécrétase et, en parallèle, à l'accumulation d'agrégats de la protéine tau phosphorylée. Les plaques A β et la protéine tau phosphorylée peuvent altérer la mitophagie, entraînant une augmentation ultérieure du nombre de mitochondries endommagées et l'initiation d'un cercle vicieux se propageant automatiquement.

Les sirtuines (SIRT) sont un groupe d'enzymes dépendantes du NAD⁺ qui régulent de nombreuses voies cellulaires et peut inhiber des maladies liées à l'âge. Parmi les sept sirtuines connues chez les mammifères, les SIRT1 et SIRT3 sont toutes deux liées à la neuroprotection. Une activité altérée de SIRT1 peut provoquer un dysfonctionnement mitochondrial et une inhibition de l'autophagie, ce qui favorise l'accumulation de mitochondries endommagées ainsi que l'accumulation des plaques amyloïdes et de la protéine tau. Les tissus des patients atteints de la MA présentent une réduction de l'expression de SIRT1 dans le cortex pariétal. De plus, SIRT3 peut aussi protéger les mitochondries et les neurones contre le stress métabolique et l'apoptose *via* la désacétylation de MnSOD⁽¹⁷⁴⁾. Tout comme SIRT1, ses taux sont réduits dans les neurones des souris transgéniques atteintes de la MA. Cependant, la fonction mitochondriale neuronale peut être améliorée grâce à une augmentation des taux du NAD⁺ et ainsi à ses conséquences sur l'activité de SIRT1 et de SIRT3⁽¹⁷²⁾.

Peu d'études ont été réalisées chez l'Homme concernant les bénéfices d'un apport en vitamine B₃ sur la prévention de la MA mais les résultats obtenus sont encourageants. En effet, une étude réalisée sur une communauté d'individus âgés de 65 ans et plus a permis de mettre en évidence un effet protecteur de l'apport de niacine sur le développement de la MA et sur le déclin cognitif⁽¹⁷⁵⁾. Quatre tests cognitifs réalisés tous les trois ans (sur une étude de six ans) ont permis de constater qu'un apport alimentaire élevé en niacine était associé à un ralentissement annuel du déclin cognitif.

Dans un essai randomisé récent⁽¹⁷⁶⁾, une supplémentation en Nicotinamide Riboside (NR) (500 mg en deux prises par jour) chez des sujets adultes et âgés sains a permis de constater une bonne tolérance de ce dérivé et une stimulation efficace du métabolisme du NAD⁺.

Ainsi, même si les données sont rares, celles-ci semblent encourageantes concernant le rôle de la vitamine B₃ dans la prise en charge de la MA. Une supplémentation en niacine pourrait protéger contre la MA et le déclin cognitif lié à l'âge mais d'autres études semblent nécessaires afin d'en tirer des conclusions. Actuellement, une étude est en cours afin de connaître l'effet du NA à fortes doses sur la réduction de la phosphorylation de tau chez des individus présentant des SCI ou le stade léger de la MA⁽¹⁷⁷⁾.

2.2.1.4 Homocystéine & vitamines B₆, B₉ et B₁₂

L'homocystéine est un AA soufré issu du métabolisme de la méthionine, AA essentiel, impliqué dans la biosynthèse des protéines et dans les réactions cellulaires de méthylation de l'ADN, des lipides et de certains biofacteurs essentiels au métabolisme cellulaire. L'homocystéine est aussi engagée dans le transfert de groupements méthyles et la synthèse des AA cystéine et taurine.

- Métabolisme de l'homocystéine.

La méthionine est le précurseur de la S-adénylméthionine (SAM), principal donneur de groupements méthyles de l'organisme (80%) dont le rôle est capital pour stabiliser des éléments comme la myéline ou l'ADN. C'est un coenzyme essentiel intervenant dans la synthèse de nombreux composés (mélatonine, NAd, sérotonine, etc...). Cette SAM, obtenue par l'action de la méthionine adényl-transférase (MAT) et grâce à de l'ATP, va être déméthylée en un produit intermédiaire appelé S-adényl-homocystéine (SAH), qui sera hydrolysé en adénosine et en homocystéine par la SAH-hydrolase.

L'homocystéine peut à son tour être métabolisée de deux façons : soit elle emprunte la voie de reméthylation pour reformer de la méthionine, soit elle est catabolisée par la voie de trans-sulfuration lorsqu'elle est en excès (**Figure 22**). Comme le montre également la **Figure 22**, les vitamines B₆, B₉ (folates) et B₁₂ sont impliquées dans ce métabolisme.

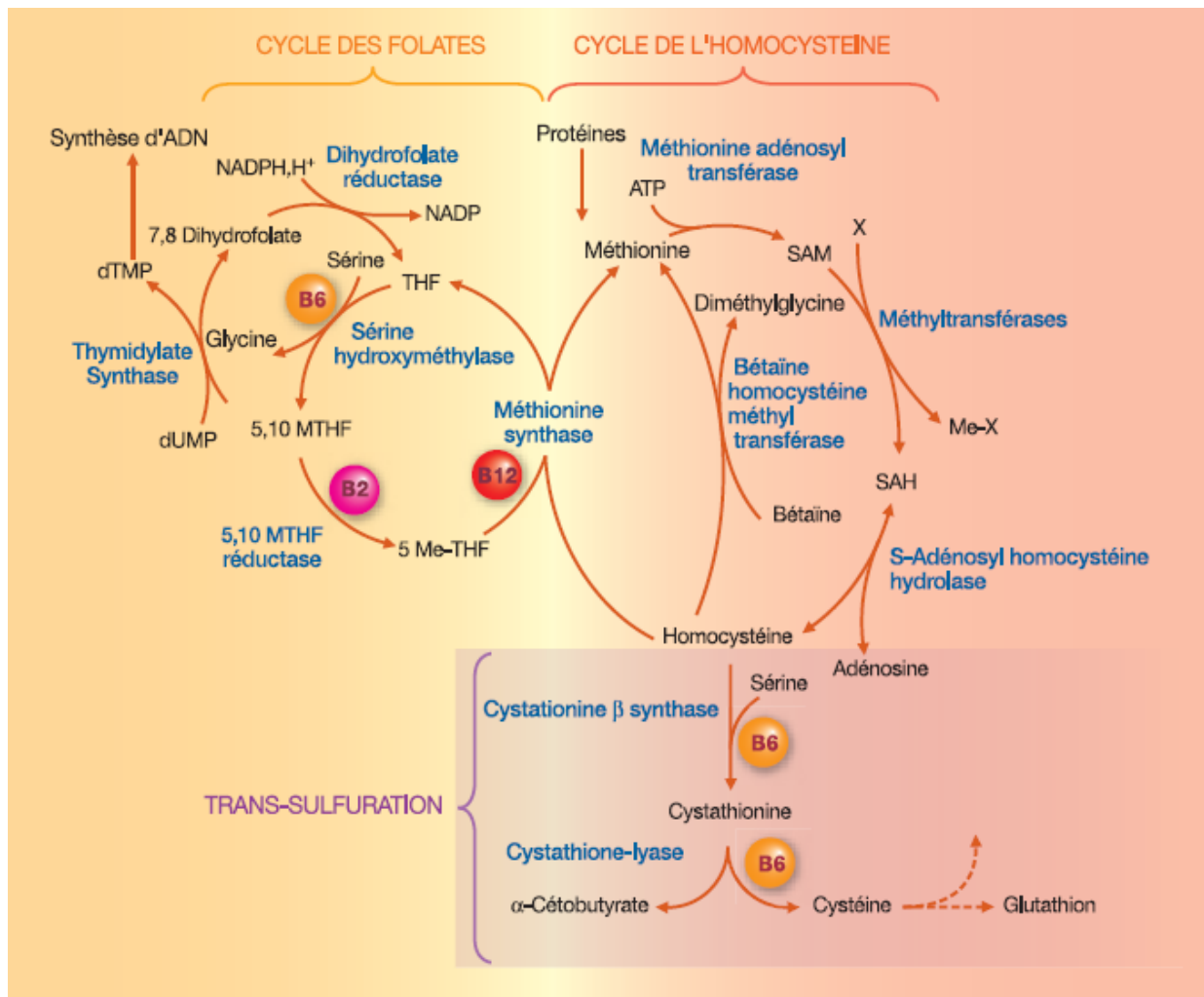


Figure 22 : Métabolisme de l'homocystéine et interaction avec les vitamines B₆, B₉ et B₁₂⁽¹⁷⁸⁾.

- Hyperhomocystéinémie.

Une perturbation de ce métabolisme peut entraîner une variation des taux plasmatiques d'homocystéine dans l'organisme. A jeun, les valeurs normales sont comprises entre 5 et 15 $\mu\text{mol/L}$. Au-delà, il faut parler d'hyperhomocystéinémie (légère à sévère selon les taux). Le taux d'homocystéine plasmatique a tendance à être plus élevé chez l'homme que chez la femme mais aussi à augmenter avec l'âge (10,8 $\mu\text{mol/L}$ chez un homme de 40 ans contre 12,3 $\mu\text{mol/L}$ chez un homme de 65 ans)⁽¹⁷⁹⁾. Outre son implication dans les maladies cardio-vasculaires, l'hyperhomocystéinémie est aujourd'hui décrite comme facteur de risque de maladies neurodégénératives et marqueur de l'inflammation en raison du fait qu'elle puisse pénétrer la BHE et perturber son intégrité. Dans une étude suédoise, les personnes présentant cet excès voient

leur risque de démence doubler par rapport à des personnes présentant des valeurs normales⁽¹⁸⁰⁾. En effet, des taux plasmatiques supérieurs à 6 $\mu\text{mol/L}$ contribuent fortement au déclin cognitif et à un rétrécissement de l'hippocampe, d'où l'établissement d'un potentiel lien de cause à effet entre l'hyperhomocystéinémie et le développement de la MA. L'homocystéine peut induire des dommages ou la mort des neurones par plusieurs mécanismes incluant les dommages sur l'ADN, l'effet excitotoxique lié aux récepteurs NMDA et le stress oxydatif. De plus, des périodes prolongées d'hyperhomocystéinémie dans l'organisme peuvent causer un dysfonctionnement dans la clairance du peptide $A\beta$ comme une perturbation de la BHE, à l'origine de perturbations cérébrovasculaires conduisant à la MA⁽¹⁸¹⁾.

L'homocystéine peut être à l'origine de changements dans la structure et la fonction des vaisseaux sanguins cérébraux *via* le stress oxydatif. En effet, c'est un AA pouvant subir une auto-oxydation et générer du H_2O_2 et d'autres ERO. Des injections intra-cérébrovasculaires d'homocystéine chez le rat ont induit une peroxydation lipidique et une augmentation des taux de malondialdéhyde (MDA) et d'anions superoxydes dans le tissu cérébral, entraînant une altération de la mémoire qui a pu être observée lors du test d'évitement passif⁽¹⁸²⁾. Il peut également favoriser le stress oxydatif en réduisant l'activité des antioxydants tels que le GSH par augmentation des taux de SAH⁽¹⁸³⁾ mais aussi augmenter la toxicité du peptide $A\beta$ et des ions métalliques en exacerbant leur activité pro-oxydante^(184,185).

- Lien entre homocystéine, vitamines B_6 , B_9 , B_{12} et MA.

Dans de nombreuses études, une relation inverse entre la concentration plasmatique en pyridoxal, une des formes de la vitamine B_6 , et l'âge a été documentée^(186,187). Un faible statut et un pauvre apport alimentaire en vitamine B_6 sont généralement observés chez les sujets âgés, avec approximativement 20% des sujets âgés présentant un statut inadéquat en vitamine B_6 ⁽¹⁸⁸⁾. Il a été rapporté que les patients atteints de la MA sont plus susceptibles de présenter de faibles taux plasmatiques en pyridoxal que les témoins⁽¹⁸⁹⁾.

Les résultats d'une méta-analyse⁽¹⁹⁰⁾ ont quant à eux montré que de faibles taux d'acide folique (vitamine B_9) ont été retrouvés à la fois dans le plasma et le LCR de

patients atteints de la MA. Chez ces patients, le déficit en acide folique dans le plasma a tendance à être plus important au fur et à mesure du vieillissement. De plus, il a été suggéré que ces faibles taux pouvaient être corrélés à un risque accru de MA.

Concernant la vitamine B₁₂, les patients atteints de la MA présentent également de plus faibles taux plasmatiques que les groupes contrôles⁽¹⁹⁰⁾. Cependant, aucune différence liée à l'âge n'a été constatée. Quant au risque de développer une MA, de nombreuses études n'ont rapporté aucun lien avec le fait de présenter de faibles taux en vitamine B₁₂^(191,192) tandis que les résultats de la méta-analyse de 2015 suggèrent que de faibles taux en vitamine B₁₂ sont corrélés à un risque plus élevé de MA⁽¹⁹⁰⁾. Ainsi, l'association entre la vitamine B₁₂ et le risque de MA n'est pas concluante et des études supplémentaires sont nécessaires.

Les données relatives au rôle potentiel de la vitamine B₆ seule chez un individu atteint de la MA sont extrêmement réduites. Une concentration élevée en vitamine B₆ a été corrélée avec de meilleures performances dans les tests de mémorisation⁽¹⁹³⁾. De plus, un apport journalier de vitamine B₆ (2 mg) pendant un an a été associé à un effet significatif sur les réponses du test de reproduction visuelle⁽¹⁹⁴⁾. Dans une étude réalisée chez des sujets âgés présentant un risque accru de démence⁽¹⁹⁵⁾, une supplémentation à base de vitamines B à fortes doses (acide folique : 0,8 mg ; vitamine B₆ : 20 mg et vitamine B₁₂ : 0,5 mg) a réduit l'atrophie cérébrale dans les régions de la substance grise spécifiquement vulnérables au processus de la MA. Malheureusement, cet effet n'a pu être constaté que pour des sujets présentant un taux élevé d'homocystéine (> 11 µmol/L) et n'a pas isolé l'effet de la vitamine B₆. En revanche, les études ne sont pas toutes d'accord. En effet, il a aussi été rapporté que l'apport de vitamine B₆ chez des sujets âgés présentant une démence n'a eu aucun effet sur l'humeur et les fonctions cognitives⁽¹⁹⁶⁾.

L'étude FACIT (*Folic Acid and Carotid Intima-media Thickness*) a examiné les effets de la diminution du taux d'homocystéine avec un apport d'acide folique de 0,8 mg/jour sur cinq domaines cognitifs différents et a rapporté des effets significatifs sur la mémoire au bout de trois ans chez des patients âgés sains présentant des concentrations d'homocystéine ≥ 13 µmol/L⁽¹⁹⁷⁾. L'étude longitudinale Baltimore⁽¹⁹⁸⁾ a permis de mettre en évidence la réduction du risque de développer la MA avec un

apport élevé en folates. Lorsque l'apport était équivalent ou supérieur aux apports journaliers recommandés (AJR) du pays ayant réalisé l'étude (400 µg/jour), le risque était réduit de 60% par rapport aux participants recevant une supplémentation inférieure aux AJR. Cette réduction du risque fait intervenir plusieurs mécanismes potentiels dont certains peuvent être liés à l'homocystéine. Des études animales ont en effet démontré qu'un déficit en acide folique et la présence d'homocystéine peuvent être directement liés à la toxicité amyloïde en altérant la réparation de l'ADN dans les neurones, entraînant ainsi une sensibilisation des neurones aux dommages oxydatifs induits par la β -amyloïde⁽¹⁹⁹⁾. Un déficit en acide folique peut aussi engendrer des dommages sur l'ADN en causant un stress oxydatif et la production d'ERO⁽²⁰⁰⁾ et l'hypométhylation d'enzymes et de régions promotrices de gènes impliquées dans la pathogenèse de la MA⁽²⁰¹⁾. *A contrario*, une supplémentation en acide folique favorise son statut d'antioxydant et les mécanismes de réparation de l'ADN dans le SNC⁽²⁰²⁾.

Des mécanismes impliquant des réactions de méthylation dans le cerveau ont également été postulés pour expliquer l'association déficit en folates/MA. En effet, la synthèse de SAM est intimement liée au cycle des folates et à la vitamine B₁₂ et un déficit en ces deux vitamines va réduire les concentrations de SAM dans le LCR. Chez les patients atteints de la MA, les concentrations de SAM dans le LCR sont significativement réduites (41%)⁽²⁰³⁾ mais l'administration par voie orale de SAM pendant trois à cinq mois (400 mg trois fois/jour) a rééquilibré ses concentrations dans le plasma et dans le LCR, et a amélioré les fonctions cognitives, l'humeur et la vitesse de traitement de l'information⁽²⁰⁴⁾.

Les données d'études réalisées *in vitro* et *in vivo* semblent indiquer un lien entre la vitamine B₁₂ et la réponse inflammatoire. Par exemple, un déficit en cobalamine s'accompagne d'une surproduction du TNF α chez les rats et dans les tissus humains⁽²⁰⁵⁾. De plus, la cobalamine supprime la production des cytokines pro-inflammatoires interféron- γ (IFN- γ), IL-1 et IL-6 *in vitro*⁽²⁰⁶⁾. Chez les patients atteints de la MA présentant de faibles taux en vitamine B₁₂, une plus grande production d'IL-6 a été constatée⁽²⁰⁷⁾.

Une étude portant sur la prise conjointe de folates et de vitamine B₁₂ chez des rongeurs a montré qu'elle restaurait partiellement les taux plasmatiques d'homocystéine et de ce fait réduisait l'hyperphosphorylation de la protéine tau tout comme l'inactivation de la PP2A (*Protéine phosphatase 2A*)⁽²⁰⁸⁾. Ces deux vitamines peuvent également réduire la production de A β et atténuer les troubles de la mémoire induits par l'hyperhomocystéinémie⁽²⁰⁹⁾. Chez l'Homme, associée avec de l'acide folique, la vitamine B₁₂ a également considérablement amélioré les performances cognitives et réduit les taux de cytokines inflammatoires (IL-6, TNF α et MCP-1 (*Monocyte Chemoattractant Protein-1*)) dans le sang périphérique humain⁽²¹⁰⁾. L'association de ces deux vitamines a permis d'améliorer le quotient intellectuel (QI) total de l'individu, le facteur verbal (compréhension des données) et d'autres scores, ce qui permet de conclure que la combinaison des deux vitamines est plus efficace que la prise isolée de l'une d'entre elles.

Les données des études portant sur l'intérêt des vitamines B₆, B₉ et B₁₂ sur la cognition ont permis de constater un impact favorable et significatif d'au moins une des trois vitamines, ainsi que la présence de bénéfices cognitifs grâce à l'intervention de ces vitamines chez les sujets supplémentés, notamment ceux présentant des taux élevés d'homocystéine ou un apport faible en folates. Une augmentation des taux de ces vitamines dans le sang pourrait réduire les taux plasmatiques d'homocystéine et ainsi réduire le risque de développer une MA. Cependant, une récente étude a montré qu'une réduction des taux d'homocystéine par une prise de vitamines B pendant cinq ans n'avait aucun effet significatif sur le vieillissement cognitif étant donné l'absence de changement des scores aux tests cognitifs (MMSE) en fin de traitement⁽²¹¹⁾. Ce qui remet en doute l'intérêt bénéfique d'une supplémentation en ces trois vitamines et/ou suggère la réalisation de plus amples études.

2.2.1.5 Vitamine C (Figure 23)

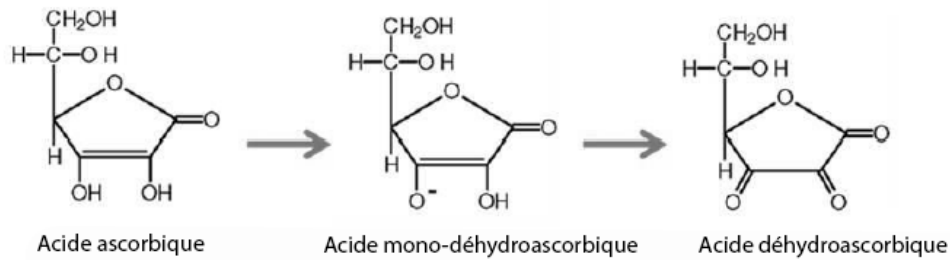


Figure 23 : Structures chimiques des différentes formes de la vitamine C⁽²¹²⁾.

Le cerveau consomme une grande quantité de vitamine C. Les concentrations cérébrales d'acide ascorbique sont d'ailleurs bien supérieures à celles du reste du corps, de l'ordre de 200 à 400 mmol/L. Y compris une fois que le corps a épuisé ses réserves, le cerveau maintient ses niveaux. Ce qui explique qu'en cas de carence en vitamine C (= scorbut), la mort du sujet survient préférentiellement à cause d'un dysfonctionnement systémique du collagène plutôt qu'en raison d'un syndrome neurologique distinct. Le rôle neuroprotecteur de l'acide ascorbique repose non seulement sur le piégeage général des radicaux libres, mais également sur la réduction de l'expression des gènes pro-inflammatoires et donc l'atténuation de la neuro-inflammation ; la chélation de métaux (fer (Fe), zinc (Zn), cuivre (Cu)) ainsi que la suppression du peptide A β .

L'acide ascorbique exerce ses multiples effets bénéfiques sur les voies d'oxydoréduction et les voies mitochondriales du système immunitaire mais aussi sur l'inflammation, l'intégrité endothéliale et le métabolisme des lipoprotéines. Il neutralise la réactivité des ERO en favorisant la régénération d'antioxydants endogènes (GSH, catalase, vitamine E/ α -tocophérol)⁽²¹³⁾. A des concentrations millimolaires, il peut éliminer l'anion superoxyde en recyclant l' α -tocophérol au sein des couches lipidiques de la membrane cellulaire⁽²¹⁴⁾, empêchant ainsi le processus de lipoperoxydation. Il peut aussi atténuer les taux de carbonyles chez les souris MA transgéniques et restaurer les taux de GSH afin de protéger les cellules des ERO⁽²¹⁵⁾. En revanche, l'acide ascorbique peut à fortes concentrations présenter un effet pro-oxydant.

L'administration d'acide ascorbique à fortes doses chez une souris transgénique présentant des dépôts de plaques amyloïdes dans le cerveau et incapable de synthétiser l'acide ascorbique a permis de réduire le nombre de plaques, la perturbation de la BHE et de prévenir le dysfonctionnement mitochondrial⁽²¹⁶⁾. A *contrario*, un apport insuffisant d'acide ascorbique peut contribuer à la formation accrue d'oligomères A β toxiques. Chez des souris MA transgéniques, Murakami a montré que l'administration d'acide ascorbique atténuait l'oligomérisation mais pas le nombre total de plaques amyloïdes⁽²¹⁵⁾.

Concernant la protéine tau, l'augmentation constatée de la quantité de tau phosphorylée chez les souris transgéniques a été réduite par la prise de vitamine C, tandis que les niveaux totaux de tau n'ont pas été affectés⁽²¹⁵⁾.

L'acide ascorbique est également essentiel à la biosynthèse des catécholamines, à l'amination peptidique, à la formation de la myéline, à la plasticité synaptique et à l'activité neuroprotectrice contre la toxicité du glutamate⁽²¹⁷⁾.

L'acide ascorbique à fortes concentrations agit comme un agent pro-oxydant, soit en générant des ERO, soit en inhibant les systèmes antioxydants en présence de Fe, ce qui induit une peroxydation lipidique⁽²¹⁸⁾. Des rapports font état d'une oxydation de l'ascorbate (ASC) par le Cu induite par les formes neurotoxiques du peptide A β , ce qui a tendance à générer des radicaux hydroxyles^(219,220). Cependant, il a été observé que l'acide ascorbique peut aussi réduire les dommages oxydatifs *in vivo* en présence de Fe⁽²²¹⁾.

De nombreuses preuves ont indiqué que l'acide ascorbique était impliqué dans la suppression de l'inflammation médiée par la glie. Dans un modèle de rat atteint de la MA⁽²²²⁾, l'administration d'acide ascorbique s'est révélée efficace dans la prévention des pertes de mémoire et dans la réduction des marqueurs de l'inflammation (TNF α , IL-1 β), des ERO et du taux de nitrites dans leur hippocampe. La réponse immunitaire périphérique a également été récupérée après administration d'acide ascorbique et les modifications observées ont été associées à un plus grand efflux de médiateurs inflammatoires du cerveau vers la circulation périphérique.

Le transporteur de la vitamine C, le SVCT2 (*Sodium-dependent vitamin C transporter 2*), présent à la surface des cellules microgliales du cerveau, intervient dans l'homéostasie de cette microglie⁽²²³⁾. Une carence en acide ascorbique dans les cellules gliales conduit à l'internalisation et à la dégradation du transporteur SVCT2 dans la membrane plasmique, et à l'activation du facteur NF- κ B à l'origine même de l'activation de cette microglie⁽²²⁴⁾ (**Figure 24**). Apporter de l'ASC ou prévenir l'internalisation du transporteur SVCT2 empêcherait ainsi d'activer la microglie et donc l'inflammation.

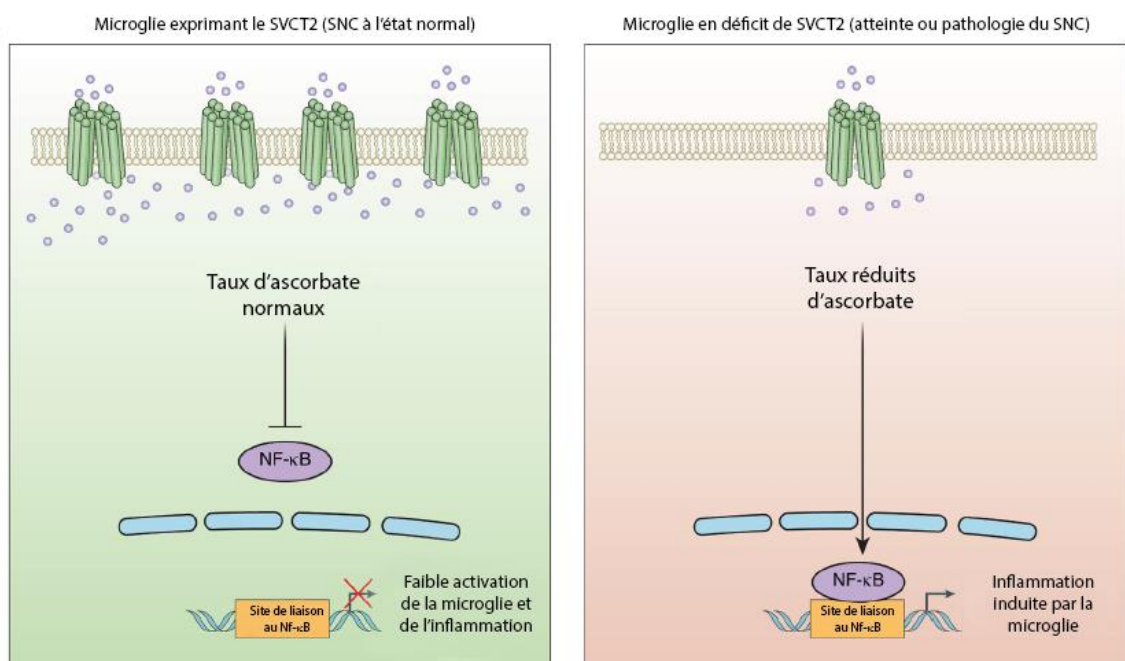


Figure 24 : Régulation de l'activation pro-inflammatoire microgliale par le transporteur SVCT2⁽²²⁵⁾.

Chez l'Homme, les taux plasmatiques d'acide ascorbique sont plus faibles chez les patients atteints de la MA que chez les groupes témoins (0,56 mg/dL contre 0,84 mg/dL)⁽²²⁶⁾. Onze études ont examiné la relation entre le taux plasmatique d'acide ascorbique et le déclin cognitif, quatre d'entre elles ont examiné les taux dans le LCR et le ratio LCR/plasma. Parmi celles-ci, une étude a suggéré une association significative entre un déficit en acide ascorbique < 20 μ M, une déficience cognitive légère et les patients atteints de la MA⁽²²⁷⁾. Une autre a montré qu'un ratio moyen LCR/plasma de l'acide ascorbique était significativement plus faible chez les patients

atteints de la MA par rapport aux témoins⁽²²⁸⁾. Dans l'étude CHAP (*Chicago Health and Aging Project*)⁽²²⁹⁾, aucun des participants âgés exempts de démence n'en a développé à la suite d'une supplémentation en acide ascorbique. Accompagné d'une supplémentation en vitamine E, l'acide ascorbique a même démontré un effet dans la réduction du risque de MA⁽²³⁰⁾. Cette supplémentation (400 UI ou 266 mg/jour de vitamine E ; 500 mg de vitamine C) a réduit de 64 à 78% l'incidence de la MA, notamment chez les fumeurs. A l'inverse, plusieurs études cliniques n'ont montré aucun bénéfice de l'acide ascorbique sur la cognition chez les patients atteints de la MA⁽²³¹⁾.

Deux études^(232,233), réalisées chez des individus âgés en bonne santé consommant quotidiennement de jus de carambolier (*Averrhoa Carambola*) riche en acide ascorbique, ont permis de mettre en évidence le rôle bénéfique antioxydant potentiel de l'acide ascorbique. Les résultats de la première étude ont permis de constater qu'une consommation de 100 g de carambolier, contenant à la fois de la vitamine C et de la vitamine A, réduisait le stress oxydatif par réduction de la peroxydation lipidique et améliorait le statut antioxydant par réduction significative du taux de NO. De plus, cette capacité antioxydante a été corrélée à des effets anti-inflammatoires par réduction de la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires, en particulier le TNF α et l'IL-23. Dans la deuxième étude réalisée, la consommation de carambolier a été associée à une augmentation significative de la capacité antioxydante totale et à une réduction des taux de MDA. En revanche, ces études n'ont pas évalué l'impact des saponines, alcaloïdes, flavonoïdes ou tanins contenus dans le carambolier et ne permettent pas de confirmer que l'activité antioxydante soit entièrement attribuable à la vitamine C.

Etant donné les conclusions disparates des différentes études cliniques, aucune consigne ne peut être donnée quant à l'utilisation de la vitamine C dans le traitement préventif de la MA. Cependant, les mesures de neuroimagerie semblent prometteuses car elles permettent d'offrir des informations plus détaillées sur les rôles structurel et métabolique joués par l'acide ascorbique dans le cerveau⁽²³⁴⁾.

2.2.1.6 Vitamine D (Figure 25)

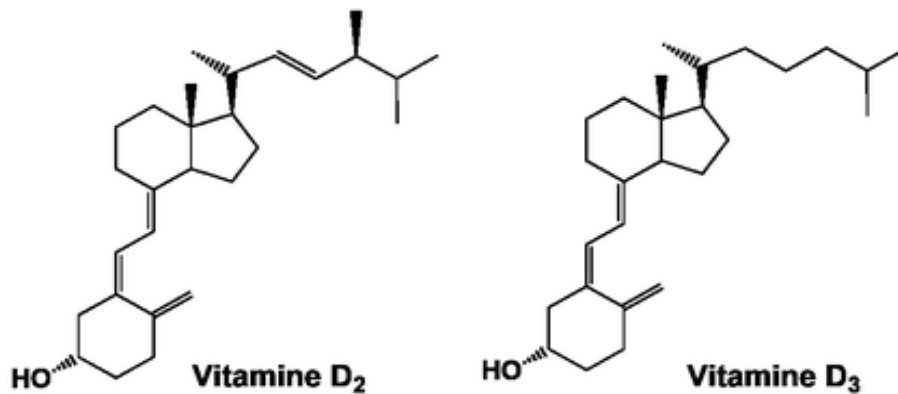


Figure 25 : Structure chimique des deux formes principales de la vitamine D⁽²³⁵⁾.

La vitamine D est une hormone stéroïde possédant de multiples effets au niveau cérébral. En effet, l'enzyme responsable de sa synthèse, la 1α -hydroxylase, ainsi que son transporteur, la VDBP (*Vitamin D-Binding Protein*), sont deux éléments retrouvés dans le cerveau, notamment dans des zones impliquées dans la mémoire telles que l'hippocampe et le gyrus denté. Cependant, ses effets sont perturbés chez le sujet âgé en raison d'une réduction de sa synthèse endogène et/ou de la présence de taux élevés de l'enzyme 24-hydroxylase responsable de sa dégradation. Ceci explique que le sujet âgé appartient à la catégorie des personnes pouvant souffrir plus facilement de carence en vitamine D. Un défaut d'apport ou de faibles concentrations dans l'organisme en vitamine D ont ainsi été associés à des dommages neuronaux retrouvés dans les maladies neurodégénératives. Sur la base de cette information, il a été suggéré que le développement de la MA pouvait être le résultat d'un déséquilibre hormonal au long terme, avec la vitamine D comme pro-hormone cruciale.

Une supplémentation en vitamine D pendant cinq mois chez des souris atteintes de la MA a montré une amélioration conséquente dans les profils d'expression de gènes inflammatoires et immunitaires⁽²³⁶⁾. Au niveau des monocytes et des macrophages, elle a inhibé la production de cytokines inflammatoires telles que l'IL-6 et le $\text{TNF}\alpha$ via l'inhibition de la voie p38 MAPK (*Mitogen-Activated Protein Kinase*), l'interaction médiée par le VDR (*Vitamin D Receptor*) et l'inhibition de la signalisation du $\text{NF-}\kappa\text{B}$ ^(237,238). Elle a stimulé ces mêmes cellules dans le but d'augmenter la

clairance du peptide A β chez les rats âgés⁽²³⁹⁾ mais aussi chez les patients atteints de la MA⁽²⁴⁰⁾. Elle a de plus atténué l'expression de iNOS (*inducible Nitric Oxide Synthase*) dans les cellules du système immunitaire telles que les monocytes, les macrophages et la microglie activée et a ainsi réduit la réponse immunitaire dans un modèle de cerveau inflammé⁽²⁴¹⁾. Enfin, la vitamine D prévient l'expression d'iNOS induite par A β , elle-même régulée par le complexe vitamine D/VDR dans les neurones corticaux⁽²⁴²⁾.

La vitamine D exerce aussi des effets protecteurs contre les ERO et les ERN. Elle régule *in vitro* les taux réduits de GSH en augmentant l'expression de la glutamate-cystéine ligase et de la GSH réductase⁽²⁴³⁾. Une autre étude suggère que l'effet bénéfique du calcitriol a lieu directement par des mécanismes antioxydants faisant intervenir l'homocystéine plutôt que par la modulation de l'expression des gènes⁽²⁴⁴⁾.

La vitamine D régule le métabolisme de nombreux neurotransmetteurs dans le SNC tels que l'Ach, la dopamine, la sérotonine et le GABA. Il paraît donc raisonnable de penser qu'elle intervient dans la MA⁽²⁴⁵⁾ puisque, par exemple, sa réplétion chez des rats présentant un déficit en vitamine D entraîne une activité accrue de l'acétylcholinestérase dans leur hypothalamus⁽²⁴⁶⁾.

La vitamine D peut jouer un rôle neuroprotecteur en régulant positivement le facteur de croissance nerveuse (NGF, pour *Nerve growth factor*), le facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF, pour *Brain-Derived Neurotrophic Factor*), la neurotrophine-3 (NT3) et le facteur neurotrophique dérivé des cellules gliales (GDNF, pour *Glial cell line-Derived Neurotrophic Factor*)⁽²⁴⁷⁾. Par exemple, chez les rats transgéniques exprimant le peptide A β amyloïde, l'expression de BDNF induite par la vitamine D a permis d'inverser la perte synaptique, de favoriser la signalisation cellulaire et de rétablir les compétences d'apprentissage et de mémoire⁽²⁴⁸⁾.

Par ailleurs, les études expérimentales ont montré qu'un déficit en vitamine D favorise l'accumulation de l'APP, réduisant ainsi la protection contre le déclin cognitif, favorisant la baisse de performances dans les tâches d'apprentissage et de mémoire, et supprimant la plasticité synaptique hippocampique. Les études humaines ont montré que les individus présentant de fortes concentrations en vitamine D avaient de

faibles taux d'APP, quels que soient le sexe, l'âge, l'histoire familiale et les concentrations en ApoE. L'apport de vitamine D peut stimuler la phagocytose du peptide A β , supprimer la transcription du gène de l'APP ainsi que la synthèse des oligomères A β , permettant ainsi de contrôler le processus inflammatoire et augmentant l'expression de VDR⁽²⁴⁹⁾.

Enfin, le récepteur des AGE (*Advanced Glycation End-products*) (RAGE, pour *Receptor Advanced Glycation End-products*) est également associé à la progression de la MA. C'est un membre de la famille des immunoglobulines de surface décrit comme un récepteur de transduction du signal pour les produits de glycation non enzymatiques et comme un récepteur pro-inflammatoire. Les AGE, générés par le stress oxydatif, peuvent médier l'activation de l'inflammation au moyen du RAGE. En résultent une hypoxie, une ischémie et des lésions artérielles⁽²⁵⁰⁾. RAGE pourrait être impliqué dans l'agrégation des monomères A β , il peut se lier la protéine A β 42 et réguler son transport à travers la BHE⁽²⁵¹⁾. Il contribue à la synthèse du peptide A β en augmentant la réponse inflammatoire et le stress oxydatif⁽²⁵²⁾. Ce sont les oligomères A β qui activent RAGE quand les ERO sont produits. Une activation de RAGE favorise alors la neuro-inflammation, la neurodégénérescence et la perte de mémoire. De plus, il augmente le stress oxydatif en activant la NADPH (Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate) oxydase⁽²⁵³⁾, mais est aussi impliqué dans l'hyperphosphorylation de la protéine tau (**Figure 26**)⁽²⁵²⁾. L'utilisation de vitamine D a permis de réduire l'expression de RAGE *in vitro* et chez les rats diabétiques^(254–256).

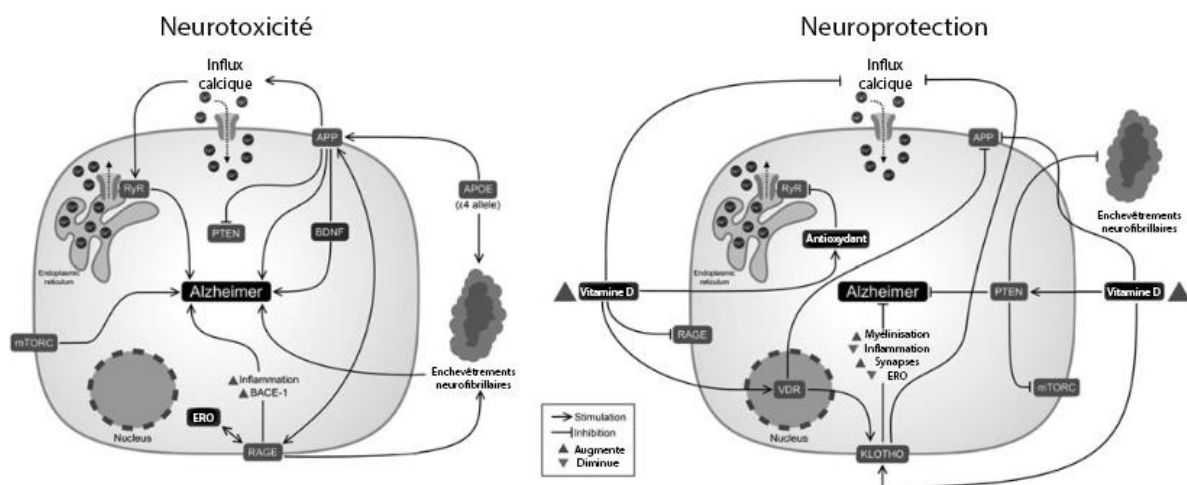


Figure 26 : Protéines associées à la vitamine D et à la MA⁽²⁵⁷⁾.

Concernant les preuves cliniques de l'implication chez l'Homme de la vitamine D dans la MA, selon une méta-analyse récente⁽²⁵⁸⁾, plus le déficit en vitamine D est prononcé, plus le risque de développer une démence à type de MA est élevé. En effet, le risque relatif est de 1,19 pour une insuffisance en vitamine D (10-20 ng/mL) et de 1,31 pour un déficit (< 10 ng/mL). En revanche, le risque le plus faible a été observé pour des taux sériques de 25 à 35 ng/mL. Ce qui concorde avec le fait qu'une augmentation de 10 nmol/L du taux de 25-hydroxyvitamine D (25(OH)D) peut entraîner une diminution du risque de démence de 5% et de 7% pour la MA⁽²⁵⁹⁾. De plus, une corrélation entre les taux de vitamine D et les scores MMSE a été rapportée⁽²⁶⁰⁾.

Dans une étude portant sur une population âgée, un déficit en vitamine D a été reliée à une augmentation du volume cérébral de la substance blanche, or cette augmentation est normalement associée à un déficit cognitif⁽²⁶¹⁾. Une autre étude à grande échelle a permis de constater également que les pays à faible exposition solaire ont un taux plus élevé de morts suite à une MA que ceux à forte exposition solaire. Ce qui ne confirme pas la relation entre déficit en vitamine D et MA mais peut être interprété comme une indication de cette relation, étant donné que l'exposition solaire affecte directement la synthèse de la vitamine D₃. Selon certains chercheurs, l'exposition solaire serait d'ailleurs plus efficace dans l'acquisition de la vitamine D par l'organisme plutôt qu'une supplémentation orale⁽²⁶²⁾.

Il existe également une relation entre la vitamine D et l'ApoE. En effet, une étude récente a suggéré que la réduction des taux sériques de 25(OH)D chez les patients atteints de la MA non porteurs de l'allèle ApoE4 pouvait couvrir environ 60% du phénotype des individus atteints de la forme sporadique de la MA sans facteur de risque génétique connu⁽²⁶³⁾. Chez certains individus, il a d'ailleurs été suggéré qu'un maintien de l'apport en vitamine D et en DHA pourrait prévenir la neurodégénérescence⁽²⁶⁴⁾.

Anweiler et Beauchet ont utilisé la vitamine D en complément d'un traitement anti-Alzheimer, la mémantine, chez des individus atteints de la MA⁽²⁶⁵⁾. Ils ont constaté de meilleurs résultats avec ce complexe par rapport à l'utilisation de la mémantine seule.

Les données recueillies sur la vitamine D sont très encourageantes. Le rôle protecteur de la vitamine D dans la MA est clairement démontré et permet de dire qu'un apport chez le sujet malade est vivement conseillé. En revanche, des études supplémentaires doivent être menées pour déterminer le seuil de concentration de vitamine D à atteindre afin de prévenir la neurodégénérescence, afin de connaître la dose correcte de supplémentation.

2.2.1.7 Vitamine E (Figure 27)

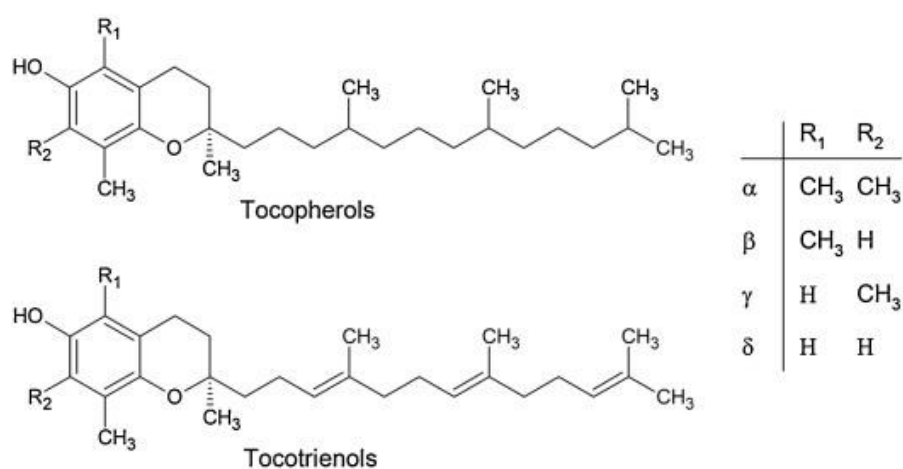


Figure 27 : Structures chimiques des tocophérols et tocotriénols⁽²⁶⁶⁾.

Son rôle antioxydant est basé sur la présence du groupement hydroxyle dans sa structure chimique, celui-ci peut donner un atome d'hydrogène et ainsi neutraliser une grande variété de radicaux libres incluant les ERO. La vitamine E possède un potentiel antioxydant plus puissant contre les radicaux peroxydes que les autres antioxydants comme le GSH ou les β-carotènes. De plus, elle est considérée comme l'un des principaux antioxydants dans le cerveau, surtout sous sa forme α-tocophérol, en raison des taux élevés cérébraux de son transporteur α-TTP (*α-Tocopherol Transfer Protein*) dont les fonctions incluent la régulation et la distribution de la vitamine E dans les différents tissus. Fait intéressant, l'expression de ce transporteur est augmentée dans le cerveau des patients atteints de pathologies neurodégénératives^(267,268).

Lors d'une carence en α -tocophérol induite chez des souris MA transgéniques ne possédant pas l' α -TTP, un déficit cognitif et une augmentation des dépôts de A β ont été enregistrés. Une supplémentation en α -tocophérol a partiellement empêché le développement de ce dysfonctionnement cognitif et a diminué les dépôts d'A β dans le cortex et l'hippocampe. La vitamine E est en mesure de contrecarrer au moins partiellement le stress oxydatif induit par A β chez les rongeurs^(269–272). La prise de suppléments de vitamine E chez le rat a permis de prévenir les pertes de mémoire grâce à son action antioxydante⁽¹⁶⁶⁾. D'autres chercheurs ont attiré l'attention sur l'importance du moment d'administration de la vitamine E. En effet, une administration chez des souris transgéniques jeunes atteintes de la MA, a permis de réduire les niveaux de A β 40 et A β 42 ainsi que les dépôts amyloïdes, plutôt que chez les souris âgées présentant déjà des dépôts de plaques amyloïdes. En revanche, la capacité de la vitamine E à inhiber la PKC présente des effets non bénéfiques dans certains aspects de la MA. Ainsi, en inhibant la PKC, la vitamine E pourrait favoriser la production du peptide A β ⁽²⁷³⁾.

Certaines variantes du gène ApoE sont associées à un risque accru de développer une MA. Des souris déficientes en ApoE, recevant un régime alimentaire riche en α -tocophérol pendant douze mois, ont montré une meilleure performance comportementale par rapport à celles recevant un régime normal⁽²⁷⁴⁾. Cet effet a été corrélé à une préservation de la structure dendritique, une normalisation de la peroxydation lipidique et des taux normaux de GSH. Conformément à ces résultats, une autre étude a constaté que l' α -tocophérol améliorerait la fonction cognitive chez la souris MA transgénique tout en diminuant le stress oxydatif⁽²⁷⁵⁾.

En dehors des dépôts d'A β , la vitamine E exerce une action positive sur l'hyperphosphorylation de la protéine tau. En effet, une supplémentation en α -tocophérol chez des souris transgéniques atteintes d'une tauopathie a retardé ce développement, diminué le stress oxydatif et amélioré la fonction motrice⁽²⁷⁶⁾. L'augmentation de l'activité de la p38 MAPK induite par A β et conduisant à l'hyperphosphorylation de la protéine tau a été évitée lorsque les neurones ont été co-incubés avec un analogue hydrophile de la vitamine E (trolox) chez des souris transgéniques Alzheimer⁽²⁷⁷⁾.

Même si l' α -tocophérol est le composé le plus examiné de la famille de la vitamine E, les tocotriénols ont également été étudiés pour leurs effets protecteurs, montrant parfois une action plus importante même que l' α -tocophérol. Dans une étude chez le rat ayant reçu une dose intra-cérébrovasculaire de streptozotocine⁽²⁷⁸⁾, un composé induisant des troubles cognitifs et un stress oxydant, les rats ayant reçu une administration orale d' α -tocophérol et ceux ayant reçu des tocotriénols ont présenté une amélioration de la fonction cognitive. De plus, leur administration a empêché la réduction des taux de GSH et de l'activité de la SOD et de la catalase.

Dans certaines études, la vitamine E a été associée à d'autres molécules ayant des effets antioxydants ou anti-inflammatoires. Elle a été notamment associée à l'indométacine, chez des souris transgéniques Alzheimer ayant reçu un régime alimentaire riche en α -tocophérol pendant sept mois⁽²⁷⁹⁾. Les résultats de l'étude ont montré une augmentation des taux de vitamine E dans le cerveau, une suppression du stress oxydatif et de l'inflammation dans le cerveau, caractérisée par la réduction de l'IL-1 β , de la prostaglandine E2 (PGE2) dans le cortex et l'hippocampe, du thromboxane A2 et des protéines carbonyles. De plus, ces effets ont été associés à une diminution des dépôts d'A β 40 et A β 42 dans le néocortex et l'hippocampe.

Etant donné la synergie entre les vitamines C et E, l'effet de la combinaison a aussi été testée sur des souris transgéniques Alzheimer⁽²⁸⁰⁾. La combinaison augmentait les niveaux de vitamine E dans le foie et le cerveau, mais n'était pas en mesure d'améliorer la fonction cognitive ni de réduire plus efficacement le stress oxydatif. Une dose plus faible de vitamine E a été testée et associée à une amélioration des déficits de mémoire spatiale chez ces souris. En revanche, la prise de ce complexe n'a pas influencé les dépôts amyloïdes.

Enfin, la vitamine E a été associée à l'acide folique chez des souris ayant reçu une injection d'A β 40 dans leur ventricule latéral. La prise des deux composés a induit une amélioration significative des déficits d'apprentissage spatial induits par A β 40 à doses faibles (25 mg/kg d'acide folique, 250 mg/kg d' α -tocophérol) tandis qu'aucune protection contre les troubles cognitifs n'a été détectée à fortes doses (50 mg/kg

d'acide folique, 500 mg/kg d' α -tocophérol). Par ailleurs, la combinaison des deux a exercé des effets antioxydants ainsi que la prévention de la mort neuronale.

Chez les personnes atteintes de la MA, des concentrations circulantes réduites de vitamine E ont été démontrées. Une méta-analyse de 2014 a révélé de plus faibles taux plasmatiques en vitamine E chez les patients atteints de la MA par rapport aux groupes contrôles⁽²⁸¹⁾, tandis que quelques études plus anciennes ont révélé des taux plus faibles à la fois dans le sérum et le LCR^(135,282). Une méta-analyse de 2018 a révélé que la vitamine E était l'antioxydant plasmatique alimentaire le plus étudié et que ses taux sont 11% plus bas chez les patients atteints de la MA en comparaison avec des sujets sains sur le plan cognitif⁽²⁸³⁾. En plus d'une réduction de ces taux plasmatiques, une autre méta-analyse a montré des concentrations significativement réduites dans le SNC de patients atteints de la MA et que le statut nutritionnel du cerveau était comparable à celui de la circulation systémique⁽²⁸⁴⁾.

Plusieurs études de cohortes prospectives ont constaté que des taux plasmatiques réduits de vitamine E sont associés à un risque accru de développer une MA. Une étude de 2010 a évalué les concentrations plasmatiques des huit isoformes de la vitamine E chez des sujets âgés de 80 ans pendant six ans⁽²⁸⁵⁾. Les personnes présentant des taux totaux plasmatiques de tocophérols, tocotriénols ou vitamine E dans le plus haut tercile avaient un risque réduit d'incidence de MA par rapport aux patients dans le plus bas tercile. Des résultats similaires ont été rapportés dans l'étude CAIDE (*Cardiovascular Risk Factors, Aging, and Dementia*) qui analysait les données de 140 participants sur une période de huit ans⁽²⁸⁶⁾. Les valeurs élevées des isoformes de tocophérols et de tocotriénols étaient associées à un risque réduit de déficience cognitive comme retrouvée dans la MA.

La relation entre l'apport en vitamine E provenant de sources alimentaires ou de suppléments et le risque de développer une MA a été grandement étudiée. Une étude prospective a examiné la supplémentation en vitamine E et l'incidence de la MA sur un faible nombre d'individus pendant une période de 4,3 ans et a indiqué qu'aucun des sujets supplémentés n'a développé de MA⁽²²⁹⁾. De plus, une autre étude portant sur des suppléments en vitamine E et la prise simultanée de compléments multivitaminés contenant de la vitamine C a révélé que les personnes supplémentées

par cette association présentaient un risque réduit de MA⁽²³⁰⁾, mais qu'en revanche, les personnes prenant uniquement de la vitamine E n'avaient présenté aucun bénéfice significatif. Une étude plus récente de 2017 a signalé qu'une supplémentation en vitamine E était associée à une diminution du risque de déclin cognitif sur une cohorte d'individus atteints de la MA mais qu'aucune association significative n'avait été détectée entre l'apport de vitamine E et le risque de MA en particulier⁽²⁸⁷⁾.

Concernant l'apport alimentaire, une étude réalisée chez des sujets âgés sains d'un point de vue cognitif sur une période de 3,9 ans a montré qu'une augmentation de l'apport alimentaire en vitamine E était associée à un risque plus faible de développer une MA, bien que le bénéfice ait été limité aux personnes non porteuses de l'allèle ApoE4⁽²⁸⁸⁾. Des conclusions similaires ont été rapportées dans une étude à grande échelle où un apport alimentaire en vitamines E et C était associé à un risque réduit de développer une MA⁽²⁸⁹⁾ ; cet effet étant d'ailleurs plus marqué chez les fumeurs et indépendant de l'allèle ApoE4. Enfin, une étude réalisée à Rotterdam sur des individus atteints de la MA a identifié une réduction modeste du risque à long terme chez les participants dans le tercile le plus élevé en apport de vitamine E comparé à ceux dans le plus faible tercile⁽²⁹⁰⁾.

Cependant, quelques études n'ont pas réussi à détecter d'association. L'analyse de 980 personnes dans le cadre du WHICAP (*The Washington Heights-Inwood Columbia Aging Project*) a conclu que ni la prise d'une supplémentation ou d'un apport alimentaire en vitamine E, seule ou en association, n'avait significativement réduit le risque de MA⁽²⁹¹⁾. Une autre étude portant sur un peu moins de 3 000 individus pendant cinq ans n'a également montré aucune association entre le risque de MA et l'utilisation de suppléments, avec ou sans vitamine C⁽²⁹²⁾.

Plusieurs études randomisées ont évalué l'efficacité de la vitamine E comme une cible potentielle d'intervention thérapeutique pour la MA. Une étude réalisée en double aveugle a comparé les effets d'un apport de 2 000 UI/jour de vitamine E, de l'anticholinestérasique donépézil ou d'un placebo sur une période de trois ans chez des individus souffrant de TCL⁽²⁹³⁾. Aucune différence significative n'a été constatée à aucun moment dans le groupe recevant la vitamine E et seuls des effets minimes sur les tests cognitifs ont été détectés par rapport au groupe placebo.

Un autre essai clinique a examiné la supplémentation en α -tocophérol (2 000 UI/jour) et/ou l'utilisation de la mémantine chez des patients atteints de MA au stade léger à modéré⁽²⁹⁴⁾. L'apport d' α -tocophérol seul a entraîné un ralentissement du déclin cognitif par rapport au groupe contrôle, tandis que la combinaison α -tocophérol + mémantine a présenté moins d'avantages que l'apport d' α -tocophérol seul.

Plus récemment, l'étude PREADViSE (*Prevention of Alzheimer's Disease by Vitamin E and Selenium*) a évalué les effets de la vitamine E à faible dose (400 UI/jour) et/ou du sélénium (Se) pendant un an chez des sujets âgés présentant des TCL⁽²⁹⁵⁾. Cette étude a révélé que ni le Se, ni la vitamine E, ni la combinaison des deux n'avaient eu d'effet bénéfique pour retarder l'apparition de la MA.

Ainsi, il est difficile de conclure sur un bénéfice de la vitamine E sur la MA à la vue des preuves cliniques. Les différences de conception entre les essais randomisés peuvent en partie expliquer les résultats incohérents. Certaines études sont en effet réalisées sur un très faible nombre d'individus avec une dose faible et une durée courte. De plus, certaines études n'ont pas précisé l'isoforme de la vitamine E utilisée, bien que l' α -tocophérol soit l'isoforme le plus couramment étudié. Il existe pour autant suffisamment de preuves de l'activité biologique des autres isoformes pour justifier leur étude. Par exemple, aucune étude n'a été à ce jour réalisée sur les suppléments de tocotriénols chez l'Homme. Par ailleurs, l'administration de fortes doses d' α -tocophérol seul peut inhiber l'absorption d'autres isoformes de tocophérol et de tocotriénol, conduisant à un déséquilibre biochimique plutôt qu'à un bénéfice clinique⁽²⁹⁶⁾. Bien que l'apport alimentaire de vitamine E ait montré plus d'intérêt, sa biodisponibilité complexe est à prendre en compte et nécessite donc des recherches supplémentaires.

2.2.2 Oligoéléments & métaux

En pathologie humaine, de nombreux travaux impliquent une contribution des éléments-traces (oligoéléments) dans l'origine de maladies neurodégénératives humaines comme la MA. Malgré l'abondance de l'offre alimentaire, des déficits d'apports et de statut sont décrits dans les pays industrialisés et contribuent au

développement de ces maladies. Les oligoéléments et métaux ayant montré le plus d'intérêt et de connexion avec la MA seront détaillés dans cette partie.

2.2.2.1 Sélénium (Figure 28)

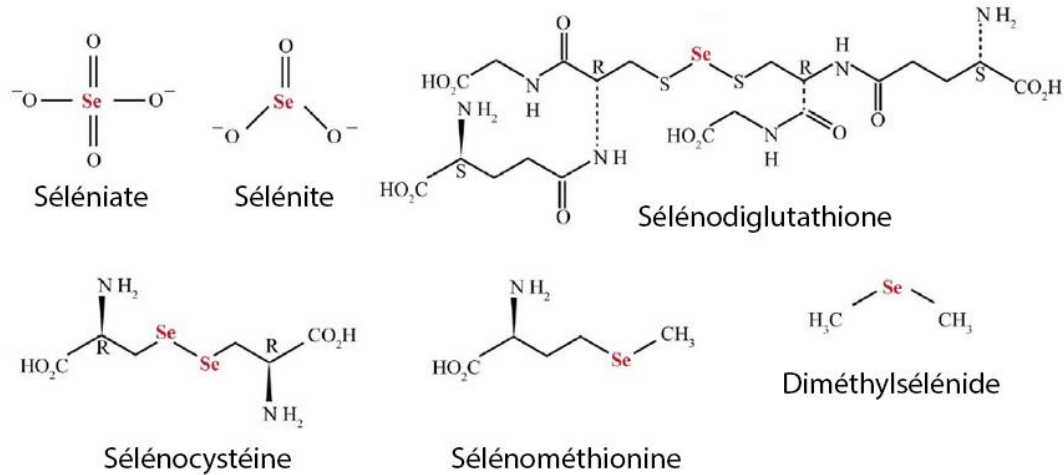


Figure 28 : Structure chimique des différentes formes de Se⁽²⁹⁷⁾.

Comme évoqué précédemment, le métabolisme élevé du cerveau provoque la production excessive d'ERO et d'ERN à l'origine de dommages oxydatifs et qui concourent à la pathogenèse de la MA. L'élimination de ces espèces est principalement médiée par des sélénoprotéines dont l'expression et l'activité dans le cerveau vont dépendre de la quantité de Se présente dans l'organisme. Etant donné leur implication dans les neurones, les astrocytes et la microglie, une régulation à la baisse ou une perturbation de ces sélénoprotéines pourraient alors entraîner un dysfonctionnement cérébral.

Le Se joue un rôle dans la régulation de l'inflammation cérébrale et donc dans la MA *via* l'expression de l'isoforme 2 de la cyclo-oxygénase (COX). La COX-2 est surexprimée dans les maladies inflammatoires et notamment dans le cerveau de souris et de patients atteints du stade léger de la MA^(298,299). De plus, cette surexpression s'est avérée corrélée à la démence clinique⁽³⁰⁰⁾ et pourrait s'expliquer par l'exposition des neurones au peptide A β , ce qui contribuerait à la neurotoxicité du peptide⁽²⁹⁸⁾. Chez la souris atteinte de la MA, l'apport de Se a permis de diminuer l'expression de gènes pro-inflammatoires dans les macrophages, notamment la COX-2, *via* l'inactivation du facteur nucléaire NF- κ B⁽³⁰¹⁾.

La famille des GPx est une classe de sélénoprotéines actuellement étudiée dans la MA. Elles utilisent le Se de leurs sites actifs pour détoxifier les ERO, notamment H₂O₂, les hydroperoxydes organiques et les hydroperoxydes phospholipidiques, en faisant intervenir des co-substrats réducteurs tels que le GSH, la cystéine ou d'autres protéines thiols. La GPx favorise la réaction suivante :



Son activité est liée au statut en Se : dans le cas d'une diminution du taux de Se, l'activité GPx est également réduite. Chez les souris surexprimant l'APP et chez lesquelles le gène codant la GPx4 était supprimé, une production accrue de plaques amyloïdes a été identifiée en raison de l'augmentation de la peroxydation lipidique⁽³⁰²⁾.

Bien qu'originellement identifiée comme une protéine plasmatique, la sélénoprotéine P (SelP) est abondante dans les neurones et dans les épendymocytes, un type de cellules gliales du SNC, du cerveau humain. Elle est connue pour son rôle antioxydant direct et son rôle indirect de donneur de Se dans la synthèse d'autres sélénoprotéines. Produite principalement par le foie, cette glycoprotéine riche en sélénocystéine (Se-Cys) transporte le Se du plasma au cerveau. Les taux de Se restent relativement stables dans le SNC, même en cas de déficit alimentaire⁽³⁰³⁾. Ceci s'expliquerait par la forte expression du récepteur de l'ApoE2 au niveau de la BHE. Des études récentes chez la souris ont, en effet, suggéré que la SelP est absorbée au niveau de la BHE par ce récepteur afin de maintenir un pool de Se qui protégerait contre la neurodégénérescence⁽³⁰⁴⁾ (**Figure 29**).

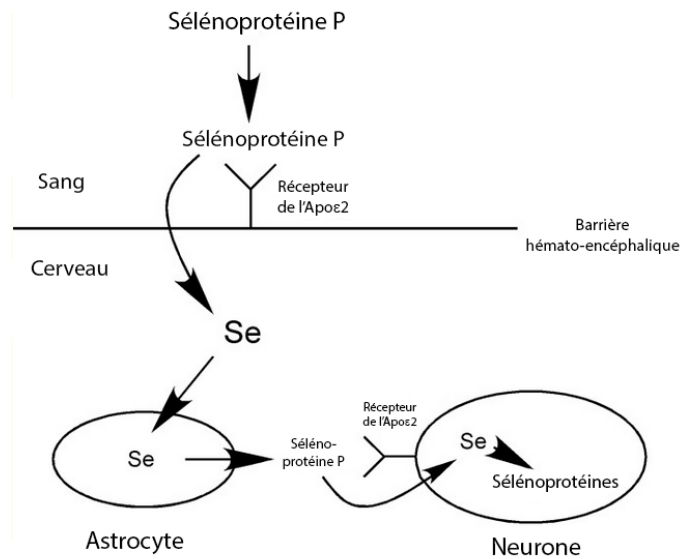


Figure 29 : Interactions de la SeIP et du récepteur de l'ApoE2 dans la délivrance du Se pour les neurones⁽³⁰⁴⁾.

La sélénométhionine (Se-Met) est une forme bioactive majeure du Se qui améliore efficacement l'apprentissage spatial et les pertes de mémoire des souris atteintes de MA. Elle induit également une réduction des taux du peptide A β et de la protéine tau ainsi que son hyperphosphorylation, une amélioration de l'inflammation et une restauration synaptique des protéines^(305–307). Elle peut également augmenter significativement les taux de Se et améliorer la capacité antioxydante afin d'intervenir sur le déclin cognitif de souris atteintes de MA.

En tant que microorganisme naturel, la levure de bière enrichie en Se est devenue un supplément populaire de Se en raison de sa teneur élevée en Se-Met. Une étude a révélé qu'une supplémentation alimentaire en cette levure améliorerait les troubles cognitifs, les perturbations synaptiques et les tauopathies chez les souris atteintes de la MA, des effets similaires à ceux retrouvés avec la Se-Met⁽³⁰⁸⁾. Cependant, la Se-Met représente 70% du Se contenu dans la levure, le reste étant de la Se-Cys (20%) et d'autres composés du Se non identifiés⁽³⁰⁹⁾. Il ne peut donc être exclu que les effets de la levure de bière enrichie en Se soient dus en partie à ses autres constituants.

Chez l'Homme, de nombreuses données établissent des corrélations négatives entre le déclin cognitif, les taux de Se et l'activité de sélénoprotéines⁽³¹⁰⁾. Elles ont en

effet montré que les patients atteints de la MA avaient de plus faibles taux sériques en Se que la population générale (120,5 µg/L dans la MA contre 122,9 µg/L dans la population saine, pour la teneur totale)^(284,311) et qu'une corrélation négative existait entre la fonction cognitive et cette concentration sérique⁽³¹²⁾. Des résultats similaires ont été retrouvés dans les tissus cérébraux des patients atteints de la MA, notamment dans les régions temporale, hippocampique et du cortex, tandis que les niveaux de Se étaient augmentés dans l'amygdale⁽³¹³⁾.

Plusieurs études ont rapporté que l'activité des GPx était réduite dans le sang, les érythrocytes et le plasma de patients atteints de MA^(314,315), certaines ont trouvé une activité équivalente^(316,317), et d'autres encore une activité plus élevée^(318,319). Cependant, les patients atteints de la MA ont montré une diminution de l'activité âge-dépendant des GPx et du Se dans le plasma et les érythrocytes⁽³²⁰⁾. De récentes découvertes ont reporté que les activités des GPx et le statut antioxydant diminuaient dans le sang des patients atteints de la MA, surtout chez les porteurs de l'allèle ApoE4⁽³²¹⁾.

L'expression de la Selp dans le cerveau augmente avec l'âge, ce qui suggère une demande accrue de Se dans l'organisme vieillissant. Une analyse récente de l'expression des gènes dans la MA a montré que le gène codant pour la Selp faisait partie d'un ensemble de gènes dont l'expression est accrue dans la maladie, même en tenant compte de l'augmentation liée à l'âge⁽³²²⁾. Ainsi, les données permettent de conclure que la Selp présente un rôle neuroprotecteur important à la fois dans la survie neuronale générale et dans le cas du stress oxydatif induit par Aβ (**Figure 30**). De plus, les cellules déficientes en Selp ont la particularité d'être plus sensibles à la mort cellulaire face à un stress oxydatif induit par le peptide Aβ.

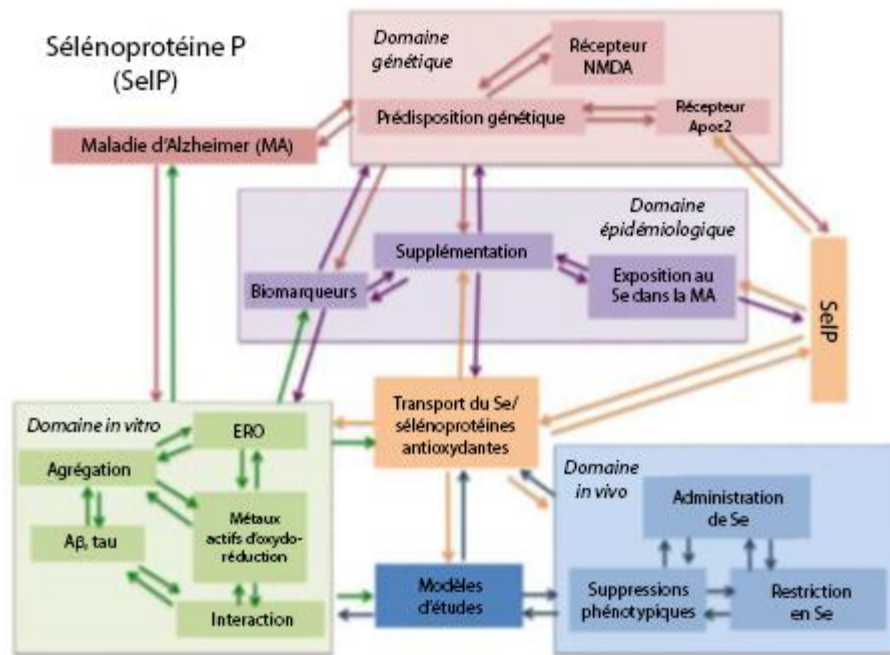


Figure 30 : Implication de la SeIP dans la MA⁽³²³⁾.

Les résultats des études permettent ainsi de dire que le Se est un oligoélément pouvant présenter des avantages potentiels dans la prévention de la MA. En revanche, étant donné que les tissus cérébraux sont peu influencés par l'apport alimentaire, il conviendra de se pencher sur des analogues du Se avec par exemple la levure de bière enrichie en Se. Des études au long terme sont nécessaires afin de fournir des réponses définitives et de trouver, s'ils existent, d'autres donneurs de Se.

2.2.2.2 Zinc

Le Cu et le Zn sont en compétition dans l'organisme : chacun inhibe l'absorption intestinale de l'autre. Le Cu^{2+} contient peu d'électrons et de ce fait les transporte à l'intérieur et à l'extérieur de nombreuses protéines qui le contiennent, faisant de lui une source de radicaux libres. En revanche, le Zn^{2+} , riche en électrons, ne peut transporter les électrons et, par conséquent, ne produit pas de radicaux libres. C'est l'oligoélément le plus abondant de l'organisme après le Fe. Présent en très faibles quantités, il doit être apporté quotidiennement par l'alimentation car le corps ne peut le synthétiser ni le stocker. C'est un cofacteur essentiel de nombreuses réactions enzymatiques et important dans le développement et la fonction cérébrale. Il est normalement localisé

dans les terminaisons nerveuses synaptiques glutaminergiques et est relâché avec le glutamate lors de l'activité neuronale.

Parmi les métaux endogènes, le Zn a été retrouvé à des concentrations élevées dans les plaques amyloïdes présentes dans le cerveau de souris⁽³²⁴⁾. Jusqu'à présent, le Zn synaptique est le seul Zn libéré avec une activité neuronale dans l'espace extracellulaire où A β s'accumule principalement. Bien que les concentrations extracellulaires en Zn sont normalement faibles (< 1 $\mu\text{mol/L}$), elles peuvent dépasser 100 $\mu\text{mol/L}$ au pic de l'activité neuronale, une concentration suffisante pour favoriser l'agrégation de A β ^(325,326).

L'APP est une protéine transmembranaire glycosylée sur laquelle a été référencé un site de liaison spécifique et saturable pour le Zn dans une région riche en cystéine. Le Zn pourrait jouer un rôle dans l'adhésion de l'APP lors d'interactions cellule-cellule et cellule-matrice. Une concentration pathologique en Zn²⁺ favorise la dimérisation de l'APP et la formation de la forme A β 43 qui est plus encline à l'agrégation que les formes A β 42 et A β 40⁽³²⁷⁾. Une étude supplémentaire a démontré l'influence significative du Zn²⁺ dans la formation d'agrégats A β 42 non fibrillaires et a confirmé simultanément un effet inhibiteur dans le phénomène de formation des fibrilles A β . D'un côté, les études suggèrent que le Zn peut induire des changements dans la structure de A β , conduisant à une agrégation facilitée de A β , tandis que d'autres études soulignent un effet contraire sur le processus d'agrégation⁽³²⁸⁾.

De nombreux systèmes de défense protègent les mammifères du stress oxydatif provoqué par les ERO. La SOD est l'une des principales enzymes antioxydantes qui catalyse la conversion des radicaux superoxydes en H₂O₂ (**Figure 31**). La SOD est constituée de trois isoenzymes : la Cu,Zn-SOD (ou SOD-1), localisée dans le cytosol, le noyau et l'espace intermembranaire des mitochondries, la Mn-SOD et la EC-SOD (*Extracellular Superoxide Dismutase*). Les ions Cu²⁺ sont nécessaires à l'activité de la SOD-1 tandis que les ions Zn²⁺ sont présents pour stabiliser la structure de l'enzyme.

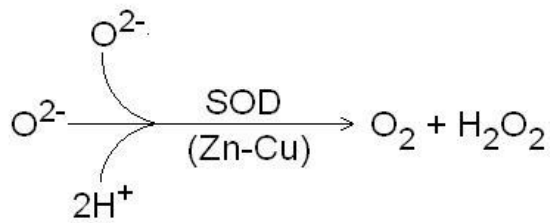


Figure 31 : Action de la Cu,Zn-SOD sur le radical superoxyde⁽³²⁹⁾.

L'effet du stress oxydant sur la mobilisation du Zn intracellulaire a été évalué dans des neurones issus de souris transgéniques présentant une pathologie amyloïde et une tauopathie. Cette étude a révélé que l'expression de facteurs pro-Alzheimer comme l'APP, la PS1 et la protéine tau peuvent provoquer une perturbation de l'homéostasie du Zn²⁺⁽³³⁰⁾. Dans la MA, le peptide Aβ produit des ERO et peut ainsi favoriser la libération du Zn²⁺ intracellulaire. Son accumulation dans le milieu extracellulaire va alors entraîner une dysfonction mitochondriale et la génération d'ERO. De plus, des études chez l'animal et l'Homme ont montré que la formation des oligomères Aβ est initiée au niveau intracellulaire plutôt que dans l'espace extracellulaire⁽³³¹⁾. Suivant ce scénario, des taux altérés de Zn²⁺ pourraient exercer un rôle critique dans la formation précoce d'oligomères Aβ, connus pour être cytotoxiques.

Des investigations récentes ont mis en évidence un taux anormalement élevé de Zn dans les DNF⁽³³²⁾. L'influence du Zn sur les DNF peut être attribuée à plusieurs mécanismes, dont notamment l'hyperphosphorylation de la protéine tau induite par l'activation ou inhibition de kinases, comme GSK-3β (*Glycogen Synthase Kinase-3β*) et PP2A, à des taux élevés de Zn. Mais cela peut aussi être en lien avec la liaison du Zn avec la protéine tau, considérée comme toxique⁽³³³⁾. En effet, des concentrations pathologiques de Zn²⁺ peuvent se lier à la protéine tau et accélérer drastiquement sa fibrillation. Un autre effet toxique du Zn est sa capacité à former des agrégats anormaux de tubuline *in vitro*, à l'origine de changements neurodégénératifs dans la morphologie cellulaire⁽³³⁴⁾. Ce phénomène a tendance à survenir à des concentrations non physiologiques en Zn (au moins 1 mmol/L).

Une augmentation des concentrations du Zn chélaté peut initier des cascades neurodégénératives, par exemple, en activant directement des facteurs de transcription, des protéines kinases et la synthèse d'ADN, ou en inhibant des enzymes et autres processus critiques pour la survie cellulaire. Une augmentation de la concentration extracellulaire en Zn^{2+} peut quant à elle favoriser la dégradation du peptide $A\beta$ via l'inhibition des MMP (*Matrix Metalloproteinase*). Dans les stades précoces de la MA, une réduction d'activité des MMP causée par une forte concentration extracellulaire en Zn^{2+} peut conduire à la formation de plaques neuritiques. A des concentrations micromolaires, le Zn inhibe également la Na^+ (Sodium)/ K^+ (Potassium)-ATPase et la production d'énergie mitochondriale à l'origine d'une mort neuronale directe⁽³³⁵⁾.

En clinique humaine, les taux sériques et plasmatiques de Zn sont significativement plus faibles chez les patients Alzheimer que dans les groupes contrôles d'après les résultats d'une méta-analyse⁽³³⁶⁾. En revanche, ses concentrations n'ont pas différencié dans le LCR entre le sujet malade et le sujet sain. Ce qui révèle que de faibles taux en Zn sont associés avec une MA et qu'un déficit, plutôt qu'un excès, en Zn amène à un risque augmenté du développement de troubles neurologiques et pertes de mémoire⁽³³⁷⁾.

Dans un cerveau en bonne santé, les niveaux à l'état d'équilibre de la synthèse et de la clairance d' $A\beta$ dans le LCR sont respectivement de 7,6% et de 8,3% par heure⁽³³⁸⁾. De nombreuses enzymes dégradant $A\beta$ ont été identifiées, la plupart étant des métalloprotéases à base de Zn. Une réduction de l'activité de l'enzyme Cu,Zn-SOD dans le cortex frontal et l'hippocampe de patients atteints de la MA a été rapportée à plusieurs reprises⁽³³⁹⁾.

Le taux de Zn intracellulaire est régulé par une protéine ubiquitaire, la métallothionéine (MT). C'est la principale forme de stockage du Zn. L'isoforme III de la MT (MT-III) est détecté dans les astrocytes mais répandu dans le cerveau et associé aux neurones contenant du Zn chélaté. L'hippocampe et le cortex cérébral font partie des zones contenant les plus grandes concentrations en MT-III. L'inactivation de la MT-III causée par un oxydant peut entraîner une augmentation des niveaux de Zn

intracellulaire, tandis que la surexpression de la protéine réduit considérablement la quantité de Zn détectée dans les neurones. Dans un cerveau atteint de la MA, les niveaux de la MT-III ont été rapportés comme diminués⁽³⁴⁰⁾ mais aussi plus rarement augmentés⁽³⁴¹⁾. La réduction de l'activité de la MT-III a été associée à une plus forte abondance des DNF et corrélée à la présence de plaques plus diffuses⁽³⁴²⁾. L'H₂O₂ libéré par A β peut également provoquer la libération de Zn à partir de la MT-III et induire une agrégation d'A β (**Figure 32**). Le fait que des modifications de l'expression de la MT-III soient universellement observées dans la MA suggère que sa dérégulation contribue probablement à la dyshoméostasie du Zn observée.

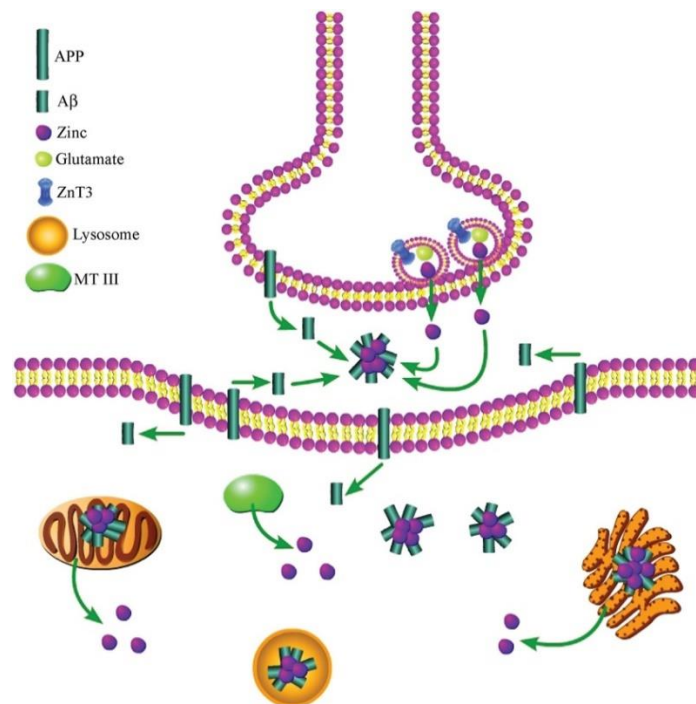


Figure 32 : Contribution du Zn extra- et intracellulaire à l'agrégation toxique de A β ⁽³⁴³⁾.

Le Zn, libéré dans la fente synaptique après la sécrétion de vésicules glutamatergiques contenant du Zn, facilite l'agrégation de l'A β après le clivage du peptide à partir de l'APP liée à la membrane. Une augmentation du Zn intracellulaire, issu de nombreuses sources, favorise également l'accumulation de A β dans le cytosol des neurones. En outre, des agrégats d'A β et de Zn ont été trouvés dans les mitochondries, les lysosomes et le RE.

Lors d'une étude réalisée chez 3 640 individus âgés de 65 ans et plus supplémentés en antioxydants, accompagnés ou non de Zn et Cu (80 mg de Zn et 2 mg d'oxyde cuprique), les scores des tests cognitifs utilisés, dont le MMSE, n'ont montré aucune différence significative que l'individu présente ou non la supplémentation en Zn et Cu⁽³⁴⁴⁾. Dans une autre étude multicentrique, 387 individus sains âgés de 55 à 87 ans ont été traités avec 15 mg de Zn, 30 mg de Zn ou un placebo

pendant six mois⁽³⁴⁵⁾. La supplémentation en Zn a été associée à une amélioration des scores des tests sur l'attention et le travail de mémoire spatial.

Loef et al.⁽³⁴⁶⁾ ont collecté des informations de diverses études sur l'association entre le Zn alimentaire et la MA, ils n'ont rapporté aucune donnée suffisante permettant de recommander une modification de l'apport alimentaire en Zn dans la MA. Cependant, une étude récente a suggéré qu'un apport élevé alimentaire de Zn pourrait être important dans les stades précoces de la maladie⁽³⁴⁷⁾. De plus, une supplémentation en Zn a un double potentiel, à savoir de rétablir l'homéostasie perturbée du Cu dans un certain pourcentage de patients Alzheimer⁽³⁴⁸⁾ ou d'améliorer les taux réduits de Zn.

2.2.2.3 Cuivre

Le Cu est le troisième oligoélément le plus abondant dans l'organisme, il est nécessaire au développement du système nerveux car une perturbation de son homéostasie conduit à des troubles neurodégénératifs comme lors des maladies de Menkès et de Wilson.

Certaines données montrent que les ions Cu^{2+} inhibent la production du peptide amyloïde en interagissant avec l'APP. Plus particulièrement, ils interagissent avec les sous-unités préséniline et nicastrine dans le complexe γ -sécrétase, mais ils peuvent également modifier la dimérisation de l'APP⁽³⁴⁹⁾. Cependant, une surexpression de l'APP a tendance à entraîner une réduction du taux de Cu dans le cerveau de souris transgéniques et à réduire l'activité de la SOD-1. Or, la carence en Cu observée dans le cerveau Alzheimer favorise la production et l'accumulation de β -amyloïde en activant la voie amyloïdogène de l'APP⁽³⁵⁰⁾. Les ions Cu^{2+} en complexe avec les fibrilles β -amyloïdes produisent de l' H_2O_2 , en présence d'agents réducteurs biologiques. Lorsque le rapport entre le Cu et le peptide augmente, les niveaux d' H_2O_2 et la production de radicaux hydroxyles augmentent, et la morphologie des agrégats passe de fibrillaire à amorphe, premier signe de formation des plaques séniles⁽³⁵¹⁾.

Le Cu intervient également dans la lutte contre le stress oxydant avec la céruloplasmine (Cp). Cette Cp est une sialoglycoprotéine sécrétée en continu du foie

vers le sang qui va permettre majoritairement (90%) le transport du Cu. La Cp participe à la défense contre les radicaux libres *via* son activité ferroxidase, cette enzyme a la particularité de transformer Fe²⁺ en Fe³⁺ et de favoriser la liaison du Fe à la transferrine. Ainsi, elle peut contrôler de cette façon la concentration en Fe de l'organisme, ce minéral qui peut également induire une peroxydation lipidique par production accrue de radicaux libres.

Cependant, le Cu, en tant que métal de transition, peut également être à l'origine de la production de radicaux libres. La réaction de Fenton est une réaction d'oxydation permettant la formation du radical hydroxyle à partir d'H₂O₂ :



Cette réaction, catalysée par le Cu, pourrait donc, au contraire à l'action de la SOD, être toxique pour l'organisme.

Lorsque le niveau de Cu augmente à court terme, le système de tampon métallique composé de MT et de protéines liant les métaux peut amortir efficacement l'augmentation instantanée de Cu. Mais lorsque le niveau de Cu augmente sur le long terme, les cellules changent de statut pour s'adapter. Dans cette situation, les protéines de liaison aux métaux, telles que les MT et la Cp, sont régulées à la hausse pour minimiser la toxicité du Cu. Si l'élévation du niveau de Cu dépasse la capacité tampon à court terme du corps et la capacité tampon à long terme, le niveau de Cu augmente irréversiblement dans la circulation générale. Ensuite, la surcharge de Cu favorisera la toxicité de A β en induisant la production d'ERO lors de son agrégation⁽³⁵¹⁾.

L'élimination du Cu²⁺ du peptide A β empêche l'agrégation amyloïde *in vitro*⁽³⁵²⁾, favorise sa dégradation et prévient la formation d'H₂O₂. Par conséquent, il diminue la mortalité cellulaire. En raison de ces effets positifs de l'élimination du Cu, certaines études *in vitro* ont ciblé les chélateurs du Cu comme médicaments appropriés^(1,2). Parmi ces chélateurs peuvent être cités les polyphénols (resvératrol, gallate d'épigallocatechine (EGCG), clioquinol) décrits ultérieurement.

Chez l'Homme, six méta-analyses réalisées au cours des dix dernières années fournissent des résultats sans équivoque : le Cu total et le Cu labile sont plus élevés

dans le sérum des patients atteints de la MA, en comparaison avec les témoins sains^(353,354). Cette augmentation de concentration pourrait s'expliquer par l'augmentation des concentrations de la fraction plasmatique du pool de Cu labile dans le sang, détectée uniquement dans 50 à 60% des cas⁽³⁵⁵⁾.

Dans le cerveau des patients atteints de la MA, une forte concentration d'oligoéléments, notamment de Cu, a été détectée dans les plaques amyloïdes (400 $\mu\text{mol/L}$)⁽³⁵⁶⁾. Cette découverte a permis aux chercheurs de conclure que des concentrations micromolaires de Cu libéré par les synapses neuronales sont suffisantes pour induire l'agrégation de A β . En revanche, à la différence du sérum, une réduction des taux de Cu dans le cerveau des patients atteints de la MA a été constatée dans une méta-analyse de 2011⁽³⁵⁷⁾. Une réduction significative des taux de Cu²⁺ a été observée dans les régions de l'hippocampe et de l'amygdale des patients Alzheimer par rapport aux sujets témoins du même âge. De plus, certaines données indiquent que la carence en Cu constatée chez ces patients est indépendante de leur régime alimentaire⁽³⁵⁸⁾.

L'alimentation ne permet pas de modifier les taux en Cu de l'organisme. Ainsi, si la stratégie utilisée dans la MA consiste à réduire le taux de Cu chez le sujet Alzheimer, il convient de faire attention à l'utilisation de composés pouvant causer une carence en Cu. En effet, un appauvrissement excessif peut être à l'origine de toxicités hématologique et neurologique. Bien que cette solution semble être la plus prometteuse en matière de prévention, les chercheurs soulignent le fait qu'une stratégie de redistribution du Cu semble être une meilleure approche pour déclencher une réponse neuroprotectrice⁽³⁵⁹⁾.

2.2.2.4 Aluminium

L'aluminium (Al) est un des métaux les plus abondants dans l'environnement. Une fois absorbé dans l'organisme, il se fixe majoritairement à la transferrine plasmatique ou avec le citrate afin de traverser la BHE pour atteindre le cerveau. Son transport dans ce dernier permet de comprendre son implication dans une variété de troubles neurologiques mais le mécanisme exact de sa toxicité reste encore inconnu.

Les études expérimentales réalisées chez les rats et les souris ont montré que l'Al s'accumule dans le cortex cérébral, l'hippocampe et le cervelet après une administration par voie orale ou parentérale^(360,361). De nombreux laboratoires ont documenté une accumulation d'Al dans les cerveaux Alzheimer, et plus particulièrement dans les DNF^(362,363) mais pas dans les plaques séniles⁽³⁵⁶⁾. Il a donc été suggéré que l'administration au long cours d'Al aurait un lien avec le risque de développer une MA.

Les études comparatives ont permis de mettre en évidence que l'Al lié au peptide A β forme un complexe capable d'augmenter l'agrégation des dépôts A β en comparaison à l'A β seul, ce qui induit des changements conformationnels qui peuvent inhiber la dégradation des dépôts ⁽³⁶⁴⁾. Ce phénomène est à mettre en lien avec le fait que l'Al augmente l'expression de l'APP, de PS1 et de BACE-1, il augmente également les taux de A β 42 et diminue les taux de A β 40 dans le cortex de rats recevant une injection plus ou moins dosée de maltolate d'Al⁽³⁶⁵⁾ **(Figure 33)**.

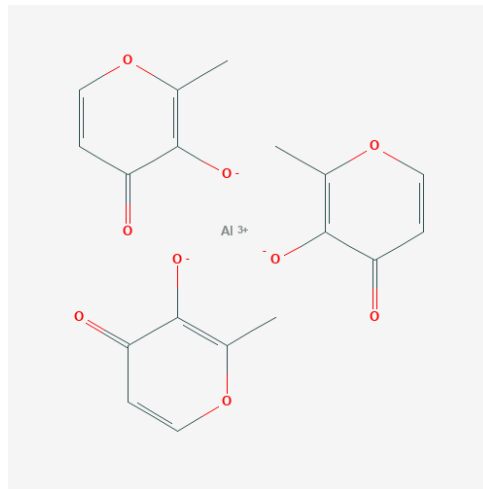


Figure 33 : Structure chimique du maltolate d'Al⁽³⁶⁶⁾.

En revanche, ces résultats ne sont pas répliqués dans toutes les études. En effet, après avoir administré pendant six mois du lactate d'Al chez des souris transgéniques Alzheimer et les avoir sacrifiées, aucun effet sur la prolifération, la survie et la différenciation des neurones n'a été observé⁽³⁶⁷⁾ **(Figure 34)**. Par ailleurs, lors de la réalisation d'une autre étude chez des souris transgéniques Alzheimer pendant quatre à dix mois, l'administration d'Al dans l'eau de boisson n'a pas permis de trouver des différences dans les analyses immunohistochimiques quantitatives concernant les

dépôts de A β et la protéine tau entre les groupes traités et les groupes non traités⁽³⁶⁸⁾. De tels résultats ne semblent pas corroborer l'idée selon laquelle une ingestion excessive d'Al par voie orale constituerait un facteur de risque de la MA.

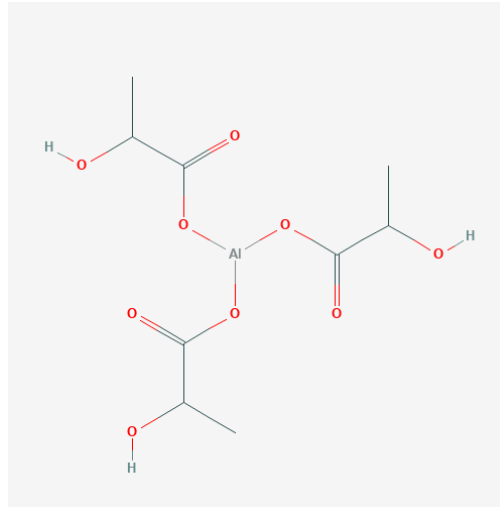


Figure 34 : Structure chimique du lactate d'Al⁽³⁶⁹⁾.

L'Al favorise à la fois la phosphorylation et l'agrégation des protéines hautement phosphorylées comme la protéine tau⁽³⁷⁰⁾. Un des principaux mécanismes par lequel l'Al perturbe préférentiellement les neurones pyramidaux est en altérant la capacité d'assemblage des microtubules comme démontré chez le rat après ingestion chronique d'Al^(371,372) (**Figure 35**). L'accumulation d'Al dans les cellules pyramidales des cerveaux Alzheimer est ainsi associée à l'épuisement des microtubules et à l'abondance des DNF contenant de l'Al⁽³⁷²⁾. En conséquence, les rats chroniquement exposés à une faible teneur en Al montrent des troubles cognitifs concomitants avec une accumulation d'Al dans les cellules pyramidales ainsi qu'un appauvrissement des microtubules et une perte synaptique.

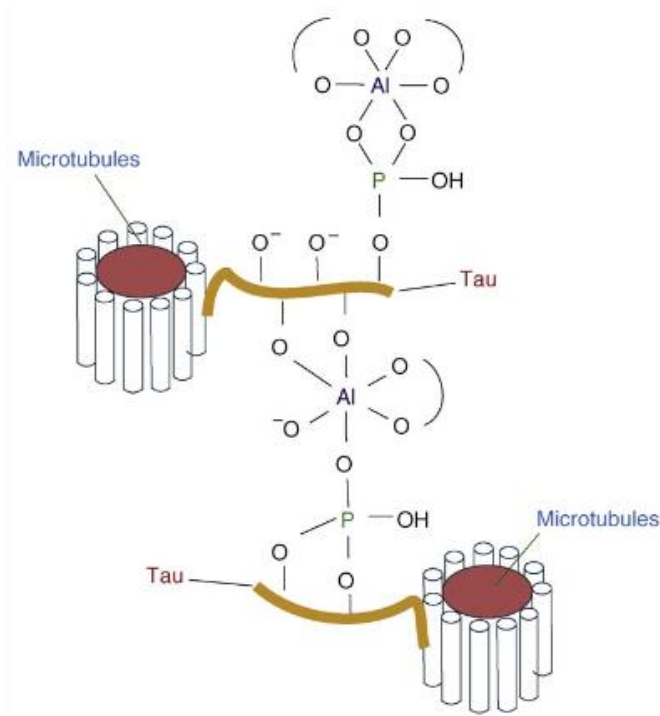


Figure 35 : Sites d'interaction possible entre l'Al et la protéine tau hyperphosphorylée associée aux microfilaments cytosquelettiques et aux enchevêtrements neurofibrillaires présents dans la MA⁽³⁷³⁾.

Plusieurs auteurs ont suggéré que l'Al exerce une activité pro-oxydante malgré son statut non-rédox. Cet effet impliquerait plusieurs mécanismes potentiels, avec notamment l'effet de l'Al sur l'homéostasie du fer⁽³⁷⁴⁾. L'interaction de ces deux agents génère du fer labile provenant des enzymes et protéines contenant du fer, ce qui augmente le pool intracellulaire de fer libre et favorise ainsi la formation d'ERO. D'un autre côté, la toxicité oxydative de l'Al a été reliée à une augmentation chez le rat de la peroxydation lipidique, à une fluidité membranaire diminuée et à l'oxydation des HDL (*High Density Lipoprotein*)⁽³⁷⁵⁾. Enfin, l'Al³⁺ réduit l'activité chez le rat de certaines enzymes antioxydantes comme la catalase, la SOD et la GPx^(376,377), ce qui aggrave les dommages neuronaux induits par le stress oxydatif.

Par ailleurs, l'Al est capable de perturber le système cholinergique. Des études à la fois *in vivo* et *in vitro* ont montré des changements dans l'activité de l'acétylcholinestérase⁽³⁷⁸⁾. En effet, un traitement prolongé avec de l'Al administré par voie orale n'a eu aucun effet sur les valeurs de K_m des formes solubles et liées à la membrane de l'acétylcholinestérase, mais sa V_{max} a plutôt diminué⁽⁵⁶⁰⁾, signifiant une inhibition de l'acétylcholinestérase.

Concernant la neuro-inflammation, les études à la fois *in vivo* et *in vitro* démontrent que l'Al favorise la signalisation inflammatoire *via* le facteur pro-inflammatoire NF- κ B^(379,380). Dans une expérience testant les marqueurs de l'inflammation systémique que sont les cytokines pro-inflammatoires IL-6 et TNF α , la production de la CRP (*C-Reactive Protein*) et une triade de miARN (micro Acide ribonucléotidique) pro-inflammatoires chez une souris exposée pendant un mois à un régime alimentaire incluant du sulfate d'Al⁽³⁸¹⁾, tous ces marqueurs ont été augmentés dans le sérum après exposition au sulfate d'Al, suggérant ainsi son rôle dans le développement potentiel d'une neurodégénérescence inflammatoire chronique comme retrouvée dans la MA.

Chez l'Homme, une récente méta-analyse a évalué la relation entre l'exposition à l'Al et la MA⁽³⁸²⁾. Un des résultats observés a été l'association significative entre l'exposition à l'Al et un risque augmenté de MA. L'implication d'une exposition excessive de l'Al dans le développement et/ou la progression de la MA est soutenue par l'analyse de cerveaux *post-mortem* de patients Alzheimer^(383,384).

L'objectif aujourd'hui pour les chercheurs est de réduire le fardeau de l'Al chez les patients Alzheimer. Pour cela certains ont utilisé la thérapie chélatrice qui a d'ailleurs démontré des effets bénéfiques⁽³⁸⁵⁾. Les résultats observés n'ont mis en évidence aucune différence significative dans les mesures de base de l'intelligence, de la mémoire ou de l'aptitude à la parole entre les groupes mais le traitement par la déféroxamine, un chélateur de cations, a entraîné une réduction significative du déclin des compétences de la vie quotidienne, suggérant que ce chélateur peut ralentir la progression clinique de la démence associée à la MA. Le silicone, et plus particulièrement les oligomères de silice⁽³⁸⁶⁾, réduisent par plusieurs moyens l'absorption gastro-intestinale de l'Al chez l'homme et augmentent son excrétion urinaire. De plus, la formation des plaques amyloïdes a été inversée par une addition de silicate en solution, ce qui prouve que le silicone est capable de traverser la BHE et d'aller agir au niveau de la circulation cérébrale. Une supplémentation alimentaire au long cours de cet acide silicique permettrait ainsi de réduire la charge en Al de l'organisme dans la MA mais le mécanisme explicatif de ce phénomène reste encore à élucider.

Bien qu'un lien positif entre une exposition à l'Al et la MA ait été démontré chez l'Homme, plusieurs limitations sont à constater, notamment le fait que les études sont globalement incapables de considérer toutes les expositions humaines à l'Al (eau de boisson, médicaments, vaccinations, déodorants et autres sources). De plus, le nombre d'études réalisées chez l'Homme reste encore assez faible. Toutefois, les chercheurs s'intéressent aujourd'hui à réduire cette exposition et envisageant des suppléments de silice ou l'utilisation de chélateurs d'Al.

2.2.3 Autres nutriments potentiellement impliqués dans la MA

2.2.3.1 Polyphénols

Les polyphénols représentent une classe diverse et abondante de métabolites secondaires de plantes, retrouvés dans les boissons et aliments à base de plantes. Les phénols peuvent être divisés en deux groupes : les flavonoïdes et les non-flavonoïdes.

2.2.3.1.1 Resvératrol

Le resvératrol (3,4,5-trihydroxystilbène) fait partie du groupe des non-flavonoïdes et du sous-groupe des stilbènes (**Figure 36**). C'est une phytoalexine produite par de nombreuses plantes en réponse à un stress environnemental ou à une infection fongique.

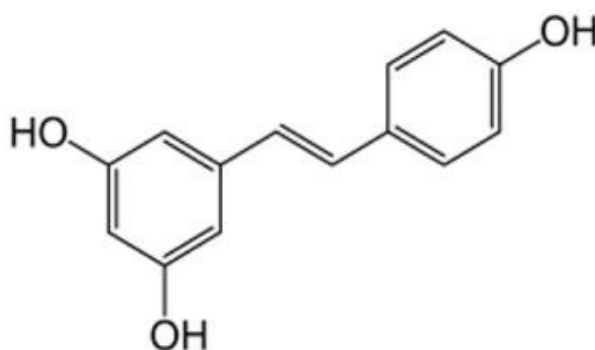


Figure 36 : Structure chimique du resvératrol⁽³⁸⁷⁾.

Le resvératrol est un puissant activateur de SIRT1. Les SIRT sont une famille de désacétylases NAD-dépendantes. Elles sont essentielles dans la médiation des

effets anti-âge de la restriction calorique (RC), se caractérisant par une réduction modérée de l'apport calorique et comme un régime alimentaire favorisant la longévité ayant montré des effets particuliers dans la MA : réduction de la charge amyloïde et de la phosphorylation de la protéine tau⁽³⁸⁸⁾. SIRT1 est couplée à l'activité de l'AMPK (*AMP (adenosin monophosphate)-activated protein kinase*) dans une voie qui régule la physiologie cellulaire lors de conditions limitées en énergie (**Figure 37**). Elle s'est avérée essentielle pour la plasticité synaptique, les fonctions cognitives et la modulation de la fonction d'apprentissage et de mémoire. Au cours du vieillissement, la concentration sérique en SIRT1 a tendance à diminuer, mais cette diminution est beaucoup plus prononcée chez les patients atteints de la MA⁽³⁸⁹⁾. Le resvératrol va agir similairement à la RC en réduisant le déclin cognitif lié à l'âge et retrouvé dans la MA *via* l'activation de SIRT1⁽³⁹⁰⁾ qui va protéger les neurones des ERO, du H₂O₂, du NO, de A β et des autres toxines intra- et extracellulaires⁽³⁹¹⁾

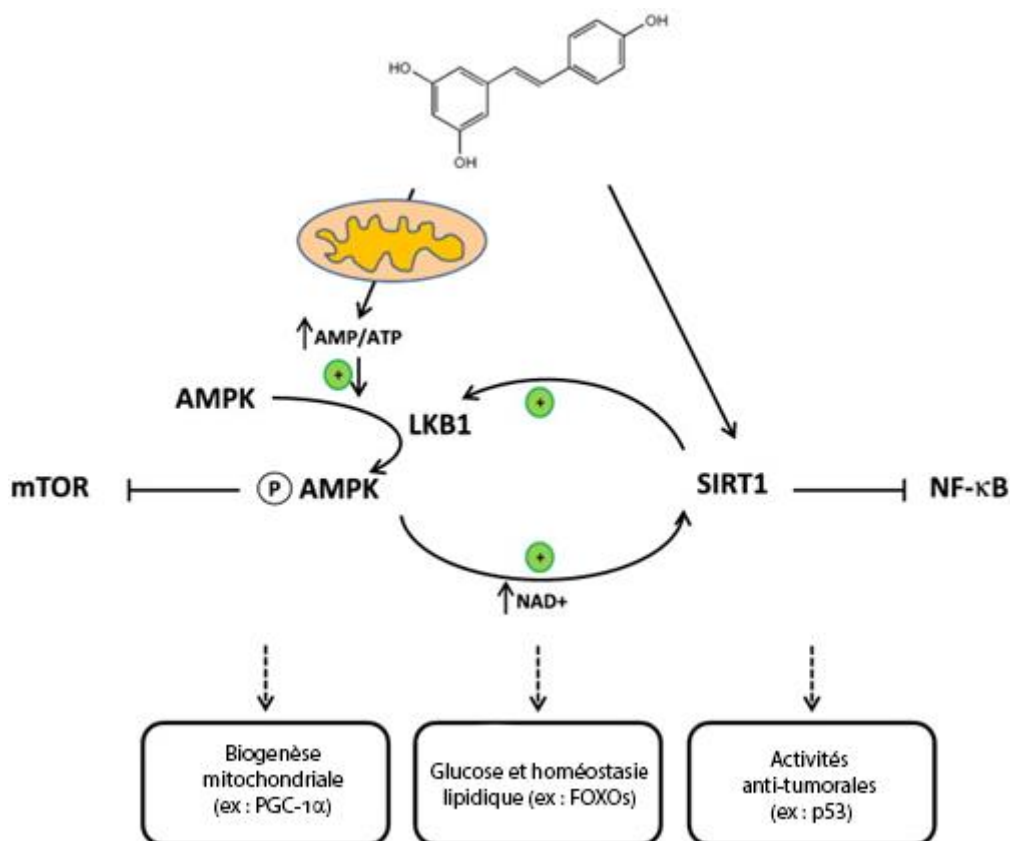


Figure 37 : Resvératrol et la relation complexe entre AMPK et SIRT1⁽³⁹⁰⁾.

En tant que poison mitochondrial léger, le resvératrol inhibe la production mitochondriale d'ATP, conduisant à un rapport AMP/ATP plus élevé et une activation de l'AMPK dépendante de LKB-1 (Liver kinase B1), un substrat d'AMPK. AMPK améliore ensuite la disponibilité du NAD⁺ pour favoriser l'activité enzymatique de SIRT1 qui, à son tour, en tant que cible directe possible du resvératrol, peut désacétyler LKB1. Ensemble, AMPK et SIRT1 créent ainsi une boucle permettant de répondre à la pénurie d'éléments nutritifs. De plus, l'activation d'AMPK par le resvératrol peut entraîner l'inhibition de la signalisation de mTOR (mechanistic Target Of Rapamycin.), tandis que l'activité de SIRT1 réprime l'activité NF- κ B ; deux voies clés par lesquelles le resvératrol module la croissance cellulaire, l'autophagie et les réponses immunitaires.

Le resvératrol va protéger de la neuro-inflammation et de la toxicité induites par $A\beta$ *via* l'inhibition de la signalisation NF- κ B dans la microglie et les astrocytes, mais aussi *via* la suppression de l'activité de la COX-2 et de iNOS dans les cellules de l'hippocampe⁽³⁹²⁾. Le vieillissement favorise l'augmentation des niveaux de $TNF\alpha$ et conduit à une neuro-inflammation chronique dans l'hippocampe et à une altération de l'apprentissage et de la mémoire. Cependant, l'administration chronique de resvératrol a inversé les troubles cognitifs et inhibé la production de cytokines inflammatoires. Il a en plus inhibé l'activation des facteurs de transcription STAT1 (*Signal transducer and activator of transcription*) et STAT3 impliqués dans l'action de cytokines, et empêché l'effet pro-inflammatoire induit par l'activation de la microglie déclenchée par $A\beta$ ⁽³⁹³⁾. Cependant, le rôle du resvératrol dans l'activation de la microglie et les mécanismes moléculaires ne semblent pas encore totalement élucidés. Il s'agirait d'une activation de SIRT1 qui favoriserait l'augmentation de l'expression des cytokines anti-inflammatoires et régulerait positivement PGC-1 α (*Peroxisome proliferator-activated receptor Gamma Coactivator 1- α*), coactivateur de la transcription de gènes, *via* les réponses des lymphocytes T auxiliaires 2 (Th2)^(394,395) (**Figure 38**).

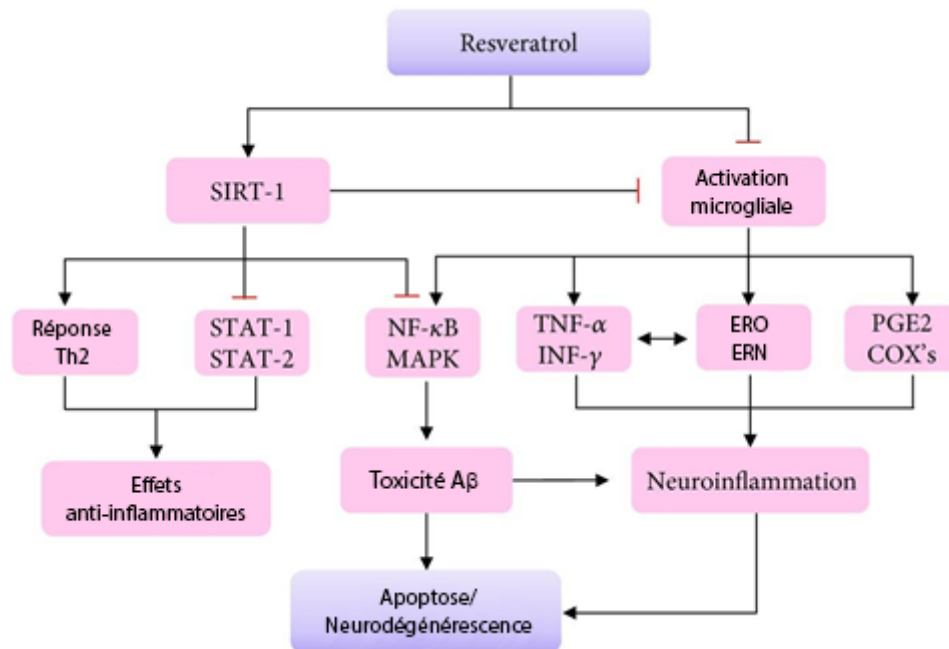


Figure 38 : Effets anti-inflammatoires du resvératrol et rôle de SIRT1 dans la MA⁽³⁹⁶⁾.

La neuro-inflammation retrouvée dans la MA est également liée à une perturbation de la BHE. Les cellules endothéliales microvasculaires qui composent la

BHE peuvent transmettre un signal grâce au facteur NF- κ B et permettre la libération de marqueurs inflammatoires tels que MMP-9 et la COX-2. Le resvératrol va agir en diminuant la sécrétion de MMP-9 et l'expression de la COX-2⁽³⁹⁷⁾, ce qui va aboutir à une réduction du phénomène d'inflammation cérébrale.

Les propriétés antioxydantes du resvératrol ont été rapportées dans plusieurs études qui ont démontré un effet de ce composé sur les fonctions cérébrales. Dans des modèles de rats diabétiques ou présentant une dysfonction cérébrale, la prise chronique de resvératrol a conduit à une réduction de la production de MDA, un marqueur de l'oxydation des lipides et de nitrites, et a rétabli les niveaux de GSH^(398,399).

Une autre propriété neuroprotectrice attribuée au resvératrol est la suppression de la formation d'ERO par l'inhibition d'enzymes pro-oxydantes, comme la NADPH oxydase qui catalyse la réaction de formation d'H₂O₂⁽⁴⁰⁰⁾. Couplée à l'induction de l'expression d'enzymes antioxydantes comme la SOD, la catalase, la thiorédoxine réductase et la GPx, cette activité va permettre la réduction de la formation de A β . De plus, le resvératrol peut également supprimer la production de iNOS qui joue un rôle dans la peroxydation lipidique induite par A β et dans la régulation négative de HO-1, protégeant ainsi de la neurotoxicité induite par A β ⁽⁴⁰¹⁾.

Enfin, le resvératrol possède des propriétés chélatrices d'ions métalliques qui peuvent perturber de manière positive ou négative l'équilibre des métaux et la production d'ERO⁽⁴⁰²⁾. Il est bien connu que le resvératrol est un chélateur du Cu qui favorise l'oxydation du Cu⁺ en Cu²⁺. Plusieurs études ont d'ailleurs indiqué une activité pro-oxydante du resvératrol lié au Cu⁽⁴⁰³⁾ et donc une action plus nocive que neuroprotectrice si elle est utilisée comme approche thérapeutique. En revanche, l'idée d'administrer un chélateur de Cu avec le resvératrol permettrait à la fois de réguler la dyshoméostasie du Cu et de réduire la production d'ERO. Le resvératrol interagit également avec l'Al. Bien que le resvératrol montre une capacité négligeable à se lier à l'Al *in vitro*, il semble efficace pour réduire *in vivo* les événements survenant en aval de la surcharge en Al, à savoir la production d'ERO et l'activation de la réponse neuro-inflammatoire⁽⁴⁰⁴⁾.

L'activation de SIRT1 par le resvératrol empêche également le clivage de l'APP en facilitant l'activité α -sécrétase *via* son action sur RAR (*Retinoic Acid Receptor*) β (**Figure 39**). Ainsi, les activités β - et γ -sécrétases sont diminuées, ce qui va engendrer la production de sAPP non toxique au lieu du peptide β -amyloïde. Deuxièmement, SIRT1 va désacétyler la protéine tau, protéger contre sa propagation pathologique (formation de DNF) et améliorer les déficits synaptiques et comportementaux⁽⁴⁰⁵⁾.

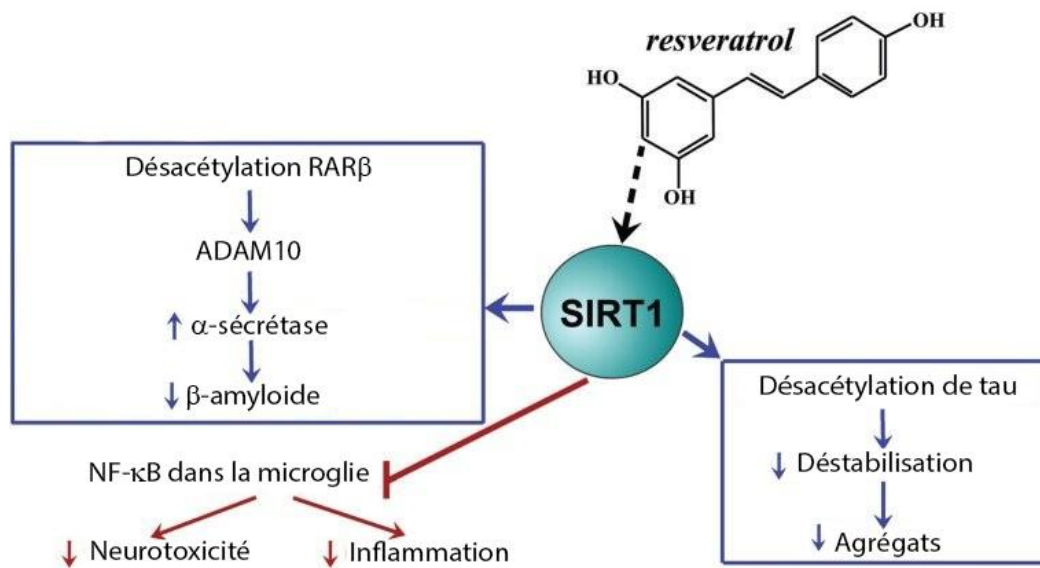


Figure 39 : Rôles principaux de SIRT1 dans la MA⁽⁴⁰⁶⁾.

Il existe également un autre mécanisme d'action potentiel pour le resvératrol : la promotion de l'autophagie avec élimination des agrégats toxiques⁽⁴⁰⁷⁾. Etant donné que AMPK contrôle la dégradation des protéines en inhibant mTOR et, en activant l'autophagie, l'augmentation de son activité par le resvératrol chez la souris va permettre d'éliminer le peptide amyloïde⁽⁴⁰⁸⁾. Il peut également réduire la production d'A β en favorisant la dégradation du peptide par un mécanisme impliquant le protéasome⁽⁴⁰⁹⁾.

Le resvératrol inhibe de façon dose-dépendante la formation et la cytotoxicité des fibrilles A β 42 mais ne peut pas prévenir la formation des oligomères. Etant donné que les oligomères A β 42 sont responsables de la toxicité du peptide, le resvératrol

semble se lier directement à la forme A β 42, interférer dans son agrégation, modifier la conformation de l'oligomère A β 42 et atténuer sa cytotoxicité⁽⁴¹⁰⁾ (**Figure 40**).

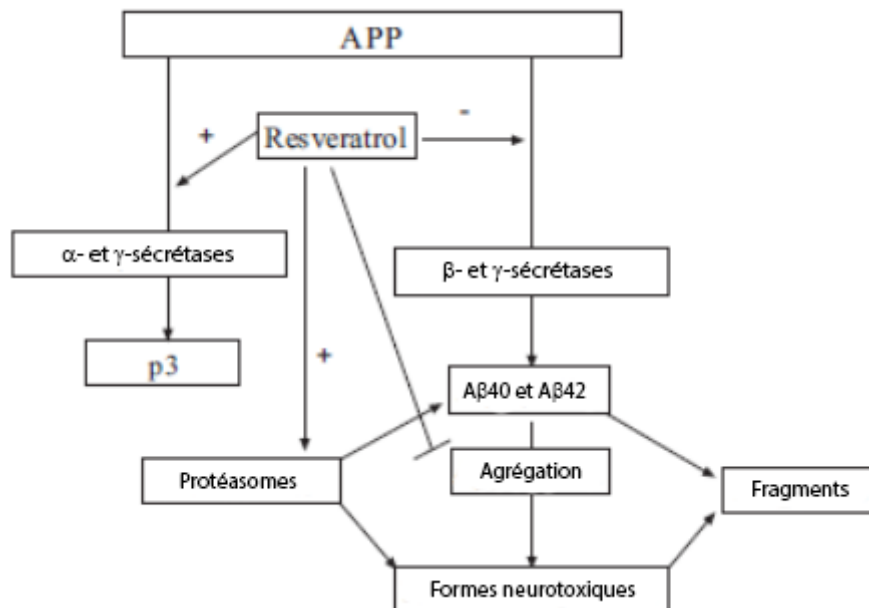


Figure 40 : Production et clairance de A β dans le cerveau et effets potentiels du resvératrol⁽⁴¹¹⁾.

Chez l'Homme, une étude randomisée en double aveugle menée sur 119 patients portant sur la tolérance et les effets du resvératrol sur les biomarqueurs de la MA a permis de constater que, malgré des doses élevées de resvératrol (posologie finale de 1 000 mg deux fois/jour), de faibles concentrations nanomolaires de resvératrol ont été retrouvées dans le LCR, et de ce fait, dans les tissus cérébraux⁽⁴¹²⁾, confirmant la faible biodisponibilité du resvératrol par voie orale. En revanche, des taux élevés de métabolites glucuronidés et sulfatés du resvératrol ont été retrouvés dans le LCR et plasma, n'excluant pas la possibilité que ces métabolites soient biologiquement actifs. Durant cette étude, à la différence du groupe contrôle atteint de la MA, les taux plasmatiques et du LCR de la forme A β 40 sont restés stables dans le groupe traité au resvératrol. En revanche, aucune différence n'a été constatée entre le groupe contrôle et le groupe traité au resvératrol concernant les taux plasmatiques et du LCR de la forme A β 42 ainsi que les taux de la protéine tau. Ce qui suggère que le resvératrol possède d'autres effets que ceux exposés, notamment anti-inflammatoires, antioxydants et anti-agrégation de A β .

Ces effets ont été étudiés par mesure des cytokines pro- et anti-inflammatoires et des chémokines, comme les métalloprotéinases, dans le LCR et le plasma d'individus atteints de la MA⁽⁴¹²⁾. Il a été constaté une réduction d'environ 50% du taux de MMP-9 avec la prise de resvératrol. A la lumière de ces données, une réduction de ses taux dans le LCR suggère que le resvératrol pourrait réduire la perméabilité du SNC afin de limiter l'infiltration de leucocytes et d'autres médiateurs inflammatoires dans le cerveau. Dans cette même étude, une stabilisation des taux de la forme A β 40 dans le LCR et le plasma a été induite par le resvératrol alors que ceux-ci ont tendance à diminuer au fur et à mesure du développement de la MA, synonyme du passage de la forme A β 40 à la forme A β 42. En plus de son action sur MMP-9, le resvératrol peut fortement réduire la signalisation NF- κ B et l'activation de la microglie induite par A β , induisant ainsi une immunité adaptative à long terme pouvant être cliniquement bénéfique⁽⁴¹³⁾. Enfin, une réduction des taux plasmatiques de marqueurs pro-inflammatoires a été constatée, notamment l'IL-1r4, l'IL-12P40, l'IL-12P70 et le TNF α ⁽⁴¹³⁾. Cependant, les résultats de l'étude précédente⁽⁴¹²⁾ n'ont montré aucun effet du resvératrol sur les biomarqueurs de la MA, ni sur les tests cliniques secondaires tels que le MMSE, par exemple.

Les seules informations concernant l'effet antioxydant du resvératrol chez l'homme ont été collectées *via* une étude portant sur la rigidité artérielle de patients atteints de diabète de type II. Dans cet essai, la moitié des sujets ont reçu une dose journalière de 100 mg de resvératrol pendant trois mois, tandis que l'autre moitié recevait un placebo. Les sujets supplémentés par du resvératrol ont présenté une diminution du stress oxydatif évaluée par les ERO⁽⁴¹⁴⁾.

Dans une autre étude évaluant les effets du resvératrol chez les sujets âgés en surpoids, un groupe recevait 250 mg de resvératrol par voie orale deux fois par jour tandis que l'autre groupe était sous RC (1 000 kcal/jour). Les résultats après 30 jours ont permis de constater une augmentation de la concentration sérique de SIRT1 dans les deux groupes⁽⁴¹⁵⁾.

Bien que les résultats des essais cliniques chez l'Homme semblent encourageants quant à l'utilisation du resvératrol dans la MA, les essais menés

comportent certains biais. En effet, les études sont principalement réalisées avec des volontaires ne faisant pas partie de la population cible, l'âge des participants est assez large (18-80 ans) et la taille de l'échantillon est peu représentative pour affirmer les effets décrits. De plus, la biodisponibilité du resvératrol par voie orale étant relativement faible, l'établissement d'un lien avec les concentrations obtenues lors d'expériences *in vitro* est difficile.

2.2.3.1.2 Curcumine (Figure 41)

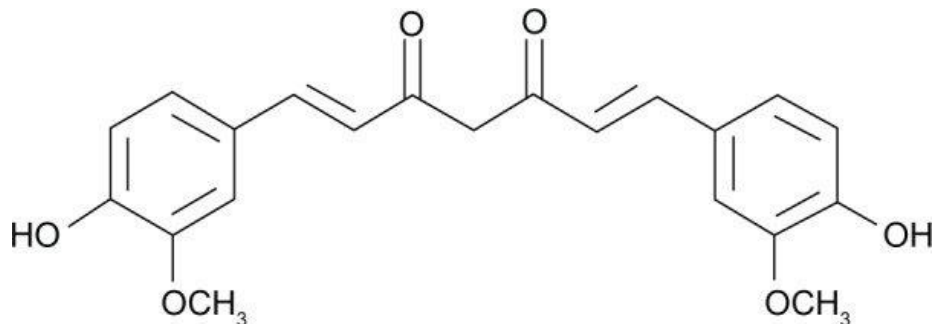


Figure 41 : Structure chimique de la curcumine⁽⁴¹⁶⁾.

La curcumine (1,7-bis(4-hydroxy-3-methoxyphényl)-1,6-heptadiene-3,5-dione) est un polyphénol naturel dérivé du curcuma, *Curcuma longa*, une herbe native de l'Asie du sud.

Une des cibles enzymatiques de la curcumine est PS1. Protéine du complexe γ -sécrétase, c'est une cible de la phosphorylation dont l'activité, stimulée par la GSK-3 β de manière dose-dépendante, va être inhibée *in vitro* par la curcumine, tout comme l'activité γ -sécrétase. Ce qui suggère que la curcumine diminue la production de A β à travers l'inhibition de l'activation GSK-3 β -dépendante de PS1⁽⁴¹⁷⁾.

La curcumine est aussi impliquée dans la prévention de la neurotoxicité médiée par le peptide amyloïde par réduction *in vitro* du taux d'insertion de A β dans la membrane plasmique⁽⁴¹⁸⁾. La curcumine atténue les interactions A β -membrane et réduit la perturbation de la membrane provoquée par A β , permettant ainsi d'éviter un potentiel afflux de Ca et la mort cellulaire (**Figure 42**).

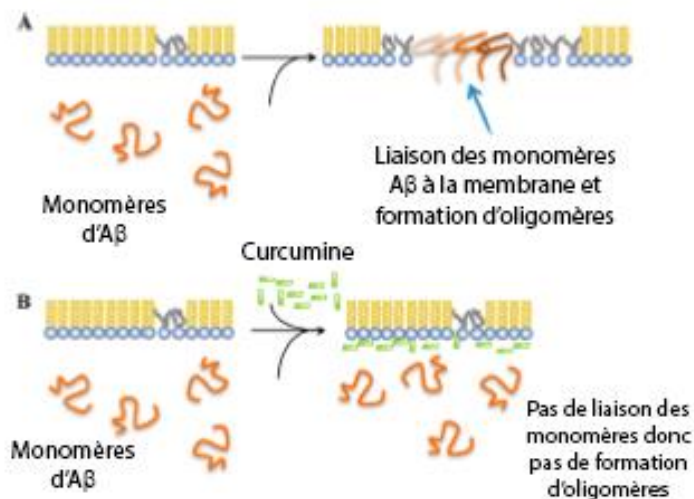


Figure 42 : Effet de la curcumine sur la membrane lipidique⁽⁴¹⁸⁾.

A) La forme monomérique de Aβ s'insère dans une monocouche anionique de lipides. De façon concomitante, la rétention lipidique est perturbée d'une manière ordonnée en une structure plus complexe où les oligomères Aβ se forment.

B) La forme monomérique de Aβ se lie très faiblement à la membrane en raison de l'effet protecteur de la curcumine, ce qui atténue ainsi la formation d'oligomères toxiques et la perméabilisation des membranes.

Elle peut également empêcher *in vitro* l'élévation du Ca intracellulaire en médiant la phosphorylation du récepteur NMDA causée par Aβ, atténuer les dommages cellulaires induits par Aβ et favoriser la viabilité cellulaire⁽⁴¹⁹⁾. Les effets protecteurs de la curcumine pourraient impliquer l'inhibition de l'activation à la fois du récepteur NMDA et du CREB (*cAMP Response Element Binding protein*). De plus, la curcumine peut modifier la voie d'agrégation du peptide Aβ vers la formation de conformères non toxiques⁽⁴²⁰⁾.

L'administration intragastrique de curcumine chez la souris atteinte de la MA a permis la réduction de la formation de Aβ *via* une régulation négative de l'expression de BACE-1. Des rats supplémentés en curcumine ont vu leur dégradation synaptique ralentie et ont présenté une amélioration de l'apprentissage spatial et de la mémoire⁽⁴²¹⁾. Une réduction de l'accumulation du peptide Aβ a également été constatée dans l'hippocampe de rats atteints de la MA recevant par voie orale une dose journalière de curcumine (80 mg/kg), associée à une amélioration des troubles cognitifs constatée par le test du labyrinthe aquatique de Morris⁽⁴²²⁾. En plus d'inhiber la production de Aβ, la curcumine a démontré la capacité d'inhiber l'agrégation et de favoriser la désagrégation des fibrilles Aβ chez la souris *in vivo* et *in vitro*^(423,424) en

raison de son hydrophobicité et de la présence de groupements hydroxyles polaires sur ses deux cycles aromatiques.

Sur des cellules SH-SY5Y de neuroblastome humain étudiées *in vitro*, la curcumine peut prévenir l'hyperphosphorylation et la neurotoxicité de la protéine tau⁽⁴²⁵⁾. La curcumine inhibe l'hyperphosphorylation de tau induite par A β par la voie PTEN (*Phosphatase and TENsin homolog*)/Akt/GSK-3 β ⁽⁴²⁵⁾ qui est une voie de signalisation importante dans l'intégration subcellulaire de la neurotransmission synaptique. Dans un modèle de tauopathie étudiée chez le ver *Caenorhabditis elegans*, l'apport de curcumine a amélioré la dysfonction neuronale induite par tau et les anomalies neuritiques rencontrées⁽⁴²⁶⁾. Dans cette étude, la curcumine paraît atténuer la neurotoxicité de la protéine tau en améliorant la stabilisation des microtubules.

La curcumine présente un puissant effet anti-inflammatoire qui pourrait s'avérer utile dans la neuro-inflammation retrouvée dans la MA. Elle atténue significativement, de manière dose-dépendante, la libération de NO induite par le LPS, et de cytokines pro-inflammatoires, tout en réduisant l'expression de iNOS⁽⁴²⁷⁾. En complément, ces résultats ont été corrélés à la découverte d'une réduction, de manière dose-dépendante à nouveau, de la phosphorylation de PI3K (Phosphatidylinositol 3-kinase)/Akt par la curcumine, tout comme l'activation de la signalisation NF- κ B dans les cellules microgliales activées par le LPS. De plus, elle va agir en modulant l'activation microgliale, les voies de signalisation et la sécrétion résultante. Elle va bloquer chez la souris la signalisation ERK (*Extracellular signal-Regulated Kinase*)1/2 et l'activité de la MAPK p38, impliquée dans la synthèse de cytokines pro-inflammatoires, qui s'avèrent effectives dans la microglie activée par le peptide A β ⁽⁴²⁸⁾. Ce qui va entraîner une production réduite des cytokines TNF α , IL-1 β et IL-6.

Chez la souris, la curcumine peut piéger différentes formes de radicaux libres, tels que les ERO et ERN⁽⁴²⁹⁾, elle peut moduler l'activité des enzymes catalase et SOD et peut inhiber l'activité d'enzymes responsables de la production d'ERO (LOX, COX, xanthine déshydrogénase)⁽⁴³⁰⁾. Comme le resvératrol, la curcumine possède des propriétés chélatrices de métaux. La curcumine peut chélater le Cu en présence du

peptide A β ⁽⁴³¹⁾. De plus, elle peut inhiber la formation spontanée de la forme fibrillaire du peptide A β en présence de Cu et de Zn. En revanche, cette activité a tendance à être plus efficace à de faibles concentrations. La curcumine peut ainsi prévenir le stress oxydant induit par le Cu.

La découverte d'un effet similaire aux médicaments actuellement commercialisés pour la MA a été faite chez des rats soumis à la toxicité du Cd. Lors de l'étude, ces rats ont présenté une expression plus élevée de l'acétylcholinestérase mais dont l'activité a été réduite suite à l'administration à la curcumine⁽⁴³²⁾. Cet effet a également été constaté avec l'administration du MSG (Monosodium glutamate), un composé neurotoxique⁽⁴³³⁾.

Concernant les données chez l'Homme, dans les études épidémiologiques, l'Inde est connu comme un des pays présentant le plus faible taux de prévalence de la MA dans le monde. Etant un grand consommateur de curcuma, avec une consommation mensuelle de 21,7 à 28,6 g, le rôle neuroprotecteur de la curcumine pourrait être une piste dans l'explication de ce phénomène. De plus, les Singapouriens âgés qui mangent du curcuma présentent de meilleurs scores au MMSE que ceux qui n'en mangent pas⁽⁴³⁴⁾. Sa sécurité, sa tolérance et sa non-toxicité ont été établies pour des doses élevées lors d'études cliniques. Sur une étude utilisant des doses de 1 à 4 g/jour de curcumine pendant six mois chez 34 individus atteints de la MA⁽⁴³⁵⁾, il a été constaté que les taux sériques d'A β 40 n'avaient pas différencié du début jusqu'à la fin de l'étude et que la dose de 1 g ne devrait pas être excédée dans les futurs essais cliniques étant donné le manque de différence entre les taux de curcumine et de métabolites. De plus, les scores du MMSE n'ont pas été améliorés après le traitement par curcumine. Dans cette étude, il a également été découvert que la curcumine augmentait la concentration plasmatique en vitamine E. La raison de ce phénomène pourrait provenir de l'activité antioxydante des curcuminoïdes qui serait à l'origine d'une diminution du besoin et de l'épuisement de la vitamine E.

La curcumine améliore les marqueurs systémiques du stress oxydatif. Selon une méta-analyse, elle peut augmenter les activités sériques d'antioxydants tels que la SOD et la catalase, ainsi que les taux de GSH et de peroxydes lipidiques⁽⁴³⁶⁾. En

revanche, des contradictions existent entre les études. En effet, dans une étude de 2012 réalisée chez 38 sujets âgés de 40 à 60 ans dont 19 supplémentés en curcumine (80 mg/jour), une augmentation significative de l'activité de la catalase a été constatée, mais cet effet n'a pas été étendu aux autres enzymes telles que la SOD et la GPx⁽⁴³⁷⁾.

La supplémentation en curcumine a également réduit le contenant plasmatique en protéine β -amyloïde (**Figure 43**).

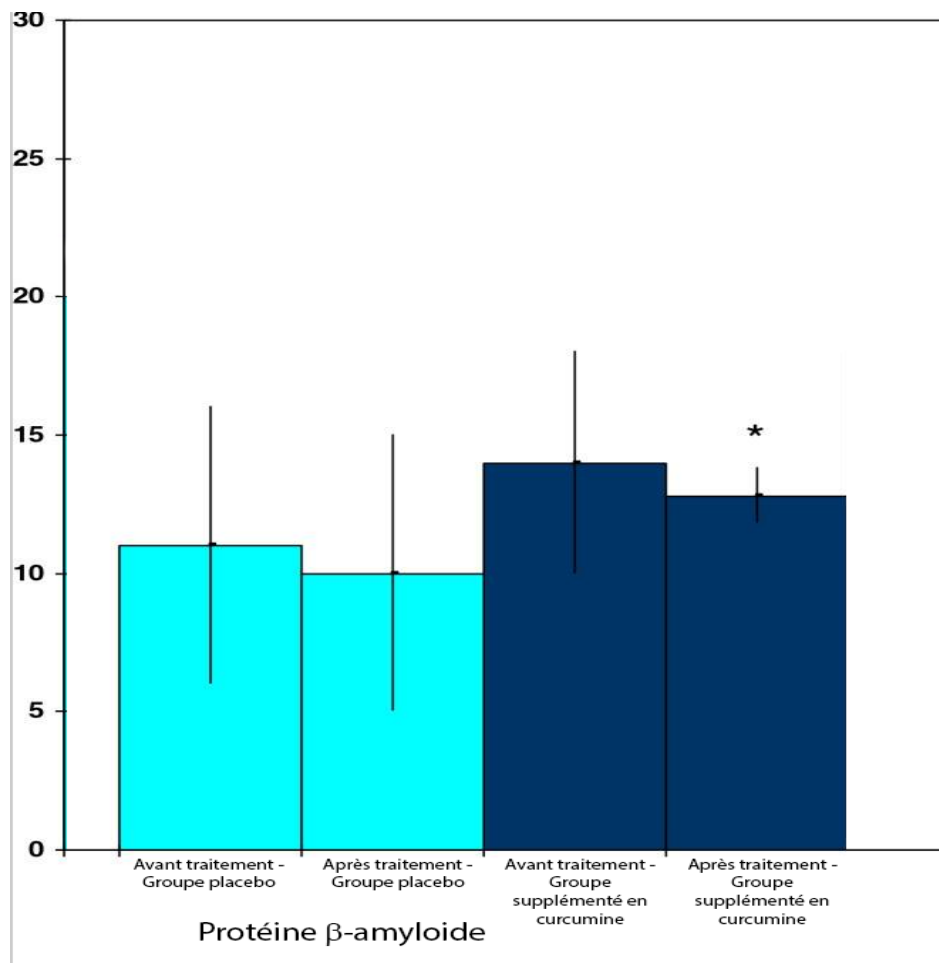


Figure 43 : Effets de la curcumine sur la protéine β -amyloïde (pmoles/L)⁽⁴³⁷⁾.

Bien que les résultats soient encore assez peu nombreux chez l'homme, les éléments décrits *in vivo* et *in vitro* semblent suggérer que la curcumine est un agent naturel avec de nombreuses influences positives dans la stratégie préventive contre la MA mais nécessitant de plus amples études afin de confirmer les informations recueillies.

2.2.3.1.3 Catéchines

Ce sont des composés bioactifs du thé qui possèdent des effets antioxydants et anti-inflammatoires. Le composé bioactif majeur des catéchines est l'EGCG. Les thés verts japonais et chinois contiennent également de l'épigallocatechine (EGC), du gallate d'épicatéchine (ECG) et de l'épicatéchine (EC) (**Figure 44**). Ces composés sont abondamment présents dans les thés non fermentés, tels que le thé vert.

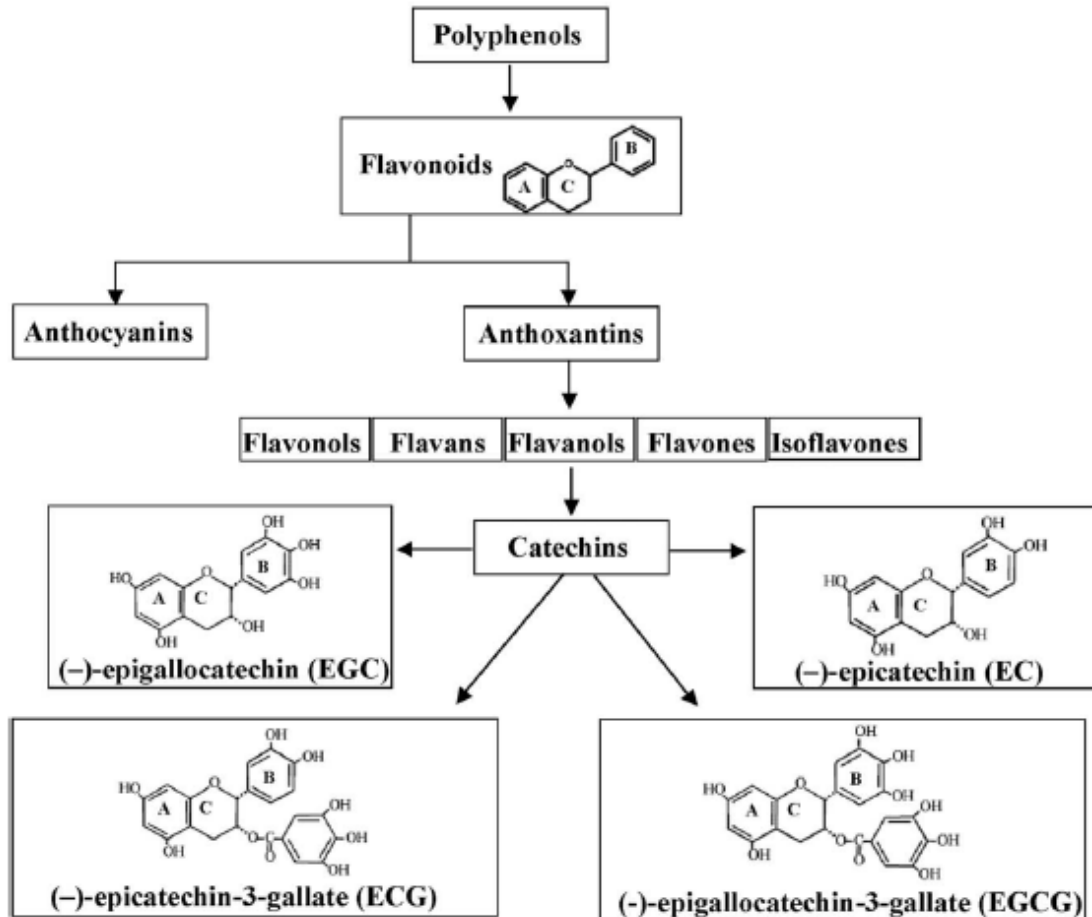


Figure 44 : Structures chimiques de plusieurs catéchines⁽⁴³⁸⁾.

L'EGCG est le composé polyphénolique le plus abondant du thé vert et le plus étudié dans la MA, c'est lui qui contribue généralement aux effets antioxydants et anti-inflammatoires attribués au thé vert.

Chez l'animal, il possède des effets neuroprotecteurs contre la neurotoxicité A β via le traitement de l'APP. Il favorise la voie non-amyloïdogène en augmentant l'expression des isoenzymes α et ϵ de la PKC, ce qui va activer l' α -sécrétase de façon

dose-dépendante, et en parallèle réduire les activités β - et γ -sécrétases, et permettre la production de sAPP. Cette forme de l'APP possède des activités neurotrophiques et neuroprotectrices puissantes contre les lésions excitotoxiques et oxydantes, ce qui suggère que l'EGCG peut servir d'agent neuroprotecteur contre l'activité toxique de l'A β *via* la formation de sAPP (**Figure 45**).

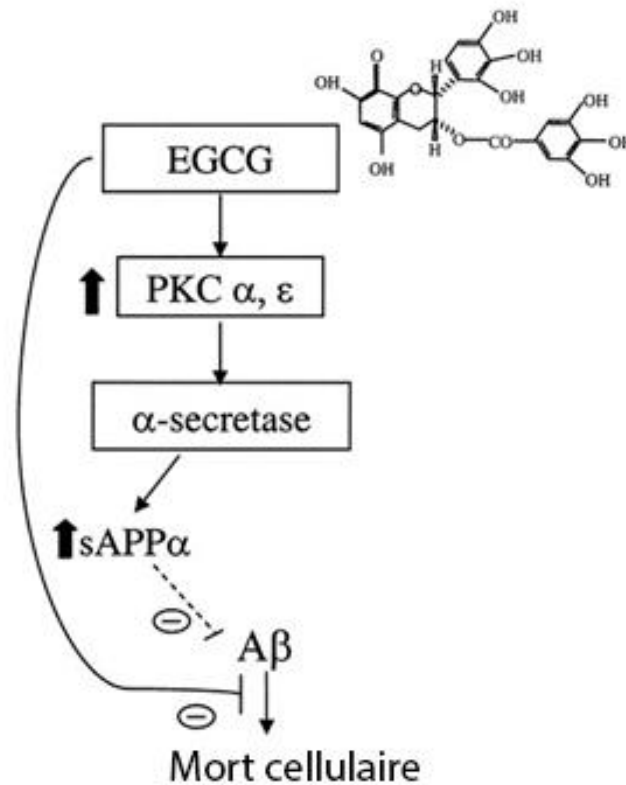


Figure 45 : Modèle schématique de l'effet neuroprotecteur et du processus de régulation de l'APP par l'EGCG⁽⁴³⁹⁾.

Il possède également un effet protecteur contre la cytotoxicité induite par A β , soit par activation de la voie de signalisation Akt⁽⁴⁴⁰⁾, soit en augmentant les niveaux d'Ach réduits dans la MA par son rôle d'inhibiteur de l'acétylcholinestérase⁽⁴⁴¹⁾.

L'EGCG induit une neuroprotection par chélation des métaux de transition *via* le fragment ortho-3,4-dihydroxy et le fragment 4-céto, 3-hydroxyle ou 4-céto et 5-hydroxyle. Ces structures agissent en tant que points de fixation des métaux de transition et neutralisent leur activité en convertissant leur forme active en un complexe inactif d'oxydo-réduction qui va prévenir les dommages oxydatifs des cellules. Par exemple, en chélatant l'Al, l'EGCG peut également inhiber le processus de fibrillation

du peptide A β 42 induit par Al³⁺ et réduire significativement la conversion des monomères A β 42 en oligomères⁽⁴⁴²⁾.

L'effet protecteur de l'EGCG peut impliquer son activité de piègeur de radicaux libres et/ou la régulation d'enzymes antioxydantes. Ainsi, la 3-HK (3-Hydroxykynurénine) est un métabolite endogène du tryptophane issu de la voie de la kynurénine et une neurotoxine potentielle de plusieurs maladies neurodégénératives. Sa cytotoxicité se caractérise par des pertes de mémoire, des perturbations synaptiques, des altérations de la plasticité structurelle du cerveau et une immuno-réactivité gliale accrue. Sous l'influence de 3-HK, les cellules présentent une augmentation de concentration d'ERO ainsi que de l'activité de la caspase, à l'origine d'une mort neuronale. Les résultats ont montré que l'EGCG a un effet protecteur sur la mort cellulaire induite par 3-HK en inhibant la production d'ERO et l'activité de caspases, des enzymes impliquées dans le phénomène d'apoptose⁽⁴⁴³⁾.

L'EGCG et l'EGC ont également montré des effets antioxydants en inhibant l'induction d'iNOS dans des macrophages activés par le LPS⁽⁴⁴⁴⁾. Ces polyphénols présentent des cycles phénols qui agissent comme des pièges à électrons pour éliminer les radicaux peroxydes, les anions superoxydes et les radicaux hydroxyles. En inhibant l'activité d'iNOS, l'EGCG empêche la formation de NO et donc la génération de stress oxydant.

Enfin, l'EGCG a également démontré une augmentation de l'activité de deux enzymes majeures antioxydantes, la SOD et la catalase, dans le striatum de souris atteintes de la maladie de Parkinson⁽⁴⁴⁵⁾. Dans l'étude citée, les propriétés neuroprotectrices de l'EGCG ont été comparées à l'effet de la neurotoxine N-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine (MPTP). L'EGCG a provoqué une augmentation de l'activité des enzymes antioxydantes striatales SOD de 223% et catalase de 202%.

L'EGCG a démontré une efficacité pour freiner l'inflammation cérébrale. Dans une étude sur des souris atteintes de la MA, l'administration d'EGCG (1,5 et 3 mg/kg pendant trois semaines) a empêché les altérations de la mémoire induites par une injection de LPS (250 μ g/kg/jour pendant une semaine) réalisée auparavant, et a supprimé l'augmentation des cytokines et des protéines inflammatoires observée chez

les souris non traitées⁽⁴⁴⁶⁾. De plus, une autre étude sur la microglie a montré que les réactions liées à l'inflammation induite par le LPS (incluant la production de NO et les expressions de la COX-2 et de l'iNOS) étaient inhibées par l'EGCG⁽⁴⁴⁷⁾.

L'EGCG possède également la capacité de supprimer la neurotoxicité induite par A β en activant GSK-3 β et en inhibant la translocation nucléaire c-Abl (Abelson tyrosine kinase)/FE65⁽⁴⁴⁸⁾, une tyrosine kinase cytoplasmique impliquée dans le développement du système nerveux et dans la régulation de l'apoptose cellulaire.

L'ensemble des données collectées sur le rôle de l'EGCG, c'est-à-dire son habilité à supprimer l'expression du TNF α , l'IL-1 β , l'iNOS, ses capacités à restaurer les taux intracellulaires d'antioxydants contre les effets pro-inflammatoires induits par les radicaux libres dans la microglie et à supprimer la cytotoxicité induite par l'A β en réduisant l'activité du NF- κ B induite par les ERO, ainsi que d'autres compétences non citées ici, permet de dire que ce composé est capable d'inhiber la réponse neuro-inflammatoire de la microglie induite par le peptide amyloïde et de protéger contre la neurotoxicité indirecte à travers plusieurs mécanismes (**Figure 46**).

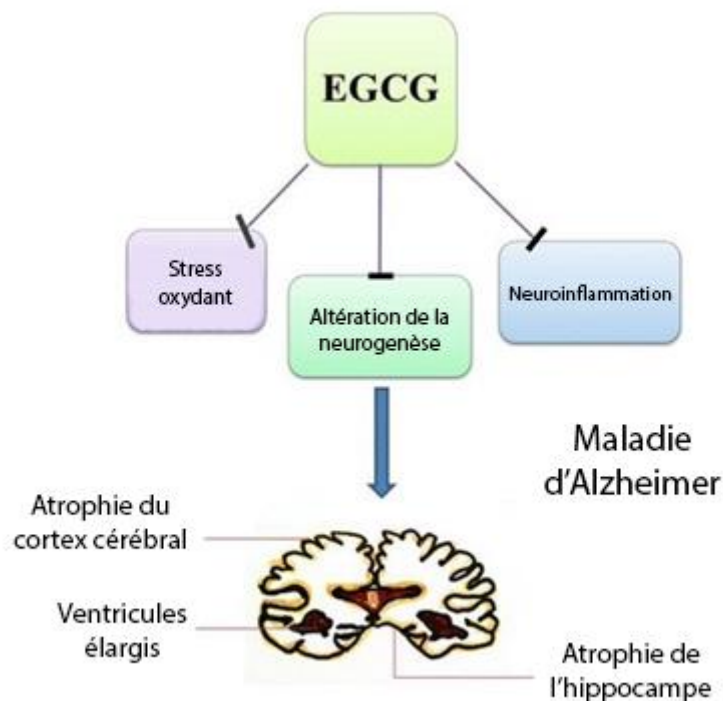


Figure 46 : Les potentiels effets de l'EGCG dans la pathogenèse de la MA⁽⁴⁴⁹⁾.

Quelques études humaines ont porté sur l'effet bénéfique d'une consommation journalière de thé et ont signalé une relation inverse entre la consommation de thé vert et le dysfonctionnement cognitif dans la MA chez les sujets de plus de 70 ans⁽⁴⁵⁰⁾. Des études au Japon et aux Etats-Unis ont montré qu'une consommation de deux tasses de thé ou plus par jour réduisait la prévalence des troubles cognitifs^(451,452), des résultats retrouvés dans d'autres études en Chine, en Norvège et à Singapour⁽⁴⁵³⁻⁴⁵⁵⁾. Enfin, une association significative a été observée uniquement chez les hommes consommateurs de thé vert, mais pas chez les femmes⁽⁴⁵⁶⁾.

La consommation de polyphénols du thé vert a provoqué une augmentation du niveau d'antioxydants dans le corps. Une consommation au long terme d'environ deux à trois tasses/jour a entraîné une augmentation de l'activité antioxydante totale, caractérisée notamment par des taux élevés de GSH, et de la teneur totale en polyphénols, ainsi qu'une diminution des niveaux d'H₂O₂ et d'hydroperoxyde lipidique^(457,458).

Plusieurs études cliniques ont été réalisées pour évaluer les effets aigus de l'EGCG et d'autres composants du thé, tels que la L-théanine, sur la fonction cognitive et l'humeur. Les résultats ont montré que la consommation de thé avait des effets bénéfiques importants sur l'humeur, les performances au travail et la créativité⁽⁴⁵⁹⁾. Une autre étude réalisée chez l'Homme traité par une dose unique de 135 mg d'EGCG a montré que l'EGCG est capable de moduler les paramètres du flux sanguin cérébral, sans affecter les performances cognitives ou l'humeur⁽⁴⁶⁰⁾. Pourtant, la consommation de thé vert chez des sujets présentant un dysfonctionnement cognitif (2 g/jour pendant trois mois, soit deux à quatre tasses de thé/jour) a amélioré significativement les performances cognitives⁽⁴⁶¹⁾.

Etant donné que les signes cliniques de la MA ne se manifestent pas spontanément, les résultats d'une prise unique d'EGCG ou d'autres composés naturels ne permettent pas de prédire leur efficacité. A l'heure actuelle, un essai clinique est à l'œuvre pour connaître les effets de l'EGCG en co-administration avec les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase⁽⁴⁶²⁾. Il paraît donc intéressant de réaliser des études cliniques explorant les effets à long terme de l'EGCG sur les fonctions

cognitives et des études épidémiologiques de grande taille afin de voir la consommation d'EGCG sur l'évolution de la MA.

2.2.3.2 *Caféine*

La caféine est la substance psychoactive la plus connue dans le monde, elle est retrouvée principalement dans le café mais aussi dans le thé, le chocolat, le cacao, le coca, le guarana et d'autres boissons énergisantes. C'est un alcaloïde appartenant à la famille des méthylxanthines ; plus précisément, il s'agit de la 1,3,7-triméthylxanthine (**Figure 47**).

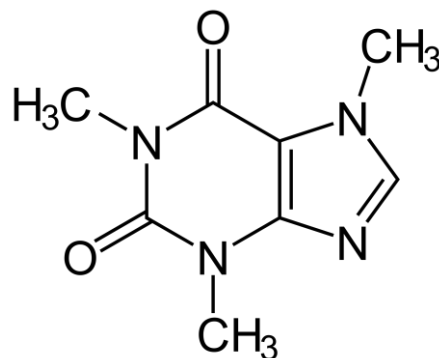


Figure 47 : Structure chimique de la caféine⁽⁴⁶³⁾.

Les effets bénéfiques de la caféine contre les perturbations cognitives et la neuropathogénèse de la MA impliquent probablement d'abord et avant tout sa capacité à supprimer la production cérébrale du peptide A β et à augmenter sa dégradation. Une expérimentation a utilisé des souris souffrant de MA chez qui de la caféine a été ajoutée à l'eau de boisson dès le début de leur vie adulte⁽⁴⁶⁴⁾, ces souris ont présenté une protection contre les troubles de la mémoire et une réduction de 32 à 37% des taux cérébraux de A β par rapport au groupe contrôle. De plus, un des groupes de souris étudiées présentant une altération cognitive causée naturellement par le vieillissement a permis d'observer une restauration de la mémoire semblable à des souris âgées saines et des taux de A β réduits de 40% après seulement un à deux mois de traitement à la caféine. Dans cette même étude, la prise de caféine par voie orale a rapidement réduit les concentrations plasmatiques d'A β dans le cerveau et dans le plasma.

Cette réduction directe des taux du peptide A β semble liée à des mécanismes impliquant directement sa production *via* la suppression à la fois des activités β - et γ -sécrétases dans l'hippocampe des souris traitées⁽⁴⁶⁵⁾. Cette suppression par la caféine survient à des concentrations physiologiques (1-10 $\mu\text{mol/L}$), c'est-à-dire à des concentrations de caféine présentes dans le plasma et le cerveau après seulement une à deux tasses de café. Ces mécanismes se caractérisent par :

- Une réduction de la signalisation inflammatoire RAF-1 (*Rapidly Accelerated Fibrosarcoma-1*)/NF- κ B qui stimule en temps normal la β -sécrétase cérébrale ;
- Une suppression à la fois des isoformes α et β de la GSK-3 dans les cultures cellulaires neuronales, qui sont liées respectivement à l'activité PS1/ γ -sécrétase et à l'hyperphosphorylation de la protéine tau.

Concernant RAF-1, cette kinase est hyperactivée dans le cerveau Alzheimer⁽⁴⁶⁶⁾ en raison d'une réduction médiée par A β de l'activité de protéines comme la protéine kinase A (PKA) qui régulent son activité. En revanche, la caféine a démontré qu'elle pouvait stimuler l'activité de la PKA dans l'hippocampe de souris transgéniques Alzheimer⁽⁴⁶⁷⁾ et que cette stimulation inhibe par la suite RAF-1 cytosolique par phosphorylation sur son site Ser259, réduisant ainsi l'activité du NF- κ B et l'expression des gènes contrôlés par NF- κ B comme BACE-1, conduisant à une production réduite du peptide A β .

Par rapport à la suppression de GSK-3, la caféine affecte à la fois les taux de la forme active de GSK-3 ainsi que les taux totaux de GSK-3, ce qui suggère que la caféine ne réduit pas l'activité de GSK-3 par le biais d'une phosphorylation directe au niveau du substrat, mais plutôt par des alternances dans la production ou la dégradation des protéines.

L'administration d'une dose unique de caféine peut également avoir un effet intéressant dans la MA. En effet, il a été démontré chez les souris génétiquement modifiées atteintes de la MA qu'une simple dose réduisait les taux du peptide A β dans le liquide interstitiel du cerveau et dans le plasma sans affecter l'élimination de celui-ci⁽⁴⁶⁸⁾. En revanche, la dose administrée au long cours a non seulement entraîné une diminution durable de la protéine β -amyloïde plasmatique mais aussi une diminution

des formes soluble et insoluble du peptide dans l'hippocampe et le cortex (**Figure 48**). Indépendamment de la prise de caféine, les taux plasmatiques du peptide A β n'étaient pas corrélés aux taux cérébraux ou aux performances cognitives chez ces souris, ce qui signifie que les taux plasmatiques d'A β ne constituent pas un indice précis quant aux taux du peptide au niveau cérébral ni aux performances cognitives.

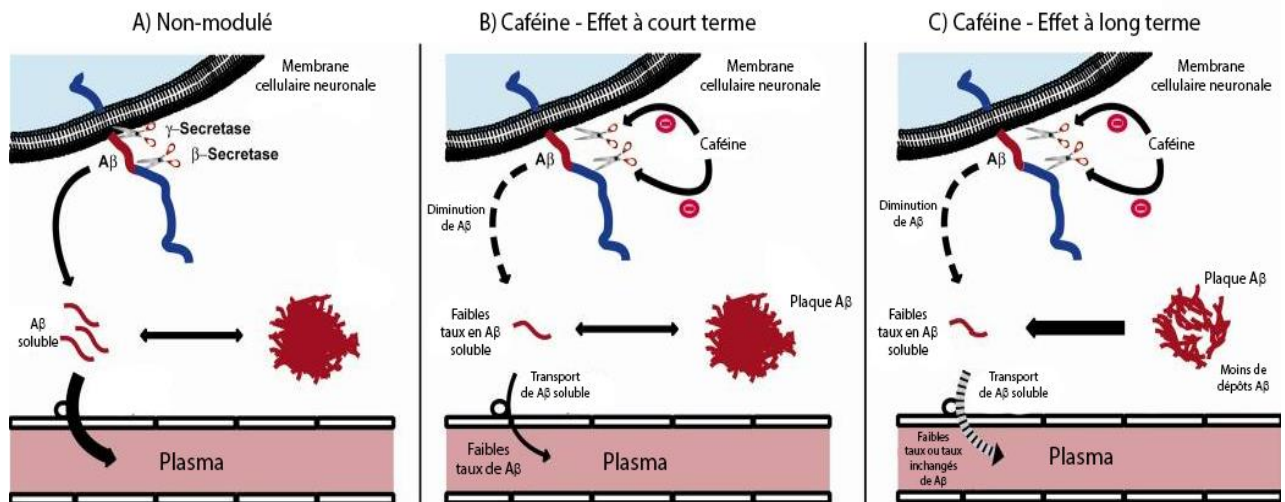


Figure 48 : Situations illustrant la production/clairance du peptide A β dans le cerveau, les actions suppressives de la caféine sur la production du peptide et les effets résultants sur ses niveaux dans le cerveau et le plasma⁽⁴⁶⁸⁾.

A) Non modulé : l'A β est principalement produit dans les neurones, sécrété dans l'espace extracellulaire du cerveau sous forme soluble, puis entre dans un équilibre dynamique entre l'A β soluble et les oligomères A β insolubles. Le transport continu de l'A β soluble se produit dans le plasma.

B) Caféine - A court terme : La suppression par la caféine des activités β et γ -sécrétases réduit la production de A β , entraînant une diminution du taux de A β dans le cerveau et le plasma. L'équilibre entre l'A β soluble et insoluble n'est pas affecté par cette réduction à court terme des taux de la forme soluble de A β dans le cerveau.

C) Caféine - A long terme : La suppression continue de la production de A β par la caféine et la diminution des niveaux subséquents d'A β soluble dans le cerveau induisent un flux d'A β insoluble vers la forme soluble qui est éliminé du cerveau dans le plasma via le transport de A β soluble. Les taux plasmatiques d'A β peuvent être réduits ou non modifiés en fonction du degré de suppression de la production de A β induite par la caféine. Chez des souris âgées transgéniques Alzheimer recevant un traitement chronique à la caféine, leurs niveaux de A β dans le cerveau entraînent une inversion du dysfonctionnement cognitif.

La caféine est capable d'augmenter chez le lapin supplémenté par un régime riche en cholestérol les niveaux de protéines de l'IDE⁽⁴⁶⁹⁾. Cet effet est dose-dépendant avec augmentation des niveaux d'IDE à faibles doses (0,5 mg/jour) et réduction des taux de BACE-1 à fortes doses (30 mg/jour).

De plus, un nombre croissant d'études suggère que des altérations dans l'expression et l'activité fonctionnelle de la glycoprotéine P (P-gp) contribuent à l'accumulation de A β dans le cerveau et conduisent à une augmentation du risque de développer une MA^(470,471). La P-gp est une protéine facilitant l'efflux d'A β du cerveau

vers la BHE. Elle se situe principalement au niveau de la lumière des cellules endothéliales du cerveau et est responsable de l'extrusion de médicaments et de toxines dans le cerveau. Une étude réalisée dans les microvaisseaux cérébraux de souris supplémentées en caféine a permis de montrer que la caféine régule positivement l'expression de la P-gp avec une dose quotidienne de 40 mg/kg et entraîne ainsi une réduction significative de A β dans leur cerveau⁽⁴⁷²⁾.

Une réduction plus importante des cytokines inflammatoires hippocampiques a été constatée chez les souris traitées avec de la caféine présentant des taux plasmatiques élevés de caféine que chez celles avec des taux plasmatiques plus faibles⁽⁴⁶⁴⁾. Les cytokines impliquées sont l'IL-12, l'INF- γ et le TNF α (**Figure 49**).

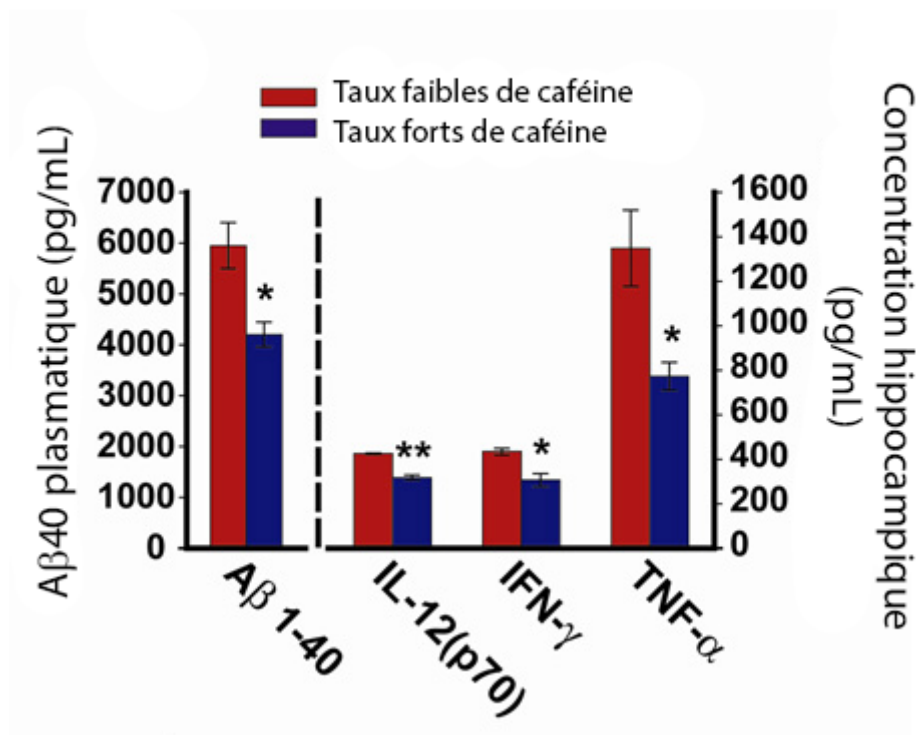


Figure 49 : Réduction des taux plasmatiques du peptide A β 40 et de cytokines pro-inflammatoires hippocampiques chez des souris présentant des taux plasmatiques élevés de caféine par rapport à des souris présentant de faibles taux en caféine⁽⁴⁶⁸⁾.

Cette capacité anti-inflammatoire a été démontrée dans le cerveau de souris Alzheimer et représente ainsi un mécanisme d'action non-amyloïdogène de la caféine à contribuer à protéger contre les troubles cognitifs.

La caféine présente à la fois des effets antioxydants et des effets pro-oxydants. Elle élimine *in vitro* les radicaux hydroxyles comme démontré avec la réaction de Fenton de manière dose-dépendante⁽⁴⁷³⁾. Suite à l'augmentation des taux d'ERO induite par un régime riche en cholestérol chez le lapin⁽⁴⁶⁹⁾, l'administration de caféine (30 mg/jour) a permis de réduire significativement la production d'ERO et d'inverser la diminution du GSH. Mieux, la consommation de café a augmenté les taux de GSH. L'activité antioxydante du café est liée aux acides chlorogénique, férulique, caféique et n-coumarique qu'il contient. Dans le café torréfié sont retrouvés en plus les mélanoidines. Dans certaines études, la caféine et la trigonelline sont également citées. De plus, les phénylalanines formées au cours du processus de torréfaction présentent une activité antioxydante élevée⁽⁴⁷⁴⁾, de même que les composés hétérocycliques⁽⁴⁷⁵⁾. Parmi ces composés se distinguent 5-CQA (*5-CaffeolQuinic Acid*), issu de l'acide chlorogénique, et ses dérivés. 5-CQA protège les neurones *in vitro* des dommages oxydatifs en augmentant la concentration de GSH et en bloquant l'apoptose des cellules induite par la caspase-3⁽⁴⁷⁶⁾. A noter qu'en plus d'avoir un rôle antioxydant, 5-CQA présente un effet anti-inflammatoire⁽⁴⁷⁷⁾, il peut réduire l'activité hippocampique de l'acétylcholinestérase et contribuer ainsi à rééquilibrer la balance cholinergique dans la MA⁽⁴⁷⁸⁾. L'effet pro-oxydant rencontré s'explique par la liaison de la caféine aux ions cuivriques, conduisant à une réduction du Cu^{2+} en Cu^{+} et donc à une action pro-oxydante capable d'induire des dommages sur l'ADN. Cependant, une telle activité requière une forte concentration en caféine ainsi qu'en ions cuivriques.

Une perturbation de la BHE est connue pour précéder les dommages neuronaux liés aux AVC et à la MA. Une étude a été réalisée chez des lapins nourris avec un régime alimentaire enrichi en cholestérol afin d'observer l'effet de la caféine sur la BHE⁽⁴⁷⁹⁾. En effet, un régime enrichi en cholestérol peut contribuer à la pathogenèse de la MA par sa capacité à compromettre l'intégrité de la BHE en raison d'une réduction de l'expression des protéines de jonctions serrées. Cette étude a démontré qu'une faible dose de caféine (3 mg/jour chez le lapin, soit l'équivalent d'une tasse chez l'homme) administrée de manière chronique peut protéger contre la dégradation de la BHE en empêchant les niveaux d'expression des protéines de jonctions serrées (occludine, claudines) de diminuer. Ainsi, la caféine peut stabiliser la BHE et agir contre les perturbations neurologiques.

La caféine exerce ses effets pharmacologiques en agissant sur divers systèmes de signalisation et récepteurs cibles, notamment les récepteurs couplés aux protéines G (RCPG) que sont les récepteurs à l'adénosine A₁ et les récepteurs à l'adénosine A_{2A}. Un blocage des récepteurs A₁ et A_{2A} a démontré des effets neuroprotecteurs au cours du vieillissement et dans les troubles neurologiques en ralentissant le déclin cognitif et l'évolution de ces troubles⁽⁴⁸⁰⁾.

L'adénosine diminue la transmission synaptique et la libération de neurotransmetteurs *via* l'intermédiaire des récepteurs A₁. Dans l'hippocampe, l'adénosine inhibe la libération d'Ach et de glutamate, tous les deux impliqués dans la pathogenèse de la MA. L'adénosine endogène, *via* l'activation des récepteurs A₁, module les phénomènes de plasticité synaptique à long terme tels que la PLT dans la région CA1 de l'hippocampe de rats⁽⁴⁸¹⁾. Elle module en conséquence les performances des rongeurs dans divers processus d'apprentissage et de mémoire. Les récepteurs A₁ sont fortement présents dans la région CA1 de l'hippocampe de sujets en bonne santé. Cependant, un changement dans le schéma d'expression de ces récepteurs a été observé dans le cortex de patients *post-mortem* atteints de la MA⁽⁴⁸²⁾, avec une réduction des niveaux de ces récepteurs dans l'hippocampe et le striatum. Le rôle du récepteur A₁ sur l'APP et la formation de la protéine tau hyperphosphorylée a été étudiée dans une étude réalisée *in vitro*⁽⁴⁸²⁾. Dans cette étude, l'activation des récepteurs A₁ a conduit à la production de sAPP, à une phosphorylation de la protéine tau et à sa translocation vers le cytosquelette des cellules de neuroblastome. D'ailleurs, une augmentation marquée de l'immunoréactivité des récepteurs A₁ a été observée dans les neurones dégénératifs présentant des DNF et dans les neurites des plaques A β dans l'hippocampe et le cortex frontal. Les données actuelles permettent d'affirmer que la protection cognitive par la caféine implique le blocage des récepteurs A₁ dans l'hippocampe et le cortex cérébral. Ce blocage sur les terminaux cholinergiques augmente les niveaux extracellulaires d'Ach chez le rat⁽⁴⁸³⁾ et permet de restaurer ses niveaux défailants connus dans le cerveau Alzheimer.

Les récepteurs A_{2A} ont quant à eux une faible expression dans le cerveau en bonne santé. En revanche, une augmentation de leur expression a été constatée dans les cellules microgliales de l'hippocampe et du cortex cérébral de patients

Alzheimer⁽⁴⁸²⁾. Une modulation de ces récepteurs pourrait avoir des effets neuroprotecteurs dans la MA, interférer avec sa pathogenèse et augmenter la résistance des cellules neuronales aux agressions. Un blocage des récepteurs A_{2A} supprime presque complètement la neurotoxicité induite par A β ⁽⁴⁸⁴⁾. Cependant, ce mécanisme de neuroprotection n'est à l'heure actuelle pas connu mais ferait intervenir sa capacité à moduler la neuro-inflammation par ses propriétés anti-inflammatoires *via* la microglie. Comme la microglie contient les récepteurs A₁ et A_{2A}, l'hypothèse que la caféine peut exercer un effet sur ces cellules est plausible. En effet, il a été constaté que la caféine possède une activité sur la densité et la structure tridimensionnelle de la microglie en induisant une rétraction de cette dernière et en élargissant le soma (= extrémité bulbeuse d'un neurone contenant le noyau cellulaire) des neurones chez la souris, signe d'une activation de la microglie⁽⁴⁸⁵⁾. Elle supprime ainsi la réponse post-inflammatoire se produisant lors d'une activation prolongée de la microglie^(446,486). A noter également que la caféine augmente la réactivité de la microglie lorsqu'elle est associée avec le 3,4-méthylènedioxy-N-méthylamphétamine (MDMA), plus connu sous le nom d'ecstasy. La modulation évoquée ci-dessus aurait un rôle sur l'apprentissage, la mémoire et d'autres fonctions cognitives. Les pertes de mémoire induites par une injection intra-cérébrovasculaire de A β ont été prévenues par l'administration de caféine ou par des antagonistes sélectifs des récepteurs A_{2A}. La caféine va réguler positivement les récepteurs A_{2A} dans des modèles animaux de souris⁽⁴⁶⁵⁾ mais aussi dans les tissus corticaux de patients Alzheimer⁽⁴⁸²⁾.

Contrairement aux avantages cognitifs en antagonisant ces récepteurs, des effets bénéfiques ont également été rapportés en les stimulant *in vitro*. Leur activation va en effet faciliter la sécrétion d'Ach et améliorer la transmission synaptique glutamatergique dans l'hippocampe, mais il est intéressant de noter que l'activation de ces récepteurs par l'adénosine endogène n'a aucune influence sur la transmission synaptique hippocampique chez le rat^(487,488). Cet effet sur la transmission synaptique s'est avéré plus important chez les animaux âgés⁽⁴⁸⁹⁾, certainement en raison d'une expression accrue des récepteurs A_{2A} dans le cortex limbique de rats âgés.

Après consommation, la caféine pénètre dans la circulation sanguine et agit comme un antagoniste des récepteurs A_{2A} dans le cerveau, elle va augmenter la voie cholinergique et améliorer ainsi les fonctions cognitives, mais aussi réduire la charge

en A β du cerveau et réduire la neurotoxicité induite par A β . Une étude récente a montré que le blocage spécifique du récepteur A_{2A} par un dérivé de la caféine avait réduit les troubles de la mémoire, les troubles de la communication neuronale et les dysfonctions de la protéine tau chez une souris génétiquement modifiée atteinte de la MA⁽⁴⁹⁰⁾.

Etant un des métabolites actifs majeurs de la caféine, la théophylline pourrait être responsable d'une part significative des bénéfices cognitifs retrouvés après administration de caféine chez les souris transgéniques Alzheimer. Dans ce modèle de souris âgés, les taux plasmatiques de théophylline sont fortement corrélés aux taux plasmatiques de caféine⁽⁴⁶⁸⁾. De plus, elle présente une demi-vie plus longue que la caféine, avec des concentrations cérébrales plus élevées que celles de la caféine après un traitement au long terme par de la caféine⁽⁴⁹¹⁾. Une administration de théophylline dans l'eau de boisson de souris transgéniques Alzheimer a été réalisée et évaluée au moyen d'une batterie de tests sensorimoteurs et de tâches cognitives⁽⁴⁶⁵⁾. Les résultats des tests n'ont montré aucun effet de la théophylline dans le groupe Alzheimer et le groupe contrôle. Ce qui signifie que les effets cognitifs observés dans les études basées sur un traitement par la caféine sont dus uniquement à la caféine. En revanche, aucune étude n'a étudié les effets au long terme de la théophylline sur les fonctions cognitives, les seules réalisées impliquées des doses aiguës/uniques.

Les études épidémiologiques chez l'Homme suggèrent de plus en plus que la caféine/le café pourrait être un traitement efficace contre la MA. En effet, la caféine a démontré des effets bénéfiques dans les processus de traitement de l'information au cours du vieillissement, y compris chez les sujets jeunes⁽⁴⁹²⁾. Dans une étude prospective courant sur dix ans chez des sujets masculins âgés, la consommation de café a été reliée à un ralentissement du déclin cognitif, en particulier avec une consommation modeste de trois tasses par jour (soit approximativement 300 mg de caféine). Plus récemment, des femmes avec une forte consommation de café sur un an ont montré un moindre déclin cognitif que les femmes en consommant peu voire pas du tout⁽⁴⁹³⁾.

Pour déterminer quelle dose serait la plus efficace, des chercheurs ont réalisé une expérimentation avec différentes doses de caféine (100, 200 et 300 mg/jour) et un

placebo⁽⁴⁹⁴⁾. Ils ont découvert qu'une dose d'au moins 200 mg/jour était requise pour observer un effet stimulant sur la consolidation de la mémoire. Ce résultat concorde avec les résultats d'une méta-analyse qui a montré qu'une faible consommation (c'est-à-dire une à deux tasses/jour) mais non élevée (plus de trois) était associée à un risque significativement réduit de MA et de démence⁽⁴⁹⁵⁾.

Plusieurs études sur la consommation de caféine à court terme ont montré que la caféine induisait des améliorations faibles mais significatives de la vigilance et des performances psychomotrices plutôt que des améliorations de fonctions supérieures telles que la mémoire et le traitement de l'information^(496,497). Dans une étude utilisant la scopolamine pour induire des déficits cognitifs comme ceux observés dans la MA, l'exposition à court terme de caféine a amélioré la mémoire et la fonction cognitive⁽⁴⁹⁸⁾, ce qui suggère que la caféine possède des propriétés spécifiques améliorant la mémoire et que la voie cholinergique est impliquée dans ce processus.

Contrairement aux résultats présentés dans les études à court terme, de nombreuses études ont montré que la consommation de caféine à long terme peut améliorer la fonction cognitive ou peut réduire le déclin cognitif et les troubles de la mémoire. Une étude cas-témoins réalisée chez des sujets Alzheimer et non déments sur une période de 20 ans a montré que les patients atteints de la MA avaient en moyenne consommé 73,9 mg de caféine par jour dans les 20 ans ayant précédé le diagnostic de MA, tandis que le groupe contrôle en avait consommé environ 198,7 mg⁽⁴⁹⁹⁾. Ainsi, le résultat de cette étude a permis de constater d'une association inverse significative entre consommation de caféine et MA. Une étude multicentrique réalisée chez des hommes âgés sur une période de dix ans a révélé que la consommation quotidienne de café réduisait le déclin cognitif chez les sujets supplémentés⁽⁵⁰⁰⁾. Enfin, une dernière étude réalisée après un suivi moyen de 21 ans a révélé que les consommateurs de café ayant la quarantaine avaient moins de risque de démence et de MA ultérieurement dans leur vie, comparativement aux non-buveurs ou aux petits buveurs⁽⁵⁰¹⁾. Le risque diminuait de 65% chez les personnes consommant entre trois et cinq tasses par jour.

Bien que ces études suggèrent collectivement qu'un apport chronique de caféine retarde ou réduit le risque de MA, l'extension d'une protection de la caféine contre la MA est problématique. En effet, les études rétrospectives se basent sur un rappel des faits et ne peuvent pas isoler la consommation de caféine/café des autres facteurs affectant la cognition au cours des années. Par ailleurs, les études longitudinales impliquant l'administration de caféine sur des décennies sont peu pratiques.

3 Adaptation alimentaire/*via* une supplémentation

3.1 Adaptation préventive

De nombreux régimes alimentaires ont été mis au point afin de prévenir le développement de troubles cognitifs chez l'Homme. Parmi les plus connus, le régime méditerranéen est utilisé dans les démences type Alzheimer. Cependant, bien qu'elle ait montré des effets bénéfiques sur les modèles animaux expérimentaux, la supplémentation, qu'elle soit alimentaire ou *via* des compléments, ne permet pas dans chaque cas d'énoncer clairement un arrêt ou un ralentissement de la MA.

3.1.1 Glucides & Corps cétoniques

Réduire sa consommation de glucides et privilégier la céto-genèse serait une approche thérapeutique intéressante dans la MA. Diverses sources de cétones existent naturellement dans les aliments : les produits laitiers sont, par exemple, une source naturelle de β -hydroxybutyrate (10-12%). Les sources de cétones sont généralement des AG à chaîne moyenne. Ces AG sont retrouvés dans les TCM présents dans le beurre mais aussi dans le lait de chèvre.

Peuvent également être cités l'huile de cœur de palmier (> 50%) et l'huile de noix de coco. Cette dernière est l'huile végétale la plus riche en TCM (> 60%) (**Tableau 1**). C'est une huile végétale extraite de la chair de la noix de coco retrouvée sous forme solide à température ambiante. Elle contient de nombreux AG saturés en C8, C10, C12 et C14 et constitue un fournisseur majeur de corps cétoniques. Elle ne contient en revanche aucun cholestérol, aucun oméga-3 et très peu d'oméga-6. Sa consommation doit être progressive en raison d'un risque d'événements indésirables potentiels tels que des nausées, vomissements, une alternance diarrhée/constipation et même des crampes. Une quantité optimale de 35 à 40 g/jour est recommandée chez un patient atteint de la MA, à répartir en une cuillerée trois fois par jour⁽⁵⁰²⁾.

Tableau 1 : Répartition des différents types d'AG de l'huile de noix de coco⁽⁵⁰³⁾.

AG	Pourcentage
<u>Saturés :</u>	86
- Acide octanoïque C8	7,5
- Acide caprique C10	6
- Acide laurique C12	45
- Acide myristique C14	17
- Acide palmitique C16	8
- Acide stéarique C18	2
<u>Monoinsaturés :</u>	5,8
- Acide oléique	5,8
<u>Polyinsaturés :</u>	1,8
- Acide linoléique	1,8

A défaut d'utiliser l'huile directement, la consommation de beurre de coco, obtenu en mélangeant la poudre de noix de coco à l'huile, mais aussi du lait de noix de coco, de la crème de coco ou de la farine de coco, est possible.

3.1.2 Lipides

Les AG totaux doivent idéalement représenter environ 30% des apports énergétiques journaliers chez l'adulte et le sujet âgé. Concernant les AG essentiels, les AJR sont de 2,5% pour l'AL, soit 7 g/jour, tandis qu'ils sont de 0,5% pour l'ALA, soit 1,4 g/jour⁽⁵⁰⁴⁾.

3.1.2.1 Oméga-3

Depuis 2010, l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) recommande un apport quotidien d'EPA + DHA de 500 mg pour un adulte, dont un apport de 250 mg/jour pour le DHA⁽⁵⁰⁵⁾. Dans la MA, les chercheurs évoquent une prise journalière de 1 g de DHA afin d'inverser le déclin cognitif.

Les principales sources d'oméga-3 à longue chaîne sont les fruits de mer et poissons, ainsi que les produits animaux autres que les produits laitiers (**Tableau 2**). Les fruits de mer et poissons sont les sources premières en EPA et DHA avec respectivement 72% et 65% de l'apport en ces AG. L'ALA est le précurseur du DHA, celui-ci peut être retrouvé dans les graines de lin, l'huile de colza, les arachides (noix), etc... mais l'efficacité de la conversion est faible, ce qui revient à dire qu'une consommation directe de l'AG est plutôt recommandée. A l'heure actuelle, l'ANSES n'a pas explicitement parlé d'un besoin minimal physiologique en EPA, bien qu'il soit possible d'en déduire qu'il en faut 500 – 250 = 250 mg au quotidien. Celui-ci est également présent dans les poissons gras et dans l'huile de poisson (hareng, maquereau, saumon, sardine).

Tableau 2 : Principales sources de DHA⁽⁵⁰⁶⁾.

Aliments	Quantité	Teneur en DHA (mg)
<i>Sources d'origine animale</i>		
Poissons gras (hareng, saumon, sardine, maquereau)	100 g	900-1 500
Poissons semi-gras (lieu, flétan, thon, bar, truite)	100 g	250-500
Poissons maigres (truite sauvage, huître, crabe, palourde, crevette, cabillaud)	100 g	100-200
Œuf	1	50
Volaille	100 g	20

3.1.2.2 Oméga-6

En raison du ratio oméga-6/oméga-3 fortement engagé en faveur des oméga-6 dans l'alimentation actuelle des pays industrialisés, l'apport d'oméga-6 serait à fortement réduire chez l'individu atteint de la MA afin de restaurer un équilibre avec les oméga-3. La restauration de cette homéostasie permettrait ainsi d'atténuer

l'inflammation caractéristique de la maladie. Il est estimé qu'un rapport oméga-6/oméga-3 inférieur à 3 semble être un bon compromis, sans être inférieur à 0,5 sous peine d'augmenter le risque hémorragique.

Parmi les oméga-6, l'ARA est le principal AG retrouvé dans l'alimentation. Ainsi, chez un patient atteint de la MA, il convient donc de réduire l'apport en ARA ou en son précurseur l'AL. Les principales sources d'AL sont des aliments d'origine végétale, notamment les huiles et graines oléagineuses (**Tableau 3**). Concernant l'ARA, ce sont la viande, les volailles et les œufs (**Tableau 4**).

Tableau 3 : Principales sources d'AL⁽⁵⁰⁷⁾.

Aliments	Quantité	Teneur en AL (mg)
<i>Sources d'origine végétale</i>		
Huile de pépin de raisin	100 g	65
Huile de noix	100 g	56,1
Huile de tournesol	100 g	54,4
Huile de maïs	100 g	54,1
Noix	100 g	36,4
Graine de pavot	100 g	29,4
Noix de pécan	100 g	22,1

Tableau 4 : Principales sources d'ARA⁽⁵⁰⁷⁾.

Aliments	Quantité	Teneur en ARA (mg)
<i>Sources d'origine animale</i>		
Huile de foie de morue	100 g	1 240 g
Cœur de poulet, cuit	100 g	800
Andouille	100 g	448
Pigeon, rôti	100 g	417
Oie, rôtie	100 g	399
Steak haché 20% de MG, cru	100 g	222
Thon, cru	100 g	215

Les apports alimentaires en ARA varient entre 50 et 300 mg/jour dans les régimes occidentaux, mais ces apports pourraient être sous-estimés. En effet, depuis quelques années maintenant, une partie de l'alimentation n'est plus préparée par le consommateur lui-même à partir de matières premières, elle provient de préparations collectives et/ou industrielles très riches en oméga-6 et notamment en ARA. Un apport de 200 à 1 000 mg/jour est estimé dans le régime occidental^(508,509). Quant à l'apport de l'AL, il est estimé entre 10 et 20 g/jour, ce qui représenterait 85% des apports en oméga-6^(508,510). Contribuer à réduire cet apport est une des mesures préventives pour prévenir le déclin cognitif lié à la MA.

3.1.3 Vitamines

3.1.3.1 Vitamine A

Une alimentation variée permet en général de couvrir les besoins en vitamine A. Auparavant, sa teneur était exprimée en unités internationales (UI) : 1 mg d'ER correspond à 3 300 UI de vitamine A. L'apport quotidien recommandé varie aujourd'hui entre 0,6 et 0,8 mg chez l'adulte et le sujet âgé (soit 2 600 UI à 3 300 UI)⁽⁵¹¹⁾.

Bien qu'aucune recommandation en rétinoïdes ne soit à l'heure actuelle énoncée par les instances de santé, étant donné des valeurs sériques inférieures aux sujets sains, un rééquilibrage de ces concentrations chez les patients atteints de la MA reste conseillé afin d'éviter la carence. Parmi les sources animales, le foie, l'anguille et le thon apportent les quantités journalières nécessaires (**Tableau 5**). Le lait, les produits laitiers (surtout le fromage) et les œufs sont également de bonnes sources de rétinol.

Tableau 5 : Principales sources de vitamine A^(507,512).

Aliments	Quantité	Rétinol (mg d'ER)
<i>D'origine animale</i>		
Huile de foie de morue	100 g	30
Foie d'oie, cru	100 g	20,40
Foie de veau, cru	100 g	13,80
Anguille, crue	100 g	1,28
Beurre à 80% de MG, demi-sel	100 g	0,69
Thon rouge, cru	100 g	0,65
Fromage à pâte molle	100 g	0,47
<i>D'origine végétale</i>		
Patate douce cuite	1 moyenne	1,10
Jus de carotte	125 mL	0,97
Carottes cuites	125 mL	0,77
Epinards cuits	125 mL	0,61

3.1.3.2 Vitamine B₁

Les besoins en thiamine ne sont pas constants, ils dépendent du métabolisme énergétique : si ce dernier augmente (effort physique intense, travail de force), les besoins peuvent en conséquence être augmentés. L'alimentation couvre en général tous les besoins : plus de la moitié de la thiamine est apportée *via* les produits d'origine animale et seulement un tiers par ceux d'origine végétale et les dérivés. Pour maintenir les réserves en thiamine et l'activité transcétolasique des globules rouges (GR), 0,5 mg pour 1 000 kcal de métabolisme énergétique sont nécessaires, soit un apport quotidien recommandé de 1,1 à 1,3 mg chez l'adulte et le sujet âgé⁽⁵¹¹⁾.

Dans la MA, l'objectif est d'atteindre un taux sérique en thiamine de 20 à 30 nmol/L⁽⁵¹³⁾. La thiamine est retrouvée dans l'ensemble des aliments d'origine animale, notamment quelques poissons (carrelet, anguille, sandre, saumon), le foie et la viande (de porc). Au niveau des végétaux, les céréales et légumineuses en sont également d'excellentes sources (**Tableau 6**).

Tableau 6 : Principales sources de vitamine B₁^(123,507).

Aliments	Quantité	Vitamine B₁ (mg)
<i>D'origine animale</i>		
Carrelet	150 g	0,50
Anguille	150 g	0,50
Sandre	250 g	0,50
Porc, cuit	75 g	0,43-1,05
Saumon, cuit	75 g	0,11-0,26
<i>D'origine végétale</i>		
Levure alimentaire	100 g	11,6
Son de riz	100 g	11
Spiruline	100 g	2,38
Graines de tournesol	100 g	1,98
Germe de blé	100 g	1,32
Noix du Brésil	100 g	0,87

3.1.3.3 Vitamine B₃

Les besoins estimés en niacine se situent entre 11 et 14 mg chez l'adulte et le sujet âgé⁽⁵⁰⁷⁾. Ces besoins sont variables en fonction des besoins énergétiques étant donné l'implication de la vitamine dans les divers métabolismes de l'organisme. De plus, l'apport réel en niacine est difficile à évaluer au vu de l'importance de l'apport en tryptophane. Ce dernier représente 0,6% des protéines dans le maïs, 1% dans les légumes ou le blé, 1,1% dans les produits d'origine animale, etc... En Allemagne, un apport journalier de 80 g de protéines comportant 1% de tryptophane permet de couvrir 13 mg d'équivalents niacine (EN), ce qui sous-entend que la consommation de produits d'origine animale couvre d'ores et déjà les besoins en niacine⁽¹²³⁾.

Les recommandations faites à l'heure actuelle pour les patients Alzheimer portent sur l'utilisation du NR. Les chercheurs conseillent de prendre 100 mg/jour de ce dérivé de la niacine sous la forme de compléments⁽⁵¹³⁾. En revanche, aucune recommandation n'a été faite concernant la niacine, bien que les études cliniques aient

montré des bénéfices dans le ralentissement du déclin cognitif lié à l'âge. Toutes les formes de niacine et ses dérivés (NAD et NADP) sont retrouvés dans l'alimentation, notamment dans la viande rouge (foies de veau, de bœuf et de porc), les volailles (poulet, dinde) et les poissons (maquereau, thon)⁽⁵¹⁴⁾ mais aussi dans les aliments d'origine végétale comme la levure de boulanger, les champignons, les arachides, les légumineuses (lentilles), les légumes secs (fèves), les graines germées (blé, pois secs), etc... (**Tableau 7**).

Tableau 7 : Principales sources de vitamine B₃^(507,515).

Aliments	Quantité	Vitamine B₃ (mg)
<i>D'origine animale</i>		
Thon blanc, cru	100 g	19,4
Foie de veau, cuit	100 g	18,8
Foie d'agneau, cuit	100 g	18,5
Foie de porc, cru	100 g	15,7
Jambon de dinde	100 g	8,86
Maquereau blanc	100 g	2,3
<i>D'origine végétale</i>		
Levure de boulanger	100 g	40,2
Son de riz	100 g	34
Pétales de maïs naturels	100 g	15
Champignons de Paris	100 g	5
Poire	1	3,8

3.1.3.4 Vitamine B₆

Les apports recommandés en vitamine B₆ sont liés à ceux des protides ; ils sont estimés entre 1,5 et 1,8 mg/jour chez l'adulte⁽⁵¹¹⁾. Les études épidémiologiques ont permis de constater que les réserves vitaminiques ont tendance à diminuer avec l'âge^(516,517) tandis que les besoins seraient quant à eux plus élevés^(516,518). En effet, chez les sujets de plus de 75 ans, les apports nutritionnels conseillés (ANC) sont estimés à 2,2 mg/jour.

Dans la MA, l'apport de phosphate de pyridoxal (PLP) conseillé est de 20 à 50 mg/jour dans le cas d'une homocystéinémie > 6 µmol/L et un taux de vitamine B₁₂ < 500 pg/mL⁽⁵¹³⁾. Cependant, la quantité de vitamine B₆ apportée par l'alimentation reste relativement faible au vu des recommandations faites par les chercheurs afin d'obtenir un effet dans la MA. Atteindre les ANC semble présenter un léger effet selon les études cliniques mais nécessite de plus longs et amples examens.

Les aliments d'origine animale présentent essentiellement les formes phosphates, tandis que ceux d'origine végétale sont particulièrement riches en pyridoxine. La viande, la volaille, le poisson, les abats (foie, rognons), la levure de bière et la banane en sont les principales sources (**Tableau 8**). En revanche, les valeurs nutritives des aliments en pyridoxine varient selon l'exposition à certains facteurs. La cuisson, par exemple, fait perdre 40% de la teneur de l'aliment en vitamine B₆. Dans le régime occidental, les pertes lors de la préparation de l'alimentation sont généralement de 20%⁽¹²³⁾.

Tableau 8 : Principales sources de vitamine B₆⁽⁵⁰⁷⁾.

Aliments	Quantité	Vitamine B ₆ (mg)
<i>D'origine animale</i>		
Foie de dinde, cru	100 g	1,04
Thon blanc, cru	100 g	0,95
Foie de poulet, cru	100 g	0,83
Rillettes de saumon	100 g	0,24
<i>D'origine végétale</i>		
Son de riz	100 g	4,07
Menthe, séchée	100 g	2,58
Piment de Cayenne	100 g	2,45
Paprika	100 g	2,14
Ail, cru	100 g	1,99
Pistache, grillée, salée	100 g	1,41

3.1.3.5 Vitamine B₉

Chez l'adulte, les institutions recommandent à l'heure actuelle un apport en folates de 300 µg/jour⁽⁵¹⁹⁾. Chez les sujets âgés, des apports plus conséquents sont nécessaires (400-800 µg/jour) car ceux-ci sont particulièrement exposés à une carence⁽⁵²⁰⁾. Ceci s'explique par un apport moindre, des perturbations métaboliques survenant lors du vieillissement, ainsi qu'une contribution des maladies, des médicaments et du mode de vie⁽⁵²¹⁻⁵²³⁾.

Dans la MA, l'apport de folate nécessaire est de 0,8 à 5 mg/jour dans le cas d'une homocystéinémie > 6 µmol/L et un taux de vitamine B₁₂ < 500 pg/mL. Si le patient est dépressif, un apport de 5 mg/jour de folates ou de 200 à 1 600 mg/jour de SAM est conseillé⁽⁵¹³⁾. L'alimentation, animale ou végétale, comprend toutes les formes de vitamine B₉ (**Tableau 9**). Malgré la présence d'un grand nombre de sources en folates, une partie importante (50%) de la teneur en folates des aliments est détruite lors de la cuisson. Ne résistant pas à la chaleur, la vitamine B₉ est facilement oxydée, ce qui entraîne des pertes lors d'une cuisson prolongée des aliments dans l'eau en ébullition, ou leur mise en conserve et congélation.

Tableau 9 : Principales sources de vitamine B₉^(507,524).

Aliments	Quantité	Vitamine B ₉ (µg)
<i>D'origine animale</i>		
Foie de poulet, cru	100 g	1 640
Foie de veau, cru	100 g	1 180
Foie de dinde, cuit	100 g	691
Jaune d'œuf	100 g	160
<i>D'origine végétale</i>		
Levure de boulanger	100 g	2 340
Farine de soja	100 g	573
Epinards	100 g	190
Asperges	4	90
Noix	30 g	60
Germes de soja	20 g	55

3.1.3.6 Vitamine B₁₂

Les besoins quotidiens de la population générale en vitamine B₁₂ ont été estimés à 2,4 µg chez les sujets adultes et à 3 µg chez les sujets âgés⁽⁵¹¹⁾. Dans les pays industrialisés, les apports sont deux à cinq fois plus abondants que dans les pays en voie de développement.

Dans la MA, l'apport conseillé de méthylcobalamine et d'adénylcobalamine est de 1 mg/jour dans le cas d'une homocystéinémie > 6 µmol/L. Comme la vitamine B₆, les apports alimentaires ne permettent pas de couvrir les recommandations faites par les chercheurs pour ralentir le déclin cognitif. Etant donné la discordance des résultats des essais cliniques et le fait que les patients atteints de la MA présentent de plus faibles taux plasmatiques en vitamine B₁₂, l'hypothèse émise serait d'atteindre des valeurs plasmatiques normales (200-1 000 pg/mL). Ne pouvant être synthétisée que par des micro-organismes, la vitamine B₁₂ est apportée par les protéines d'origine animale (**Tableau 10**). Parmi les sources végétales, les aliments fermentés comme la levure alimentaire et la bière, mais aussi certaines céréales (blé, avoine, orge) en présentent en très faibles quantités, qui ne peuvent généralement pas être absorbées par l'organisme.

Tableau 10 : Principales sources de vitamine B₁₂^(123,507).

Aliments	Quantité	Vitamine B ₁₂ (µg)
<i>D'origine animale</i>		
Foie de mouton	100 g	65
Œufs de saumon	100 g	48,6
Rognon de bœuf, cuit	100 g	26
Poulpe, cru	100 g	15
Hareng fumé	100 g	14,5
Cœur de bœuf, cuit	100 g	11,5
Lait entier	500 mL	3
Fromage	150 g	3
<i>D'origine végétale</i>		
Levure alimentaire	100 g	5

3.1.3.7 Vitamine C

Les AJR de la vitamine C sont aujourd'hui très controversés. Pour obtenir des concentrations plasmatiques (5-15 mg/L) et tissulaires optimales, un apport de 100 à 200 mg/jour chez l'adulte est conseillé. Selon l'ANSES, les recommandations tournent plutôt autour de 95 à 110 mg/jour chez l'adulte⁽⁵¹¹⁾. Chez le fumeur, en raison de la formation accrue de radicaux libres, ces quantités sont souvent insuffisantes, d'où un apport recommandé situé entre 135 et 155 mg⁽⁵⁰⁴⁾. Le même constat est fait chez le sujet âgé, notamment chez les patients hospitalisés (70-90%)⁽⁵²⁵⁾.

Dans la MA, l'apport de vitamine C conseillé est de 1 à 4 g/jour dans le cas d'une zincémie < 80 µg/dL ou d'un rapport Cu/Zn > 1/3. Plus globalement, un apport de 1 g/jour est suffisant lorsque les taux de vitamine C de l'organisme sont sub-optimaux⁽⁵¹³⁾. Comme certaines vitamines déjà citées, l'alimentation ne permet pas de couvrir la dose conseillée par les chercheurs. De plus, les données cliniques discordantes remettent en doute les doses conseillées mais permettent d'émettre l'hypothèse qu'éviter la carence semble être une approche préventive pour réduire le risque de MA.

Parmi les principales sources sont d'origine végétale et sont reprises dans le **(Tableau 11)**. Pour autant, l'acide ascorbique devient inactif après une exposition prolongée à l'oxygène ambiant. En général, plus l'aliment est acide, inactif et compact, moins il y a de pertes. Les produits stérilisés à longue durée ainsi que les aliments congelés présentent également de grandes pertes, tout comme les aliments utilisés lors de la cuisson (perte pouvant atteindre 50% de la teneur en vitamine C)⁽¹²³⁾. Sa biodisponibilité par voie orale est relativement faible, il est donc important de choisir la bonne forme de vitamine C.

Tableau 11 : Principales sources de vitamine C⁽⁵⁰⁷⁾.

Aliments	Quantité	Vitamine C (mg)
<i>D'origine animale</i>		
Ris de veau, cru	100 g	49,2
Foie de porc, cru	100 g	25,2
<i>D'origine végétale</i>		
Goyave, pulpe, crue	100 g	228
Poivron jaune, cru	100 g	184
Persil, frais	100 g	177
Citron, zeste, cru	100 g	129
Kiwi, cru	100 g	92,7
Fruits rouges, crus (fraises, framboises, groseilles, cassis)	100 g	77,5
Jus d'orange, pur jus	100 g	37

3.1.3.8 Vitamine D

Les AJR de la vitamine D ont fait l'objet de nombreuses modifications dans les pays européens ces derniers temps. Aujourd'hui, les besoins quotidiens en vitamine D s'élèvent à 13 µg/jour chez les adultes tandis que chez le sujet âgé de plus de 65 ans, ceux-ci s'élèvent à 20 µg/jour⁽⁵¹¹⁾. Un seuil suffisant en 25(OH)D dans le plasma a été fixé à hauteur de 20 µg/L mais celui-ci est rarement atteint par la population générale⁽⁵²⁶⁾ en raison de l'existence d'un faible nombre d'aliments riches en vitamine D et de leur faible consommation.

Dans la MA, les taux plasmatiques ciblés de 25(OH)D sont situés entre 50 et 80 µg/L⁽⁵¹³⁾. Comme l'organisme est capable de synthétiser sa propre vitamine D, les besoins sont équilibrés entre la production endogène (60 à 70%) et l'apport alimentaire (30 à 40%)⁽⁵²⁷⁾. Les principales sources sont les poissons (huile de foie de morue, poissons gras), les viandes (foie), les œufs et les produits laitiers (beurre, fromage) (Tableau 12).

Tableau 12 : Principales sources de vitamine D⁽⁵⁰⁷⁾.

Aliments	Quantité	Vitamine D (μg)
<i>D'origine animale</i>		
Huile de foie de morue	100 g	250
Foie de morue, cru	100 g	100
Œufs de cabillaud	100 g	27,2
Hareng fumé	100 g	22
Sardine	100 g	10-14
Arachide	100 g	10,3
Matière grasse végétale (type margarine) à 80% de matière grasse	100 g	10
Saumon fumé	100 g	5,45

3.1.3.9 Vitamine E

L'ANC de vitamine E est de l'ordre de 8 à 10 mg de TE (Tocophérol Equivalent), soit 12 UI à 15 UI chez l'adulte et le sujet âgé⁽⁵¹¹⁾. Les femmes semblent avoir des taux plasmatiques plus élevés que les hommes en α -tocophérol, probablement à cause des différences de taux de HDL entre les genres⁽⁵²⁸⁾. En France, l'apport médian est de 11 mg/jour⁽⁵²⁹⁾, mais plus de 30% des Français ne consomment pas plus de 8 mg/jour⁽⁵³⁰⁾. Chez le sujet âgé, les besoins peuvent aller jusqu'à 50 mg de TE. En effet, après 60 ans, les taux de vitamine E augmentent dans le plasma mais décroissent après l'âge de 80 ans⁽⁵³¹⁾.

Dans la MA, les taux plasmatiques ciblés de tocophérols et tocotriénols en mélange sont de 12 à 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Pour cela, un apport de 400 à 800 UI/jour est nécessaire⁽⁵¹³⁾. Les doses recommandées étant bien plus élevées que les doses pouvant être retrouvées dans l'alimentation, une supplémentation par des compléments semble indispensable. La forme γ -tocophérol est la plus représentée dans l'alimentation. Parmi les principales sources, les huiles végétales (huile de germe de blé, huile de palme, huile d'argan, huile d'argousier), les oléagineux (noix, amandes), les céréales complètes et les germes sont généralement cités (**Tableau**

13). Le thon, l'avocat, le persil et les asperges en contiennent également en modeste quantité.

Tableau 13 : Principales sources de vitamine E^(123,507).

Aliments	Quantité	Vitamine E (mg)
<i>D'origine animale</i>		
Rillettes de thon	100 g	7,09
Jaune d'œuf, cuit	100 g	5
Beurre concentré	100 g	2,8
<i>D'origine végétale</i>		
Huile de germe de blé	100 g	149
Huile de tournesol	100 g	58,3
Paprika	100 g	29,1
Amande, grillée, salée	100 g	23,9
Céréales complètes	100 g	2,4
Epinards, asperges, chou, pissenlits	100 g	2

3.1.4 Oligoéléments & Métaux

3.1.4.1 Se

Les ANC du Se dans la population générale sont de 50 à 60 µg/jour chez l'adulte et augmentent avec l'âge jusqu'à atteindre 80 µg/jour chez le sujet de plus de 75 ans⁽⁵¹¹⁾.

Dans la MA, l'organisme a besoin d'un apport adapté en Se qui pourrait être fixé à une dose journalière de 200 µg ou permettant d'atteindre une valeur sérique de 110 à 150 ng/mL⁽⁵¹³⁾. Cependant, des incohérences dans les preuves cliniques existent en raison de la teneur variable en Se selon le territoire. De plus, il n'existe pas à l'heure actuelle de donneur de Se approprié possédant une biodisponibilité élevée et une faible toxicité. Les résultats des études tendent à dire que la neurotoxicité des espèces inorganiques dépasse celle des composés organiques. Il est également peu probable que le régime alimentaire puisse influencer le Se dans les tissus cérébraux

étant donné que sa concentration est maintenue, même en cas de carence en Se alimentaire ; le cerveau étant le dernier organe à être épuisé en cas de déficit et le premier à se remplir lors d'un apport suffisant en Se⁽⁵³²⁾.

L'alimentation est un excellent fournisseur de Se, surtout les noix du Brésil, les rognons de porc et les poissons (**Tableau 14**). La teneur des aliments en Se va pour autant dépendre de certains facteurs, notamment du lieu de culture des aliments et de la transformation de ces derniers (cuisson, rôtissage). Par exemple, en Amérique du Nord, le sol est plutôt riche en Se (100 µg pour 100 g d'aliment) tandis que le sol de pays comme l'Allemagne, le Danemark ou la Finlande présente des teneurs plus faibles (2 µg pour 100 g)⁽¹²³⁾. L'homme consomme généralement du Se sous sa forme organique au stade II de l'état d'oxydation, celui-ci est en effet mieux absorbé que les formes inorganiques présentes dans l'eau.

Tableau 14 : Principales sources de Se dans l'alimentation⁽⁵⁰⁷⁾.

Aliments	Quantité	Se (µg)
<i>D'origine animale</i>		
Thon, au naturel	100 g	305
Rognon de porc, cru	100 g	188
Cabillaud, cru	100 g	136
Foie de canard, cru	100 g	124
Jaune d'œuf, cru	100 g	83,5
Sardine, crue	100 g	52,8
<i>D'origine végétale</i>		
Champignon, cèpe, cru	100 g	120
Noix du Brésil	100 g	103

3.1.4.2 Zn

Les besoins de l'organisme en Zn sont variables selon l'âge, le sexe et l'état de santé de l'individu. Les ANC du Zn dans la population générale sont de 10 à 12 mg/jour chez l'adulte et le sujet âgé⁽⁵¹¹⁾. Cependant, les apports ne sont atteints que pour 75 à 80% de la population adulte⁽¹²³⁾. Les enquêtes alimentaires indiquent que les

personnes âgées ont souvent une consommation de Zn insuffisante, y compris dans les pays développés⁽⁵³³⁾. Environ 30% d'entre elles présenteraient une carence en Zn. Plusieurs facteurs peuvent contribuer à cela, notamment le placement en institution, une consommation réduite d'aliments riches en Zn et une perturbation du métabolisme du Zn (diminution de l'absorption). Chez le sujet âgé sain, vivant à domicile, la fréquence des déficits est plutôt faible⁽⁵³⁴⁾. Dans le cas de placement en institution, un apport de 15 à 20 mg/jour pourrait être conseillé, sans dépasser la dose de 30 mg qui pourrait avoir des effets négatifs sur le métabolisme lipidique et perturber l'homéostasie Cu/Zn. Pour favoriser son absorption, le Zn doit être apporté à jeun plutôt que consommé avec d'autres aliments.

Dans la MA, le taux plasmatique recommandé en Zn est de 100 µg/dL et un rapport Cu/Zn d'environ 1. Remédier à la carence en Zn entraîne une amélioration cognitive. En revanche, les niveaux de Zn dans le cerveau sont très résistants à toute altération lors d'une manipulation alimentaire⁽⁵³⁵⁾. Ainsi, il est difficile d'interpréter les preuves récentes suggérant que le Zn alimentaire pourrait influencer sur la progression de la MA. Son apport peut se faire sous forme de picolinate de Zn (25-50 mg/jour), la forme la plus assimilable du Zn, afin d'augmenter ses taux plasmatiques mais celui-ci relève plus du complément alimentaire.

Les fruits de mer (huîtres), les poissons, le germe de blé et les viandes rouges (bœuf, veau) sont les principales sources de Zn (**Tableau 15**), et c'est la viande qui présente la meilleure teneur en Zn en raison de sa forte biodisponibilité. Les céréales complètes, légumineuses (lentilles, graines de soja) et légumes secs en sont de bonnes sources également.

Tableau 15 : Principales sources de Zn dans l'alimentation⁽⁵⁰⁷⁾.

Aliments	Quantité	Zn (mg)
<i>D'origine animale</i>		
Huître, crue	100 g	22,5
Crabe	100 g	11,9
Jarret de bœuf	100 g	11
Bœuf, à bourguignon ou pot-au-feu, cuit	100 g	9,7
Foie de porc, cuit	100 g	6,72
<i>D'origine végétale</i>		
Germe de blé	100 g	14
Graine de pavot	100 g	9,05
Levure alimentaire	100 g	8,4
Son de blé	100 g	7,49

3.1.4.3 Cu

Pour le Cu, les ANC sont de 1,5 à 2 mg/jour chez l'adulte et le sujet âgé⁽⁵¹¹⁾. En revanche, la biodisponibilité et la teneur des aliments en Cu sont variables.

Dans la MA, son taux plasmatique doit, comme le Zn, idéalement atteindre 100 µg/dL afin d'avoir un rapport Cu/Zn d'environ 1. Etant donné que les valeurs plasmatiques du Cu sont plus élevées chez le patient atteint de la MA, l'idéal serait de réduire ses taux afin d'avoir une amélioration cognitive chez l'individu.

Certaines sources alimentaires riches en Cu doivent être consommées avec modération. Parmi les aliments les plus riches, le foie (de veau, d'agneau et de génisse), le cacao, les crustacés, les fruits secs oléagineux et l'escargot sont cités (**Tableau 16**).

Tableau 16 : Principales sources de Cu dans l'alimentation⁽⁵⁰⁷⁾.

Aliments	Quantité	Cu (mg)
<i>D'origine animale</i>		
Foie de veau, cru	100 g	22
Foie d'agneau, cuit	100 g	8,45
Foie d'oie, cru	100 g	7,52
Escargot, cru	100 g	2,8
<i>D'origine végétale</i>		
Spiruline	100 g	6,1
Champignons	100 g	5,17
Cacao, non sucré, poudre soluble	100 g	3,9
Pain de mie, multicéréales	100 g	2,6
Noisette grillée/ Noix du Brésil	100 g	1,75

3.1.4.4 Al

Une dose hebdomadaire tolérable provisoire (DHTP) a été fixée en 2011 par le JECFA (*Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives*) à 2 mg/kg/semaine pour tous les composés d'Al présents dans les aliments, soit l'équivalent de 17 mg/jour pour un adulte⁽⁵³⁶⁾.

Dans la MA, aucune recommandation n'a été jusqu'alors précisée pour les patients. Compte tenu des recommandations faites dans la population générale et l'impact négatif de l'Al sur la cognition, une réduction de son exposition sous toutes ses formes semble être une recommandation à envisager chez l'individu malade. La population générale est essentiellement exposée à l'Al *via* les aliments et très faiblement par l'eau (< 5 %). Chez l'adulte, les principaux aliments exposant à l'Al sont les produits céréaliers (27%), les légumes (12%), les produits laitiers (9%) et le chocolat (5%)⁽⁵⁰⁷⁾ (**Tableau 17**).

Tableau 17 : Principales sources d'Al dans l'alimentation⁽⁵³⁷⁾.

Produits/aliments	Quantité	Al (mg)
<i>D'origine animale</i>		
Crustacés et mollusques	100 g	1,71
<i>D'origine végétale</i>		
Thé	100 g	52,1
Champignons, épinards, radis, bettes, laitue	100 g	0,5-1
Riz	100 g	0,8
Fruits secs, oléagineux	100 g	0,41
Chocolat	100 g	0,37

3.1.5 Autres composés

3.1.5.1 Polyphénols

L'apport en polyphénols des aliments va varier selon plusieurs critères : la maturation, les conditions de stockage et la qualité du sol cultivé. De même, la consommation de produits issus de l'agriculture biologique pourrait également être bénéfique. Par ailleurs, il est conseillé de consommer l'aliment brut et entier pour accroître son apport en polyphénols en raison de la présence de nombreux polyphénols dans la peau des fruits et légumes. Cependant, la métabolisation des polyphénols est différente selon les individus, elle dépend de nombreux facteurs tels que la perméabilité intestinale du sujet.

3.1.5.1.1 Resvératrol

Le resvératrol est contenu dans de nombreux fruits et plantes médicinales chinois et japonais. Par exemple, la racine de la renouée du Japon est une partie de plante très riche en resvératrol. Toutefois, la réputation de ce dernier vient de sa présence concentrée dans la peau de raisin. Globalement, c'est le polyphénol du vin rouge le plus étudié et qui peut aussi être retrouvé dans les cacahuètes, le cacao et les myrtilles.

L'apport recommandé pour prévenir la MA est de 100 mg/jour de resvératrol⁽⁵¹³⁾. Or, cette dose relève du domaine pharmacologique et n'est pas retrouvée dans l'alimentation. Elle ne peut être apportée que par complément alimentaire. En pratique, une consommation de 3 à 4 verres de vin/jour (ou 250 à 500 mL/jour) permettrait de réduire de quatre fois l'incidence de démence de MA par rapport aux personnes ne buvant pas ou peu⁽⁵³⁸⁾. En revanche, malgré une association globalement positive de la consommation de vin rouge avec une meilleure santé cognitive, la question de savoir si les gens devraient commencer à boire ou augmenter leur consommation de vin pour éviter la démence reste controversée. De plus, la biodisponibilité par voie orale est extrêmement faible : < 1 %. C'est la raison pour laquelle il existe une hypothèse selon laquelle les effets observés seraient dus non pas au resvératrol mais à ses métabolites.

3.1.5.1.2 Curcumine

Elle possède un dossier de sécurité établi de longue date. Selon les rapports du JECFA et de l'EFSA (*European Food Safety Authority*), la valeur de la dose journalière admissible est de 0 à 3 mg/kg de poids corporel⁽⁵³⁹⁾. La curcumine est disponible sous plusieurs formes incluant les gélules, les comprimés, les pommades, les boissons énergisantes, les savons et les cosmétiques. Les curcuminoïdes ont été approuvés par la FDA (*Food and Drug Administration*) et de bons profils de tolérance ont été démontrés par des essais cliniques pour des doses allant de 4 000 à 8 000 mg/jour⁽⁵⁴⁰⁾ voire des doses allant jusqu'à 12 000 mg/jour. Cependant, à fortes doses, peuvent survenir des diarrhées, des maux de tête, des éruptions cutanées et des selles jaunes.

Dans la MA, l'apport recommandé pour la curcumine est de 1 g en deux prises par jour, à prendre à jeun ou accompagné de bonnes graisses pour favoriser son absorption par l'organisme. Le problème de la curcumine est sa très faible biodisponibilité : elle est rapidement éliminée. Pour favoriser son absorption, outre l'administration à jeun ou avec des graisses, l'ajout de pipérine (un actif extrait du poivre noir) ou l'utilisation de nanoparticules sont aujourd'hui des techniques utilisées pour augmenter son absorption⁽⁵⁴¹⁾.

3.1.5.1.3 Catéchines

Les catéchines sont essentiellement présentes dans le thé vert et le thé blanc mais aussi dans le chocolat, le café, le vin, etc...Il existe de grands écarts de concentration en polyphénols selon le type de thé. Le niveau de polyphénols peut en effet varier de 10,6 à 31,8% selon le rapport Hilal⁽⁵⁴²⁾. En moyenne, le thé vert et le thé blanc contiennent environ 60 à 70 mg de catéchines pour 100 mL, alors que le thé noir en contient quatre fois moins. A noter que le thé en sachet renferme moins de catéchines que le thé de qualité. Parmi les thés les plus riches en catéchines peuvent être cités les thés en provenance de Darjeeling et des Hautes Terres du Sri Lanka (Dickwella, Loirorn).

La principale catéchine est l'EGCG, elle représente 48 à 55% des catéchines totales. Une consommation de plus de deux tasses/jour de thé vert est conseillée pour réduire le risque de troubles cognitifs, soit un apport quotidien estimé à plus de 65 mg/jour d'EGCG. En revanche, une consommation de thé vert supérieure à cinq tasses/jour peut provoquer des effets indésirables tels que mal de tête, nervosité, diarrhées, irritabilité, tremblements, etc... Lors d'un apport sous forme de compléments alimentaires, la limite de consommation de l'EGCG est fixée à 800 mg/jour.

3.1.5.2 Caféine

La dose typique de caféine administrée par boisson est de l'ordre de 70 à 100 mg. Bien qu'il n'y ait pas de recommandation journalière spécifique pour la caféine, des doses allant jusqu'à 400 mg/jour sont considérées comme sûres⁽⁵⁴³⁾.

Dans la MA, les chercheurs estiment qu'une consommation de 2 à 3 tasses de café/jour aurait un effet neuroprotecteur pour retarder le déclin cognitif lié à l'âge⁽⁵⁰¹⁾, soit un apport d'environ 200 à 300 mg de caféine. Parmi les sources alimentaires riches en caféine, le café est premièrement cité, mais aussi le thé, la poudre de cacao et le chocolat (**Tableau 18**).

Tableau 18 : Principales sources de caféine dans l'alimentation⁽⁵⁴⁴⁾.

Produits/aliments	Quantité	Caféine (mg)
<i>D'origine végétale</i>		
Thé, en poudre, non sucré, sec	100 g	3 680
Café, poudre sèche instantanée	100 g	3 142
Café, concentré liquide	100 g	628
Poudre de cacao, non reconstituée	100 g	230
Café, expresso	100 g	212
Chocolat, doux ou foncé	100 g	66

L'amélioration de la santé cognitive exige de nombreux changements dans le comportement alimentaire afin de prévenir et/ou ralentir le développement du déclin cognitif. Malheureusement, toutes les études menées se concentrent en règle générale sur l'utilisation d'un seul actif pour une pathologie donnée (par exemple, la caféine du café). Or, dans l'alimentation et la nature, ces composés sont mélangés à d'autres éléments. Il est fort probable que des interactions aient lieu. Conjugés ensemble, leur action pourrait être totalement différente du composé utilisé seul. Elle pourrait être bénéfique ou, en revanche, être moindre en raison des interactions négatives. C'est la raison pour laquelle des études observationnelles permettraient à l'avenir de mieux connaître l'impact que présentent la caféine et les polyphénols sur la MA.

Conclusion

De nombreuses pistes alimentaires sont aujourd'hui envisagées afin d'agir dans la prise en charge de la MA. Les lipides constituent un élément central bien documenté permettant dans un premier temps de répondre aux besoins que le patient malade présente. L'apport d'oméga-3, notamment de DHA, est essentiel pour une bonne plasticité neuronale mais n'est pas suffisant, il doit être conjugué à une réduction d'apport en oméga-6, et plus particulièrement en ARA, afin d'obtenir un rapport pratiquement équivalent entre les deux. Si les glucides ne constituent plus une source d'énergie idéale pour le cerveau des patients, les corps cétoniques peuvent se constituer substitut pour fournir le carburant nécessaire à son bon fonctionnement. Si la diète cétogène est un bon exemple de régime à envisager de mettre en place chez un sujet malade, d'autres variantes ont vu le jour afin d'observer une meilleure observance telles que le régime Atkins modifié ou le régime à indice glycémique bas. Dans la micronutrition, les données sont plus contradictoires. Certaines vitamines et certains oligoéléments ont présenté un véritable intérêt à l'instar de l'acide folique, de la vitamine D, du Se et de la curcumine. Quelques-uns ont montré des résultats encourageants tels que la niacine, la vitamine B₆, la vitamine C, la vitamine E, le Zn, le resvératrol, l'EGCG et la caféine. Tandis que d'autres n'ont pas (encore ?) montré d'efficacité probante comme la vitamine A, la thiamine et la vitamine B₁₂. Enfin, certains nutriments arborent des effets négatifs pouvant altérer les fonctions cognitives, c'est le cas de l'ARA cité précédemment, mais aussi du Cu et de l'Al. Cette liste n'est pas exhaustive, elle mériterait très bien de se pencher également sur le rôle neuroprotecteur de la vitamine B₂ (ou riboflavine), sur le Fe, le manganèse (Mn), les caroténoïdes (lutéine, lycopène), etc... Davantage d'études sont cependant nécessaires afin de déterminer si les nutriments détaillés ici permettent de mettre en place une politique de prévention alimentaire en fonction de leur biodisponibilité, de leur efficacité et des doses nécessaires, et si ceux évoqués démontrent un intérêt intéressant dans la MA.

Cependant, un point capital est à préciser avant d'en terminer. En effet, si l'alimentation joue un rôle prépondérant dans notre vie quotidienne et que celle-ci permet d'éviter certains troubles ou certaines maladies, une difficulté de taille se dresse. Pour parvenir à changer notre alimentation de manière durable, il faut d'abord

changer nos pensées en même temps que notre environnement. Si nos croyances sur nous-mêmes et notre monde n'évoluent pas, il y a peu de chance d'obtenir les résultats escomptés. Dans la MA, la difficulté est plus complexe puisque l'alimentation et la manière de manger se transforment au fur et à mesure de l'avancée de la maladie. Le patient perd peu à peu ses capacités de base telles que l'apprentissage, la réflexion, la notion du temps, ... jusqu'à son aptitude à manger. Instaurer un tel changement chez un individu déjà sévèrement atteint n'a donc que peu d'intérêt. La prévention ne devrait pas non plus se faire au début de la maladie avec les premiers symptômes mais bien avant, y compris pendant la phase asymptomatique de la maladie. Elle devrait commencer... maintenant.

Bibliographie

1. Pernecky et al. (2018) Définition et chiffres de la maladie d'Alzheimer. *Fondation pour la Recherche sur Alzheimer*.
2. Hebert LE, Weuve J, Scherr PA, et al. (2013) Alzheimer disease in the United States (2010–2050) estimated using the 2010 census. *Neurology* **80**, 1778–1783.
3. OMS (2019) La démence. *Organisation Mondiale de la Santé*.
4. Ankri J (2009) Prévalence, incidence et facteurs de risque de la maladie d'Alzheimer. *Gerontologie et société* **32 / n° 128-129**, 129–141.
5. WORLD HEALTH ORGANIZATION: REGIONAL OFFICE FOR EUROPE (2019) *EUROPEAN HEALTH REPORT 2018: more than numbers, evidence for all*. S.I.: WHO REGIONAL OFFICE FOR E.
6. Prince et al. (2015) World Alzheimer Report, The Global Impact of Dementia: An analysis of prevalence, incidence, cost and trends. 87.
7. Perneczky RG (editor) (2018) *Biomarkers for Alzheimer's Disease Drug Development*. Humana Press.
8. Langa KM, Larson EB, Karlawish JH, et al. (2008) Trends in the Prevalence and Mortality of Cognitive Impairment in the United States: Is There Evidence of a Compression of Cognitive Morbidity? *Alzheimers Dement* **4**, 134–144.
9. Bérard A, Gervès C & Aquino J-P (2015) Combien coûte la maladie d'Alzheimer ? 98.
10. Picard C, Pasquier F, Martinaud O, et al. (2011) Early onset dementia: characteristics in a large cohort from academic memory clinics. *Alzheimer Dis Assoc Disord* **25**, 203–205.
11. Gao S, Hendrie HC, Hall KS, et al. (1998) The Relationships Between Age, Sex, and the Incidence of Dementia and Alzheimer Disease: A Meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* **55**, 809–815.
12. Insee (2019) L'espérance de vie progresse moins vite. *Centre d'observation de la société*.
13. Morris JC, Schindler SE, McCue LM, et al. (2019) Assessment of Racial Disparities in Biomarkers for Alzheimer Disease. *JAMA Neurol* **76**, 264–273.
14. Lee J, Mayeux R, Mayo D, et al. (2004) Fine mapping of 10q and 18q for familial Alzheimer's disease in Caribbean Hispanics. *Mol Psychiatry* **9**, 1042–1051.
15. France Alzheimer (2019) La maladie d'Alzheimer en chiffres. *France Alzheimer*.
16. Ankri J (2006) *Épidémiologie des démences et de la maladie d'Alzheimer*. 3. Paris: .
17. Mader (2009) Le système nerveux. *Le système nerveux*.
18. Micheau J & Marighetto A (2011) Acetylcholine and memory: a long, complex and chaotic but still living relationship. *Behav. Brain Res.* **221**, 424–429.

19. Davies P & Maloney AJF (1976) SELECTIVE LOSS OF CENTRAL CHOLINERGIC NEURONS IN ALZHEIMER'S DISEASE. *The Lancet* **308**, 1403.
20. Fonnum F (1984) Glutamate: A Neurotransmitter in Mammalian Brain. *Journal of Neurochemistry* **42**, 1–11.
21. Inserm (2019) Mémoire - Une affaire de plasticité synaptique. *Inserm - La science pour la santé*.
22. Le Point (2019) Comment se souvient-on ? In *Le guide de la mémoire*. Sebdo.
23. Cipriani G, Dolciotti C, Picchi L, et al. (2011) Alzheimer and his disease: a brief history. *Neurol Sci* **32**, 275–279.
24. Laporte J, Duval E, Guérout E, et al. (2018) Les causes et le développement de la maladie. *Alzheimer : on vous dit tout*.
25. Sipe JD & Cohen AS (2000) Review: history of the amyloid fibril. *J. Struct. Biol.* **130**, 88–98.
26. Duyckaerts C, Colle M-A, Delatour, et al. (1999) Maladie d'Alzheimer : les lésions et leur progression. 11.
27. Joachim CL, Morris JH & Selkoe DJ (1988) Clinically diagnosed Alzheimer's disease: autopsy results in 150 cases. *Ann. Neurol.* **24**, 50–56.
28. Zhou Z, Chan CH, Ma Q, et al. (2011) The roles of amyloid precursor protein (APP) in neurogenesis: Implications to pathogenesis and therapy of Alzheimer disease. *Cell Adh Migr* **5**, 280–292.
29. Delatour B, Pardossi R, Antipolis S, et al. (2018) Physiopathologie. *Fondation Alzheimer*.
30. Bredesen D (2018) *La fin d'Alzheimer*. Thierry Souccar.
31. Mattson MP (1997) Cellular actions of beta-amyloid precursor protein and its soluble and fibrillogenic derivatives. *Physiol. Rev.* **77**, 1081–1132.
32. Nunan J & Small DH (2002) Proteolytic processing of the amyloid-beta protein precursor of Alzheimer's disease. *Essays Biochem.* **38**, 37–49.
33. Checler F & Buée L (2009) Données fondamentales sur les pathologies amyloïde et Tau dans la maladie d'Alzheimer : quelles perspectives thérapeutiques ? .
34. Carson JA & Turner AJ (2002) Beta-amyloid catabolism: roles for neprilysin (NEP) and other metalloproteinases? *J. Neurochem.* **81**, 1–8.
35. National Institute on Aging (2017) National Institute on Aging. *National Institute on Aging*.
36. Arriagada PV, Growdon JH, Hedley-Whyte ET, et al. (1992) Neurofibrillary tangles but not senile plaques parallel duration and severity of Alzheimer's disease. *Neurology* **42**, 631–639.
37. Heneka MT, Carson MJ, El Khoury J, et al. (2015) Neuroinflammation in Alzheimer's Disease. *Lancet Neurol* **14**, 388–405.

38. Khachaturian ZS (2011) Revised criteria for diagnosis of Alzheimer's disease: National Institute on Aging-Alzheimer's Association diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* **7**, 253–256.
39. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, et al. (2011) The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* **7**, 270–279.
40. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, et al. (1999) Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch. Neurol.* **56**, 303–308.
41. Société Française de Gériatrie et Gérontologie (2012) Les troubles du comportement alimentaire et le risque de dénutrition dans la maladie d'Alzheimer ou apparentée. .
42. MobiQual Nutrition / Dénutrition de la personne âgée. *MobiQual*.
http://www.mobiqua.org/nutrition/SOURCES/ETBS-OUTILS-EVALUATION/COMPORTEMENT_ALIMENTAIRE/6.ECHELLE_BLANFORD.pdf.
43. Glampedakis et al. (2016) Prise en charge de la pneumonie au stade avancé d'une démence. *Revue Médicale Suisse* **12**, 1907–1911.
44. Holland AJ & Oliver C (1995) Down's syndrome and the links with Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **59**, 111–114.
45. Ogura C, Nakamoto H, Uema T, et al. (1995) Prevalence of senile dementia in Okinawa, Japan. COSEPO Group. Study Group of Epidemiology for Psychiatry in Okinawa. *Int J Epidemiol* **24**, 373–380.
46. Willcox DC, Scapagnini G & Willcox BJ (2014) Healthy aging diets other than the Mediterranean: A Focus on the Okinawan Diet. *Mech Ageing Dev* **136–137**, 148–162.
47. Willcox BJ, Willcox C & Suzuki M (2005) *The Okinawa Diet Plan*. Three Rivers Press.
48. GALLEZ C (2005) Rapport sur la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées. *Assemblée Nationale*.
49. Massoud F & Robillard A (2013) Les causes et les facteurs de risque. In *La maladie d'Alzheimer*, pp. 98–99. Annika Parance.
50. Paganini-Hill A & Henderson VW (1994) Estrogen Deficiency and Risk of Alzheimer's Disease in Women. *Am J Epidemiol* **140**, 256–261.
51. Tang MX, Jacobs D, Stern Y, et al. (1996) Effect of oestrogen during menopause on risk and age at onset of Alzheimer's disease. *Lancet* **348**, 429–432.
52. Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel D, et al. (1993) Association of apolipoprotein E allele $\epsilon 4$ with late-onset familial and sporadic Alzheimer's disease. *7*.
53. Gosselet F (2012) Apolipoprotéine E et intégrité de la barrière hémato-encéphalique. *Med Sci (Paris)* **28**, 920–923.

54. Conejero-Goldberg C, Gomar JJ, Bobes-Bascaran T, et al. (2014) APOE2 enhances neuroprotection against Alzheimer's disease through multiple molecular mechanisms. *Mol. Psychiatry* **19**, 1243–1250.
55. Oskarsson ME, Paulsson JF, Schultz SW, et al. (2015) In vivo seeding and cross-seeding of localized amyloidosis: a molecular link between type 2 diabetes and Alzheimer disease. *Am. J. Pathol.* **185**, 834–846.
56. Société Alzheimer du Canada (2010) Raz-de-marée: impact de l'Alzheimer et des maladies apparentées au Canada. .
57. Bourassa K & Sbarra DA (2017) Body mass and cognitive decline are indirectly associated via inflammation among aging adults. *Brain, Behavior, and Immunity* **60**, 63–70.
58. Becker E, Rios CLO, Lahmann C, et al. (2018) Anxiety as a risk factor of Alzheimer's disease and vascular dementia. *The British Journal of Psychiatry* **213**, 654–660.
59. Lombardo S, Catteau J, Besson M, et al. (2016) A role for $\beta 2^*$ nicotinic receptors in a model of local amyloid pathology induced in dentate gyrus. *Neurobiology of Aging* **46**, 221–234.
60. Noble EE, Hsu TM & Kanoski SE (2017) Gut to Brain Dysbiosis: Mechanisms Linking Western Diet Consumption, the Microbiome, and Cognitive Impairment. *Front Behav Neurosci* **11**.
61. Reed LJ, Lasserson D, Marsden P, et al. (2003) FDG-PET findings in the Wernicke-Korsakoff syndrome. *Cortex* **39**, 1027–1045.
62. Boullier A (2011) Métabolisme des lipides. .
63. Van der Auwera I, Wera S, Van Leuven F, et al. (2005) A ketogenic diet reduces amyloid beta 40 and 42 in a mouse model of Alzheimer's disease. *Nutr Metab (Lond)* **2**, 28.
64. Kashiwaya Y, Bergman C, Lee J-H, et al. (2013) A ketone ester diet exhibits anxiolytic and cognition-sparing properties, and lessens amyloid and tau pathologies in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* **34**, 1530–1539.
65. Achanta LB & Rae CD (2017) β -Hydroxybutyrate in the Brain: One Molecule, Multiple Mechanisms. *Neurochem. Res.* **42**, 35–49.
66. Yang Y & Sauve AA (2016) NAD⁺ metabolism: Bioenergetics, signaling and manipulation for therapy. *Biochim Biophys Acta* **1864**, 1787–1800.
67. Elamin M, Ruskin DN, Masino SA, et al. (2017) Ketone-Based Metabolic Therapy: Is Increased NAD⁺ a Primary Mechanism? *Front Mol Neurosci* **10**.
68. Ziegler DR, Ribeiro LC, Hagenn M, et al. (2003) Ketogenic diet increases glutathione peroxidase activity in rat hippocampus. *Neurochem. Res.* **28**, 1793–1797.
69. Zandi-Nejad K, Takakura A, Jurewicz M, et al. (2013) The role of HCA2 (GPR109A) in regulating macrophage function. *FASEB J* **27**, 4366–4374.
70. Youm Y-H, Nguyen KY, Grant RW, et al. (2015) Ketone body β -hydroxybutyrate blocks the NLRP3 inflammasome-mediated inflammatory disease. *Nat Med* **21**, 263–269.

71. Reger MA, Henderson ST, Hale C, et al. (2004) Effects of beta-hydroxybutyrate on cognition in memory-impaired adults. *Neurobiol. Aging* **25**, 311–314.
72. Henderson ST, Vogel JL, Barr LJ, et al. (2009) Study of the ketogenic agent AC-1202 in mild to moderate Alzheimer’s disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Nutr Metab (Lond)* **6**, 31.
73. Ota M, Matsuo J, Ishida I, et al. (2019) Effects of a medium-chain triglyceride-based ketogenic formula on cognitive function in patients with mild-to-moderate Alzheimer’s disease. *Neurosci. Lett.* **690**, 232–236.
74. Forsythe CE, Phinney SD, Fernandez ML, et al. (2008) Comparison of low fat and low carbohydrate diets on circulating fatty acid composition and markers of inflammation. *Lipids* **43**, 65–77.
75. Bouquelet S (2016) La matière grasse alimentaire - Acides gras insaturés. http://biochim-agro.univ-lille1.fr/lipides/co/Cours_A_1_b.html.
76. Bowman GL, Silbert LC, Howieson D, et al. (2012) Nutrient biomarker patterns, cognitive function, and MRI measures of brain aging. *Neurology* **78**, 241–249.
77. Creegan R, Hunt W, McManus A, et al. (2015) Diet, nutrients and metabolism: cogs in the wheel driving Alzheimer’s disease pathology? *Br. J. Nutr.* **113**, 1499–1517.
78. Cuvelier M-E & Maillard M-N (2012) Stabilité des huiles alimentaires au cours de leur stockage. *OCL* **19**, 125–132.
79. Hooijmans C, Pasker- de Jong PCM, de Vries R, et al. (2012) The Effects of Long-Term Omega-3 Fatty Acid Supplementation on Cognition and Alzheimer’s Pathology in Animal Models of Alzheimer’s Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Alzheimer’s disease : JAD* **28**, 191–209.
80. Calon F, Lim GP, Morihara T, et al. (2005) Dietary n-3 polyunsaturated fatty acid depletion activates caspases and decreases NMDA receptors in the brain of a transgenic mouse model of Alzheimer’s disease. *Eur. J. Neurosci.* **22**, 617–626.
81. Puskás LG, Kitajka K, Nyakas C, et al. (2003) Short-term administration of omega 3 fatty acids from fish oil results in increased transthyretin transcription in old rat hippocampus. *Proc Natl Acad Sci U S A* **100**, 1580–1585.
82. Lim GP, Calon F, Morihara T, et al. (2005) A diet enriched with the omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid reduces amyloid burden in an aged Alzheimer mouse model. *J. Neurosci.* **25**, 3032–3040.
83. Green KN, Martinez-Coria H, Khashwji H, et al. (2007) Dietary docosahexaenoic acid and docosapentaenoic acid ameliorate amyloid-beta and tau pathology via a mechanism involving presenilin 1 levels. *J. Neurosci.* **27**, 4385–4395.
84. Yamanaka M, Ishikawa T, Griep A, et al. (2012) PPAR γ /RXR α -Induced and CD36-Mediated Microglial Amyloid- β Phagocytosis Results in Cognitive Improvement in Amyloid Precursor Protein/Presenilin 1 Mice. *J Neurosci* **32**, 17321–17331.

85. Heras-Sandoval D, Pedraza-Chaverri J & Pérez-Rojas JM (2016) Role of docosahexaenoic acid in the modulation of glial cells in Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation* **13**, 61.
86. Green P, Glzman S, Weiner L, et al. (2001) Enhanced free radical scavenging and decreased lipid peroxidation in the rat fetal brain after treatment with ethyl docosahexaenoate. *Biochim. Biophys. Acta* **1532**, 203–212.
87. Hossain MS, Hashimoto M, Gamoh S, et al. (1999) Antioxidative effects of docosahexaenoic acid in the cerebrum versus cerebellum and brainstem of aged hypercholesterolemic rats. *J. Neurochem.* **72**, 1133–1138.
88. Hashimoto M, Hossain S, Shimada T, et al. (2002) Docosahexaenoic acid provides protection from impairment of learning ability in Alzheimer's disease model rats. *J. Neurochem.* **81**, 1084–1091.
89. Murray CA, Clements MP & Lynch MA (1999) Interleukin-1 induces lipid peroxidation and membrane changes in rat hippocampus: An age-related study. *Gerontology* **45**, 136–142.
90. Pott Godoy MC, Tarelli R, Ferrari CC, et al. (2008) Central and systemic IL-1 exacerbates neurodegeneration and motor symptoms in a model of Parkinson's disease. *Brain* **131**, 1880–1894.
91. Martin DSD, Lonergan PE, Boland B, et al. (2002) Apoptotic changes in the aged brain are triggered by interleukin-1beta-induced activation of p38 and reversed by treatment with eicosapentaenoic acid. *J. Biol. Chem.* **277**, 34239–34246.
92. Małek R, Borowicz KK, Jargiełło M, et al. (2007) Role of nuclear factor kappaB in the central nervous system. *Pharmacol Rep* **59**, 25–33.
93. Pan H-C, Kao T-K, Ou Y-C, et al. (2009) Protective effect of docosahexaenoic acid against brain injury in ischemic rats. *J. Nutr. Biochem.* **20**, 715–725.
94. Conquer JA, Tierney MC, Zecevic J, et al. (2000) Fatty acid analysis of blood plasma of patients with Alzheimer's disease, other types of dementia, and cognitive impairment. *Lipids* **35**, 1305–1312.
95. Farooqui AA & Horrocks LA (2001) Plasmalogens, phospholipase A2, and docosahexaenoic acid turnover in brain tissue. *J. Mol. Neurosci.* **16**, 263–272; discussion 279-284.
96. Yehuda S, Rabinovitz S, Carasso RL, et al. (1996) Essential fatty acids preparation (SR-3) improves Alzheimer's patients quality of life. *Int. J. Neurosci.* **87**, 141–149.
97. Morris MC, Evans DA, Bienias JL, et al. (2003) Consumption of fish and n-3 fatty acids and risk of incident Alzheimer disease. *Arch. Neurol.* **60**, 940–946.
98. Heude B, Ducimetière P, Berr C, et al. (2003) Cognitive decline and fatty acid composition of erythrocyte membranes--The EVA Study. *Am. J. Clin. Nutr.* **77**, 803–808.
99. Silva CS, Eira J, Ribeiro CA, et al. (2017) Transthyretin neuroprotection in Alzheimer's disease is dependent on proteolysis. *Neurobiol. Aging* **59**, 10–14.

100. Faxén-Irving G, Freund-Levi Y, Eriksdotter-Jönhagen M, et al. (2013) Effects on Transthyretin in Plasma and Cerebrospinal Fluid by DHA-Rich n – 3 Fatty Acid Supplementation in Patients with Alzheimer’s Disease: The OmegAD Study. *Journal of Alzheimer’s Disease* **36**, 1–6.
101. Fam SS, Murphey LJ, Terry ES, et al. (2002) Formation of highly reactive A-ring and J-ring isoprostane-like compounds (A4/J4-neuroprostanes) in vivo from docosahexaenoic acid. *J. Biol. Chem.* **277**, 36076–36084.
102. Reich EE, Markesbery WR, Roberts LJ, et al. (2001) Brain regional quantification of F-ring and D-/E-ring isoprostanes and neuroprostanes in Alzheimer’s disease. *Am. J. Pathol.* **158**, 293–297.
103. Youssef JA, Birnbaum LS, Swift LL, et al. (2003) Age-independent, gray matter-localized, brain-enhanced oxidative stress in male fischer 344 rats: brain levels of F(2)-isoprostanes and F(4)-neuroprostanes. *Free Radic. Biol. Med.* **34**, 1631–1635.
104. ChemSrc (2019) Arachidonic acid. *ChemSrc*. https://www.chemsrc.com/en/cas/506-32-1_830327.html.
105. Stephenson DT, Lemere CA, Selkoe DJ, et al. (1996) Cytosolic phospholipase A2 (cPLA2) immunoreactivity is elevated in Alzheimer’s disease brain. *Neurobiol. Dis.* **3**, 51–63.
106. Mohri I, Kadoyama K, Kanekiyo T, et al. (2007) Hematopoietic prostaglandin D synthase and DP1 receptor are selectively upregulated in microglia and astrocytes within senile plaques from human patients and in a mouse model of Alzheimer disease. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* **66**, 469–480.
107. Kochs G, Hummel R, Meyer D, et al. (1993) Activation and substrate specificity of the human protein kinase C alpha and zeta isoenzymes. *Eur. J. Biochem.* **216**, 597–606.
108. Mukai H (2003) The structure and function of PKN, a protein kinase having a catalytic domain homologous to that of PKC. *J. Biochem.* **133**, 17–27.
109. Joshi YB, Giannopoulos PF, Chu J, et al. (2014) Absence of ALOX5 gene prevents stress-induced memory deficits, synaptic dysfunction and tauopathy in a mouse model of Alzheimer’s disease. *Hum. Mol. Genet.* **23**, 6894–6902.
110. Igarashi M, Ma K, Gao F, et al. (2011) Disturbed choline plasmalogen and phospholipid fatty acid concentrations in Alzheimer disease prefrontal cortex. *J Alzheimers Dis* **24**, 507–517.
111. Esposito G, Giovacchini G, Liow J-S, et al. (2008) Imaging Neuroinflammation in Alzheimer Disease with Radiolabeled Arachidonic Acid and PET. *J Nucl Med* **49**, 1414–1421.
112. Rees D, Miles EA, Banerjee T, et al. (2006) Dose-related effects of eicosapentaenoic acid on innate immune function in healthy humans: a comparison of young and older men. *Am. J. Clin. Nutr.* **83**, 331–342.
113. Bird J, Calder P & Eggersdorfer M (2018) The Role of n-3 Long Chain Polyunsaturated Fatty Acids in Cardiovascular Disease Prevention, and Interactions with Statins. *Nutrients* **10**, 775.
114. Arsenault D, Julien C, Tremblay C, et al. (2011) DHA improves cognition and prevents dysfunction of entorhinal cortex neurons in 3xTg-AD mice. *PLoS ONE* **6**, e17397.

115. Calon F, Lim GP, Yang F, et al. (2004) Docosahexaenoic acid protects from dendritic pathology in an Alzheimer's disease mouse model. *Neuron*. **43**, 633–645.
116. Hooijmans CR, Van der Zee CEEM, Dederen PJ, et al. (2009) DHA and cholesterol containing diets influence Alzheimer-like pathology, cognition and cerebral vasculature in APP^{swe}/PS1^{dE9} mice. *Neurobiol. Dis.* **33**, 482–498.
117. Oksman M, Iivonen H, Högberg E, et al. (2006) Impact of different saturated fatty acid, polyunsaturated fatty acid and cholesterol containing diets on beta-amyloid accumulation in APP/PS1 transgenic mice. *Neurobiol. Dis.* **23**, 563–572.
118. Barberger-Gateau P, Raffaitin C, Letenneur L, et al. (2007) Dietary patterns and risk of dementia: the Three-City cohort study. *Neurology* **69**, 1921–1930.
119. Vercambre M-N, Boutron-Ruault M-C, Ritchie K, et al. (2009) Long-term association of food and nutrient intakes with cognitive and functional decline: a 13-year follow-up study of elderly French women. *Br. J. Nutr.* **102**, 419–427.
120. Beydoun MA, Kaufman JS, Satia JA, et al. (2007) Plasma n-3 fatty acids and the risk of cognitive decline in older adults: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am. J. Clin. Nutr.* **85**, 1103–1111.
121. Samieri C, Féart C, Letenneur L, et al. (2008) Low plasma eicosapentaenoic acid and depressive symptomatology are independent predictors of dementia risk. *Am. J. Clin. Nutr.* **88**, 714–721.
122. Whalley LJ, Deary IJ, Starr JM, et al. (2008) n-3 Fatty acid erythrocyte membrane content, APOE ε4, and cognitive variation: an observational follow-up study in late adulthood. *Am. J. Clin. Nutr.* **87**, 449–454.
123. Biesalski HK, Grimm P & Nowitzki-Grimm S (2017) *Atlas de poche - Nutrition*. 2ème édition. Médecine Sciences Publications.
124. Cocco S, Diaz G, Stancampiano R, et al. (2002) Vitamin A deficiency produces spatial learning and memory impairment in rats. *Neuroscience* **115**, 475–482.
125. Etchamendy N, Enderlin V, Marighetto A, et al. (2003) Vitamin A deficiency and relational memory deficit in adult mice: relationships with changes in brain retinoid signalling. *Behav. Brain Res.* **145**, 37–49.
126. Tippmann F, Hundt J, Schneider A, et al. (2009) Up-regulation of the alpha-secretase ADAM10 by retinoic acid receptors and acitretin. *FASEB J.* **23**, 1643–1654.
127. Zanotto-Filho A, Schröder R & Moreira JCF (2008) Xanthine oxidase-dependent ROS production mediates vitamin A pro-oxidant effects in cultured Sertoli cells. *Free Radic. Res.* **42**, 593–601.
128. Kinningham KK, Cardozo Z-A, Cook C, et al. (2008) All-Trans-Retinoic Acid Induces Manganese Superoxide Dismutase in Human Neuroblastoma Through NFκB. *Free Radic Biol Med* **44**, 1610–1616.
129. Ahlemeyer B, Bauerbach E, Plath M, et al. (2001) Retinoic acid reduces apoptosis and oxidative stress by preservation of SOD protein level. *Free Radic. Biol. Med.* **30**, 1067–1077.

130. Masliah E, Miller A & Terry RD (1993) The synaptic organization of the neocortex in Alzheimer's disease. *Med. Hypotheses* **41**, 334–340.
131. Ramírez-Amaya V, Balderas I, Sandoval J, et al. (2001) Spatial Long-Term Memory Is Related to Mossy Fiber Synaptogenesis. *J Neurosci* **21**, 7340–7348.
132. Ding Y, Qiao A, Wang Z, et al. (2008) Retinoic Acid Attenuates β -Amyloid Deposition and Rescues Memory Deficits in an Alzheimer's Disease Transgenic Mouse Model. *J Neurosci* **28**, 11622–11634.
133. Li F-J, Shen L & Ji H-F (2012) Dietary intakes of vitamin E, vitamin C, and β -carotene and risk of Alzheimer's disease: a meta-analysis. *J. Alzheimers Dis.* **31**, 253–258.
134. Fiedor J & Burda K (2014) Potential role of carotenoids as antioxidants in human health and disease. *Nutrients* **6**, 466–488.
135. Zaman Z, Roche S, Fielden P, et al. (1992) Plasma concentrations of vitamins A and E and carotenoids in Alzheimer's disease. *Age Ageing* **21**, 91–94.
136. Connor MJ & Sidell N (1997) Retinoic acid synthesis in normal and Alzheimer diseased brain and human neural cells. *Mol. Chem. Neuropathol.* **30**, 239–252.
137. Nakagawasai O, Tadano T, Hozumi S, et al. (2000) Immunohistochemical estimation of brain choline acetyltransferase and somatostatin related to the impairment of avoidance learning induced by thiamine deficiency. *Brain Res. Bull.* **52**, 189–196.
138. Carvalho FM, Pereira SR, Pires RG, et al. (2006) Thiamine deficiency decreases glutamate uptake in the prefrontal cortex and impairs spatial memory performance in a water maze test. *Pharmacol Biochem Behav* **83**, 481–489.
139. Zhao N, Zhong C, Wang Y, et al. (2008) Impaired hippocampal neurogenesis is involved in cognitive dysfunction induced by thiamine deficiency at early pre-pathological lesion stage. *Neurobiol. Dis.* **29**, 176–185.
140. Sims NR, Bowen DM, Allen SJ, et al. (1983) Presynaptic cholinergic dysfunction in patients with dementia. *J. Neurochem.* **40**, 503–509.
141. Francis PT, Palmer AM, Sims NR, et al. (1985) Neurochemical studies of early-onset Alzheimer's disease. Possible influence on treatment. *N. Engl. J. Med.* **313**, 7–11.
142. Vorhees CV, Schmidt DE & Barrett RJ (1978) Effects of pyriithiamin and oxythiamin on acetylcholine levels and utilization in rat brain. *Brain Research Bulletin* **3**, 493–496.
143. Meador KJ, Nichols ME, Franke P, et al. (1993) Evidence for a central cholinergic effect of high-dose thiamine. *Ann. Neurol.* **34**, 724–726.
144. Lu'o'ng K vinh quoc & Nguyen LTH (2011) Role of thiamine in Alzheimer's disease. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* **26**, 588–598.
145. Baba A, Mitsumori K, Yamada M, et al. (2003) β -Amyloid prevents excitotoxicity via recruitment of glial glutamate transporters. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology* **368**, 234–8.

146. Hazell AS, Pannunzio P, Rama Rao KV, et al. (2003) Thiamine deficiency results in downregulation of the GLAST glutamate transporter in cultured astrocytes. *Glia* **43**, 175–184.
147. Hazell AS, Butterworth RF & Hakim AM (1993) Cerebral vulnerability is associated with selective increase in extracellular glutamate concentration in experimental thiamine deficiency. *J. Neurochem.* **61**, 1155–1158.
148. Zhang Q, Yang G, Li W, et al. (2011) Thiamine deficiency increases β -secretase activity and accumulation of β -amyloid peptides. *Neurobiol. Aging* **32**, 42–53.
149. Gibson GE, Hirsch JA, Fonzetti P, et al. (2016) Vitamin B1 (thiamine) and dementia. *Ann N Y Acad Sci* **1367**, 21–30.
150. Chorny S, Parkhomenko J & Chorna N (2007) Thiamine deficiency caused by thiamine antagonists triggers upregulation of apoptosis inducing factor gene expression and leads to caspase 3-mediated apoptosis in neuronally differentiated rat PC-12 cells. *Acta Biochim. Pol.* **54**, 315–322.
151. Wang X, Wang B, Fan Z, et al. (2007) Thiamine Deficiency Induces Endoplasmic Reticulum Stress in Neurons. *Neuroscience* **144**, 1045–1056.
152. Pan X, Gong N, Zhao J, et al. (2010) Powerful beneficial effects of benfotiamine on cognitive impairment and beta-amyloid deposition in amyloid precursor protein/presenilin-1 transgenic mice. *Brain* **133**, 1342–1351.
153. Molina JA, Jiménez-Jiménez FJ, Aguilar MV, et al. (1998) Cerebrospinal fluid levels of transition metals in patients with Alzheimer's disease. *J Neural Transm (Vienna)* **105**, 479–488.
154. Hata T, Meyer JS, Tanahashi N, et al. (1987) Three-dimensional mapping of local cerebral perfusion in alcoholic encephalopathy with and without Wernicke-Korsakoff syndrome. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **7**, 35–44.
155. Gibson GE, Sheu KF, Blass JP, et al. (1988) Reduced activities of thiamine-dependent enzymes in the brains and peripheral tissues of patients with Alzheimer's disease. *Arch. Neurol.* **45**, 836–840.
156. Bubber P, Haroutunian V, Fisch G, et al. (2005) Mitochondrial abnormalities in Alzheimer brain: mechanistic implications. *Ann. Neurol.* **57**, 695–703.
157. Blass JP, Gleason P, Brush D, et al. (1988) Thiamine and Alzheimer's disease. A pilot study. *Arch. Neurol.* **45**, 833–835.
158. Meador K, Loring D, Nichols M, et al. (1993) Preliminary findings of high-dose thiamine in dementia of Alzheimer's type. *J Geriatr Psychiatry Neurol* **6**, 222–229.
159. Nolan KA, Black RS, Sheu KF, et al. (1991) A trial of thiamine in Alzheimer's disease. *Arch. Neurol.* **48**, 81–83.
160. Ollat H, Laurent B, Bakchine S, et al. (2007) [Effects of the association of sulbutiamine with an acetylcholinesterase inhibitor in early stage and moderate Alzheimer disease]. *Encephale* **33**, 211–215.

161. Kennedy AR (2001) The potential role of thiamine in the pathogenesis and treatment of Alzheimer's disease. .
162. Castagnino D de S (2016) Vitamines B, éléments clés de l'efficacité métabolique : Effets de la nature de la diète sur les apports. 154.
163. Bogan KL & Brenner C (2008) Nicotinic acid, nicotinamide, and nicotinamide riboside: a molecular evaluation of NAD⁺ precursor vitamins in human nutrition. *Annu. Rev. Nutr.* **28**, 115–130.
164. Fricker RA, Green EL, Jenkins SI, et al. (2018) The Influence of Nicotinamide on Health and Disease in the Central Nervous System. *Int J Tryptophan Res* **11**.
165. Vanmierlo T, Rutten K, Dederen J, et al. (2011) Liver X receptor activation restores memory in aged AD mice without reducing amyloid. *Neurobiol. Aging* **32**, 1262–1272.
166. Fukui S, Schwarcz R, Rapoport SI, et al. (1991) Blood-brain barrier transport of kynurenines: implications for brain synthesis and metabolism. *J. Neurochem.* **56**, 2007–2017.
167. Foster AC, Collins JF & Schwarcz R (1983) On the excitotoxic properties of quinolinic acid, 2,3-piperidine dicarboxylic acids and structurally related compounds. *Neuropharmacology* **22**, 1331–1342.
168. Bohár Z, Toldi J, Fülöp F, et al. (2015) Changing the Face of Kynurenines and Neurotoxicity: Therapeutic Considerations. *Int J Mol Sci* **16**, 9772–9793.
169. Majewski M, Kozłowska A, Thoene M, et al. (2016) Overview of the role of vitamins and minerals on the kynurenine pathway in health and disease. *J. Physiol. Pharmacol.* **67**, 3–19.
170. Maiese K & Chong ZZ (2003) Nicotinamide: necessary nutrient emerges as a novel cytoprotectant for the brain. *Trends Pharmacol. Sci.* **24**, 228–232.
171. Chong Z-Z, Lin S-H, Li F, et al. (2005) The sirtuin inhibitor nicotinamide enhances neuronal cell survival during acute anoxic injury through AKT, BAD, PARP, and mitochondrial associated 'anti-apoptotic' pathways. *Curr Neurovasc Res* **2**, 271–285.
172. Kerr JS, Adriaanse BA, Greig NH, et al. (2017) Mitophagy and Alzheimer's disease: cellular and molecular mechanisms. *Trends Neurosci* **40**, 151–166.
173. Verdin E (2015) NAD⁺ in aging, metabolism, and neurodegeneration. *Science* **350**, 1208–1213.
174. Bedalov A & Simon JA (2004) Neuroscience. NAD to the rescue. *Science* **305**, 954–955.
175. Morris M, Evans D, Bienias J, et al. (2004) Dietary niacin and the risk of incident Alzheimer's disease and of cognitive decline. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* **75**, 1093–9.
176. Martens CR, Denman BA, Mazzo MR, et al. (2018) Chronic nicotinamide riboside supplementation is well-tolerated and elevates NAD⁺ in healthy middle-aged and older adults. *Nat Commun* **9**.
177. Grill J (2017) Nicotinamide as an Early Alzheimer's Disease Treatment - Full Text View - ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03061474>.

178. Syndicat des Jeunes Biologistes Médicaux (2007) Les Vitamines. Bioforma.
179. Nygård O, Vollset SE, Refsum H, et al. (1995) Total Plasma Homocysteine and Cardiovascular Risk Profile: The Hordaland Homocysteine Study. *JAMA* **274**, 1526–1533.
180. Hooshmand B, Solomon A, Kåreholt I, et al. (2010) Homocysteine and holotranscobalamin and the risk of Alzheimer disease: a longitudinal study. *Neurology* **75**, 1408–1414.
181. Kamat PK, Vacek JC, Kalani A, et al. (2015) Homocysteine Induced Cerebrovascular Dysfunction: A Link to Alzheimer’s Disease Etiology. *Open Neurol J* **9**, 9–14.
182. Troen AM (2005) The central nervous system in animal models of hyperhomocysteinemia. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* **29**, 1140–1151.
183. Tchantchou F, Graves M, Falcone D, et al. (2008) S-adenosylmethionine mediates glutathione efficacy by increasing glutathione S-transferase activity: implications for S-adenosyl methionine as a neuroprotective dietary supplement. *J. Alzheimers Dis.* **14**, 323–328.
184. Ho PI, Collins SC, Dhitavat S, et al. (2001) Homocysteine potentiates beta-amyloid neurotoxicity: role of oxidative stress. *J. Neurochem.* **78**, 249–253.
185. White AR, Huang X, Jobling MF, et al. (2001) Homocysteine potentiates copper- and amyloid beta peptide-mediated toxicity in primary neuronal cultures: possible risk factors in the Alzheimer’s-type neurodegenerative pathways. *J. Neurochem.* **76**, 1509–1520.
186. Pannemans DL, van den Berg H & Westerterp KR (1994) The influence of protein intake on vitamin B-6 metabolism differs in young and elderly humans. *J. Nutr.* **124**, 1207–1214.
187. Bates CJ, Pentieva KD, Prentice A, et al. (1999) Plasma pyridoxal phosphate and pyridoxic acid and their relationship to plasma homocysteine in a representative sample of British men and women aged 65 years and over. *Br. J. Nutr.* **81**, 191–201.
188. Selhub J, Jacques PF, Wilson PWF, et al. (1993) Vitamin Status and Intake as Primary Determinants of Homocysteinemia in an Elderly Population. *JAMA* **270**, 2693–2698.
189. Miller JW, Green R, Mungas DM, et al. (2002) Homocysteine, vitamin B6, and vascular disease in AD patients. *Neurology* **58**, 1471–1475.
190. Shen L & Ji H-F (2015) Associations between Homocysteine, Folic Acid, Vitamin B12 and Alzheimer’s Disease: Insights from Meta-Analyses. *J. Alzheimers Dis.* **46**, 777–790.
191. Clarke R, Smith AD, Jobst KA, et al. (1998) Folate, vitamin B12, and serum total homocysteine levels in confirmed Alzheimer disease. *Arch. Neurol.* **55**, 1449–1455.
192. Haan MN, Miller JW, Aiello AE, et al. (2007) Homocysteine, B vitamins, and the incidence of dementia and cognitive impairment: results from the Sacramento Area Latino Study on Aging. *Am. J. Clin. Nutr.* **85**, 511–517.
193. Riggs KM, Spiro A, Tucker K, et al. (1996) Relations of vitamin B-12, vitamin B-6, folate, and homocysteine to cognitive performance in the Normative Aging Study. *Am. J. Clin. Nutr.* **63**, 306–314.

194. Tolonen M, Schrijver J, Westermarck T, et al. (1988) Vitamin B6 status of Finnish elderly. Comparison with Dutch younger adults and elderly. The effect of supplementation. *Int J Vitam Nutr Res* **58**, 73–77.
195. Douaud G, Refsum H, de Jager CA, et al. (2013) Preventing Alzheimer's disease-related gray matter atrophy by B-vitamin treatment. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **110**, 9523–9528.
196. Malouf R & Grimley Evans J (2003) The effect of vitamin B6 on cognition. *Cochrane Database Syst Rev*, CD004393.
197. Durga J, van Boxtel MPJ, Schouten EG, et al. (2007) Effect of 3-year folic acid supplementation on cognitive function in older adults in the FACIT trial: a randomised, double blind, controlled trial. *Lancet* **369**, 208–216.
198. Corrada MM, Kawas CH, Hallfrisch J, et al. (2005) Reduced risk of Alzheimer's disease with high folate intake: The Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Alzheimers Dement* **1**, 11–18.
199. Kruman II, Kumaravel TS, Lohani A, et al. (2002) Folic acid deficiency and homocysteine impair DNA repair in hippocampal neurons and sensitize them to amyloid toxicity in experimental models of Alzheimer's disease. *J. Neurosci.* **22**, 1752–1762.
200. Querfurth HW & LaFerla FM (2010) Alzheimer's disease. *N. Engl. J. Med.* **362**, 329–344.
201. Fuso A & Scarpa S (2011) One-carbon metabolism and Alzheimer's disease: is it all a methylation matter? *Neurobiol. Aging* **32**, 1192–1195.
202. Iskandar BJ, Nelson A, Resnick D, et al. (2004) Folic acid supplementation enhances repair of the adult central nervous system. *Ann. Neurol.* **56**, 221–227.
203. Bottiglieri T, Reynolds EH, Toone BK, et al. (1991) CSF S-adenosylmethionine in neuropsychiatric disorders. *Lancet* **338**, 121.
204. Bottiglieri T, Hyland K & Reynolds EH (1994) The clinical potential of ademetionine (S-adenosylmethionine) in neurological disorders. *Drugs* **48**, 137–152.
205. Peracchi M, Bamonti Catena F, Pomati M, et al. (2001) Human cobalamin deficiency: alterations in serum tumour necrosis factor-alpha and epidermal growth factor. *Eur. J. Haematol.* **67**, 123–127.
206. Yamashiki M, Nishimura A & Kosaka Y (1992) Effects of methylcobalamin (vitamin B12) on in vitro cytokine production of peripheral blood mononuclear cells. *J Clin Lab Immunol* **37**, 173–182.
207. Politis A, Olgiati P, Malitas P, et al. (2010) Vitamin B12 levels in Alzheimer's disease: association with clinical features and cytokine production. *J. Alzheimers Dis.* **19**, 481–488.
208. Zhang C-E, Tian Q, Wei W, et al. (2008) Homocysteine induces tau phosphorylation by inactivating protein phosphatase 2A in rat hippocampus. *Neurobiol. Aging* **29**, 1654–1665.
209. Zhang C-E, Wei W, Liu Y-H, et al. (2009) Hyperhomocysteinemia Increases β -Amyloid by Enhancing Expression of γ -Secretase and Phosphorylation of Amyloid Precursor Protein in Rat Brain. *Am J Pathol* **174**, 1481–1491.

210. Ma F, Zhou X, Li Q, et al. (2019) Effects of Folic Acid and Vitamin B12, Alone and in Combination on Cognitive Function and Inflammatory Factors in the Elderly with Mild Cognitive Impairment: A Single-blind Experimental Design. *Curr Alzheimer Res* **16**, 622–632.
211. Eussen SJPM, Ferry M, Hininger I, et al. (2002) Five year changes in mental health and associations with vitamin B12/folate status of elderly Europeans. *J Nutr Health Aging* **6**, 43–50.
212. Truffault V (2015) Oxydation et dégradation de l'ascorbate chez la tomate et impact sur la croissance et le métabolisme. .
213. Röhl C, Armbrust E, Herbst E, et al. (2010) Mechanisms involved in the modulation of astroglial resistance to oxidative stress induced by activated microglia: antioxidative systems, peroxide elimination, radical generation, lipid peroxidation. *Neurotox Res* **17**, 317–331.
214. Rice ME (2000) Ascorbate regulation and its neuroprotective role in the brain. *Trends Neurosci.* **23**, 209–216.
215. Murakami K, Murata N, Ozawa Y, et al. (2011) Vitamin C restores behavioral deficits and amyloid- β oligomerization without affecting plaque formation in a mouse model of Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis.* **26**, 7–18.
216. Kook S-Y, Lee K-M, Kim Y, et al. (2014) High-dose of vitamin C supplementation reduces amyloid plaque burden and ameliorates pathological changes in the brain of 5XFAD mice. *Cell Death Dis* **5**, e1083.
217. Qiu S, Li L, Weeber EJ, et al. (2007) Ascorbate transport by primary cultured neurons and its role in neuronal function and protection against excitotoxicity. *J. Neurosci. Res.* **85**, 1046–1056.
218. Chambial S, Dwivedi S, Shukla KK, et al. (2013) Vitamin C in Disease Prevention and Cure: An Overview. *Indian J Clin Biochem* **28**, 314–328.
219. Dikalov SI, Vitek MP & Mason RP (2004) Cupric-amyloid beta peptide complex stimulates oxidation of ascorbate and generation of hydroxyl radical. *Free Radic. Biol. Med.* **36**, 340–347.
220. Shearer J & Szalai VA (2008) The amyloid- β peptide of Alzheimer's disease binds CuI in a linear bis-His coordination environment: Insight into a possible neuroprotective mechanism for the amyloid- β peptide. *J Am Chem Soc* **130**, 17826–17835.
221. Berger TM, Polidori MC, Dabbagh A, et al. (1997) Antioxidant activity of vitamin C in iron-overloaded human plasma. *J. Biol. Chem.* **272**, 15656–15660.
222. Sil S, Ghosh T, Gupta P, et al. (2016) Dual Role of Vitamin C on the Neuroinflammation Mediated Neurodegeneration and Memory Impairments in Colchicine Induced Rat Model of Alzheimer Disease. *J. Mol. Neurosci.* **60**, 421–435.
223. Portugal CC, Socodato R, Canedo T, et al. (2017) Caveolin-1-mediated internalization of the vitamin C transporter SVCT2 in microglia triggers an inflammatory phenotype. *Sci. Signal.* **10**, eaal2005.
224. Monacelli F, Acquarone E, Giannotti C, et al. (2017) Vitamin C, Aging and Alzheimer's Disease. *Nutrients* **9**.

225. Portugal CC, Socodato R & Relvas JB (2017) The ascorbate transporter SVCT2 to target microglia-dependent inflammation. *Oncotarget* **8**, 99217–99218.
226. Charlton KE, Rabinowitz TL, Geffen LN, et al. (2004) Lowered plasma vitamin C, but not vitamin E, concentrations in dementia patients. *J Nutr Health Aging* **8**, 99–107.
227. Goodwin JS, Goodwin JM & Garry PJ (1983) Association between nutritional status and cognitive functioning in a healthy elderly population. *JAMA* **249**, 2917–2921.
228. Quinn J, Suh J, Moore MM, et al. (2003) Antioxidants in Alzheimer's disease-vitamin C delivery to a demanding brain. *J. Alzheimers Dis.* **5**, 309–313.
229. Morris MC, Beckett LA, Scherr PA, et al. (1998) Vitamin E and vitamin C supplement use and risk of incident Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* **12**, 121–126.
230. Zandi PP, Anthony JC, Khachaturian AS, et al. (2004) Reduced risk of Alzheimer disease in users of antioxidant vitamin supplements: the Cache County Study. *Arch. Neurol.* **61**, 82–88.
231. Fillenbaum GG, Kuchibhatla MN, Hanlon JT, et al. (2005) Dementia and Alzheimer's disease in community-dwelling elders taking vitamin C and/or vitamin E. *Ann Pharmacother* **39**, 2009–2014.
232. Leelarungrayub J, Laskin JJ, Bloomer RJ, et al. (2016) Consumption of star fruit juice on pro-inflammatory markers and walking distance in the community dwelling elderly. *Arch Gerontol Geriatr* **64**, 6–12.
233. Leelarungrayub J, Yankai A, Pinkaew D, et al. (2016) A preliminary study on the effects of star fruit consumption on antioxidant and lipid status in elderly Thai individuals. *Clin Interv Aging* **11**, 1183–1192.
234. Emir UE, Raatz S, McPherson S, et al. (2011) Noninvasive quantification of ascorbate and glutathione concentration in the elderly human brain. *NMR Biomed* **24**, 888–894.
235. Société Chimique de France Vitamine D - Société Chimique de France. SCF. <http://www.societechimiquedefrance.fr/Vitamine-D.html>.
236. Landel V, Millet P, Baranger K, et al. (2016) Vitamin D interacts with Esr1 and Igf1 to regulate molecular pathways relevant to Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener* **11**, 22.
237. Zhang Y, Leung DYM, Richers BN, et al. (2012) Vitamin D inhibits monocyte/macrophage proinflammatory cytokine production by targeting MAPK phosphatase-1. *J. Immunol.* **188**, 2127–2135.
238. Harant H, Wolff B & Lindley IJ (1998) 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 decreases DNA binding of nuclear factor-kappaB in human fibroblasts. *FEBS Lett.* **436**, 329–334.
239. Briones TL & Darwish H (2012) Vitamin D mitigates age-related cognitive decline through the modulation of pro-inflammatory state and decrease in amyloid burden. *J Neuroinflammation* **9**, 244.
240. Mizwicki MT, Liu G, Fiala M, et al. (2013) 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D3 and Resolvin D1 Retune the Balance between Amyloid- β Phagocytosis and Inflammation in Alzheimer's Disease Patients. *J Alzheimers Dis* **34**, 155–170.

241. Garcion E, Sindji L, Montero-Menei C, et al. (1998) Expression of inducible nitric oxide synthase during rat brain inflammation: regulation by 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *Glia* **22**, 282–294.
242. Dursun E, Gezen-Ak D & Yilmazer S (2013) A new mechanism for amyloid- β induction of iNOS: vitamin D-VDR pathway disruption. *J. Alzheimers Dis.* **36**, 459–474.
243. Jain SK & Micinski D (2013) Vitamin D upregulates glutamate cysteine ligase and glutathione reductase, and GSH formation, and decreases ROS and MCP-1 and IL-8 secretion in high-glucose exposed U937 monocytes. *Biochem Biophys Res Commun* **437**, 7–11.
244. Longoni A, Kolling J, Siebert C, et al. (2017) 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ prevents deleterious effects of homocysteine on mitochondrial function and redox status in heart slices. *Nutr Res* **38**, 52–63.
245. Booth DR, Ding N, Parnell GP, et al. (2016) Cistromic and genetic evidence that the vitamin D receptor mediates susceptibility to latitude-dependent autoimmune diseases. *Genes Immun.* **17**, 213–219.
246. Annweiler C, Schott A-M, Berrut G, et al. (2010) Vitamin D and ageing: neurological issues. *Neuropsychobiology* **62**, 139–150.
247. Garcion E, Wion-Barbot N, Montero-Menei CN, et al. (2002) New clues about vitamin D functions in the nervous system. *Trends Endocrinol. Metab.* **13**, 100–105.
248. Mohamed AR, Soliman GY, Ismail CA, et al. (2015) Neuroprotective role of vitamin D₃ in colchicine-induced Alzheimer's disease in rats. *Alexandria Journal of Medicine* **51**, 127–136.
249. Keeney JT & Butterfield DA (2015) Vitamin D deficiency and Alzheimer disease: Common links. *Neurobiol. Dis.* **84**, 84–98.
250. Chavakis T, Bierhaus A & Nawroth PP (2004) RAGE (receptor for advanced glycation end products): a central player in the inflammatory response. *Microbes Infect.* **6**, 1219–1225.
251. Lubitz I, Ricny J, Atrakchi-Baranes D, et al. (2016) High dietary advanced glycation end products are associated with poorer spatial learning and accelerated A β deposition in an Alzheimer mouse model. *Aging Cell* **15**, 309–316.
252. Cai Z, Liu N, Wang C, et al. (2016) Role of RAGE in Alzheimer's Disease. *Cell. Mol. Neurobiol.* **36**, 483–495.
253. Berridge MJ (2015) Vitamin D cell signalling in health and disease. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **460**, 53–71.
254. Jeremy M, Gurusubramanian G & Roy VK (2019) Vitamin D₃ regulates apoptosis and proliferation in the testis of D-galactose-induced aged rat model. *Sci Rep* **9**, 1–15.
255. Guo Y-X, He L-Y, Zhang M, et al. (2016) 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ regulates expression of LRP1 and RAGE in vitro and in vivo, enhancing A β ₁₋₄₀ brain-to-blood efflux and peripheral uptake transport. *Neuroscience* **322**, 28–38.
256. Lee T-W, Kao Y-H, Lee T-I, et al. (2014) Calcitriol modulates receptor for advanced glycation end products (RAGE) in diabetic hearts. *Int. J. Cardiol.* **173**, 236–241.

257. Câmara AB, de Souza ID & Dalmolin RJS (2018) Sunlight Incidence, Vitamin D Deficiency, and Alzheimer's Disease. *J Med Food* **21**, 841–848.
258. Jayedi A, Rashidy-Pour A & Shab-Bidar S (2018) Vitamin D status and risk of dementia and Alzheimer's disease: A meta-analysis of dose-response. *Nutr Neurosci*, 1–10.
259. Chen H, Xue W, Li J, et al. (2018) 25-Hydroxyvitamin D Levels and the Risk of Dementia and Alzheimer's Disease: A Dose-Response Meta-Analysis. *Front. Aging Neurosci.* **10**.
260. Oudshoorn C, Mattace-Raso FUS, van der Velde N, et al. (2008) Higher serum vitamin D3 levels are associated with better cognitive test performance in patients with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* **25**, 539–543.
261. Sakurai T, Ogama N & Toba K (2014) Lower vitamin D is associated with white matter hyperintensity in elderly women with Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* **62**, 1993–1994.
262. Krzywanski J, Mikulski T, Krysztofiak H, et al. (2016) Seasonal Vitamin D Status in Polish Elite Athletes in Relation to Sun Exposure and Oral Supplementation. *PLoS ONE* **11**, e0164395.
263. Dursun E, Alaylıoğlu M, Bilgiç B, et al. (2016) Vitamin D deficiency might pose a greater risk for ApoEε4 non-carrier Alzheimer's disease patients. *Neurol. Sci.* **37**, 1633–1643.
264. Fiala M & Mizwicki M (2011) Neuroprotective and immune effects of active forms of vitamin D3 and docosahexaenoic acid in Alzheimer disease patients. *Functional Foods in Health and Disease* **1**, 545.
265. Annweiler C, Fantino B, Parot-Schinkel E, et al. (2011) Alzheimer's disease--input of vitamin D with mEmantine assay (AD-IDEA trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* **12**, 230.
266. Bartosińska E, Buszewska-Forajta M & Siluk D (2016) GC-MS and LC-MS approaches for determination of tocopherols and tocotrienols in biological and food matrices. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* **127**, 156–169.
267. Copp RP, Wisniewski T, Hentati F, et al. (1999) Localization of α -tocopherol transfer protein in the brains of patients with ataxia with vitamin E deficiency and other oxidative stress related neurodegenerative disorders. *Brain Research* **822**, 80–87.
268. Ulatowski L, Dreussi C, Noy N, et al. (2012) Expression of the α -tocopherol transfer protein gene is regulated by oxidative stress and common single-nucleotide polymorphisms. *Free Radic. Biol. Med.* **53**, 2318–2326.
269. Boyd-Kimball D, Sultana R, Mohmmad-Abdul H, et al. (2004) Rodent A β (1-42) exhibits oxidative stress properties similar to those of human A β (1-42): Implications for proposed mechanisms of toxicity. *J. Alzheimers Dis.* **6**, 515–525.
270. Yatin SM, Varadarajan S & Butterfield DA (2000) Vitamin E Prevents Alzheimer's Amyloid beta-Peptide (1-42)-Induced Neuronal Protein Oxidation and Reactive Oxygen Species Production. *J. Alzheimers Dis.* **2**, 123–131.
271. Mazur-Kolecka B, Golabek A, Nowicki K, et al. (2006) Amyloid-beta impairs development of neuronal progenitor cells by oxidative mechanisms. *Neurobiol. Aging* **27**, 1181–1192.

272. Tamagno E, Parola M, Guglielmotto M, et al. (2003) Multiple signaling events in amyloid beta-induced, oxidative stress-dependent neuronal apoptosis. *Free Radic. Biol. Med.* **35**, 45–58.
273. Skovronsky DM, Moore DB, Milla ME, et al. (2000) Protein Kinase C-dependent α -Secretase Competes with β -Secretase for Cleavage of Amyloid- β Precursor Protein in the Trans-Golgi Network. *J. Biol. Chem.* **275**, 2568–2575.
274. Veinbergs I, Mallory M, Sagara Y, et al. (2000) Vitamin E supplementation prevents spatial learning deficits and dendritic alterations in aged apolipoprotein E-deficient mice. *Eur. J. Neurosci.* **12**, 4541–4546.
275. Ishihara Y, Itoh K, Mitsuda Y, et al. (2013) Involvement of brain oxidation in the cognitive impairment in a triple transgenic mouse model of Alzheimer's disease: noninvasive measurement of the brain redox state by magnetic resonance imaging. *Free Radic. Res.* **47**, 731–739.
276. Nakashima H, Ishihara T, Yokota O, et al. (2004) Effects of alpha-tocopherol on an animal model of tauopathies. *Free Radic. Biol. Med.* **37**, 176–186.
277. Giraldo E, Lloret A, Fuchsberger T, et al. (2014) A β and tau toxicities in Alzheimer's are linked via oxidative stress-induced p38 activation: Protective role of vitamin E. *Redox Biology* **2**, 873–877.
278. Tiwari V, Kuhad A, Bishnoi M, et al. (2009) Chronic treatment with tocotrienol, an isoform of vitamin E, prevents intracerebroventricular streptozotocin-induced cognitive impairment and oxidative-nitrosative stress in rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **93**, 183–189.
279. Yao Y, Chinnici C, Tang H, et al. (2004) Brain inflammation and oxidative stress in a transgenic mouse model of Alzheimer-like brain amyloidosis. *J Neuroinflammation* **1**, 21.
280. Harrison FE, Allard J, Bixler R, et al. (2009) Antioxidants and cognitive training interact to affect oxidative stress and memory in APP/PSEN1 mice. *Nutr Neurosci* **12**, 203–218.
281. Lopes da Silva S, Vellas B, Elemans S, et al. (2014) Plasma nutrient status of patients with Alzheimer's disease: Systematic review and meta-analysis. *Alzheimers Dement* **10**, 485–502.
282. Jiménez-Jiménez FJ, de Bustos F, Molina JA, et al. (1997) Cerebrospinal fluid levels of alpha-tocopherol (vitamin E) in Alzheimer's disease. *J. Neural Transmission* **104**, 703–710.
283. Mullan K, Cardwell CR, McGuinness B, et al. (2018) Plasma Antioxidant Status in Patients with Alzheimer's Disease and Cognitively Intact Elderly: A Meta-Analysis of Case-Control Studies. *J. Alzheimers Dis.* **62**, 305–317.
284. de Wilde MC, Vellas B, Girault E, et al. (2017) Lower brain and blood nutrient status in Alzheimer's disease: Results from meta-analyses. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions* **3**, 416–431.
285. Mangialasche F, Kivipelto M, Mecocci P, et al. (2010) High plasma levels of vitamin E forms and reduced Alzheimer's disease risk in advanced age. *J. Alzheimers Dis.* **20**, 1029–1037.
286. Mangialasche F, Solomon A, Kåreholt I, et al. (2013) Serum levels of vitamin E forms and risk of cognitive impairment in a Finnish cohort of older adults. *Exp. Gerontol.* **48**, 1428–1435.

287. Basambombo LL, Carmichael P-H, Côté S, et al. (2017) Use of Vitamin E and C Supplements for the Prevention of Cognitive Decline. *Ann Pharmacother* **51**, 118–124.
288. Morris MC, Evans DA, Bienias JL, et al. (2002) Dietary Intake of Antioxidant Nutrients and the Risk of Incident Alzheimer Disease in a Biracial Community Study. *JAMA* **287**, 3230–3237.
289. Engelhart MJ, Geerlings MI, Ruitenberg A, et al. (2002) Dietary intake of antioxidants and risk of Alzheimer disease. *JAMA* **287**, 3223–3229.
290. Devore EE, Grodstein F, Rooij FJA van, et al. (2010) Dietary Antioxidants and Long-term Risk of Dementia. *Arch Neurol* **67**, 819–825.
291. Luchsinger JA, Tang M-X, Shea S, et al. (2003) Antioxidant vitamin intake and risk of Alzheimer disease. *Arch. Neurol.* **60**, 203–208.
292. Gray SL, Anderson ML, Crane PK, et al. (2008) Antioxidant vitamin supplement use and risk of dementia or Alzheimer's disease in older adults. *J Am Geriatr Soc* **56**, 291–295.
293. Petersen RC, Thomas RG, Grundman M, et al. (2005) Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N. Engl. J. Med.* **352**, 2379–2388.
294. Dysken MW, Sano M, Asthana S, et al. (2014) Effect of vitamin E and memantine on functional decline in Alzheimer disease: the TEAM-AD VA cooperative randomized trial. *JAMA* **311**, 33–44.
295. Kryscio RJ, Abner EL, Caban-Holt A, et al. (2017) Association of Antioxidant Supplement Use and Dementia in the Prevention of Alzheimer's Disease by Vitamin E and Selenium Trial (PREADVISE). *JAMA Neurol* **74**, 567–573.
296. Mecocci P, Boccardi V, Cecchetti R, et al. (2018) A Long Journey into Aging, Brain Aging, and Alzheimer's Disease Following the Oxidative Stress Tracks¹. *J Alzheimers Dis* **62**, 1319–1335.
297. Fernandes A, Wallenberg M, Gandin V, et al. (2012) Methylselenol Formed by Spontaneous Methylation of Selenide Is a Superior Selenium Substrate to the Thioredoxin and Glutaredoxin Systems. *PLoS one* **7**, e50727.
298. Pasinetti GM & Aisen PS (1998) Cyclooxygenase-2 expression is increased in frontal cortex of Alzheimer's disease brain. *Neuroscience* **87**, 319–324.
299. Ho L, Pieroni C, Winger D, et al. (1999) Regional distribution of cyclooxygenase-2 in the hippocampal formation in Alzheimer's disease. *J. Neurosci. Res.* **57**, 295–303.
300. Ho L, Purohit D, Haroutunian V, et al. (2001) Neuronal cyclooxygenase 2 expression in the hippocampal formation as a function of the clinical progression of Alzheimer disease. *Arch. Neurol.* **58**, 487–492.
301. Zamamiri-Davis F, Lu Y, Thompson JT, et al. (2002) Nuclear factor- κ B mediates over-expression of cyclooxygenase-2 during activation of RAW 264.7 macrophages in selenium deficiency. *Free Radical Biology and Medicine* **32**, 890–897.
302. Chen L, Na R, Gu M, et al. (2008) Lipid peroxidation upregulates BACE1 expression in vivo: a possible early event of amyloidogenesis in Alzheimer's disease. *J Neurochem* **107**, 197–207.

303. Behne D & Wolters W (1983) Distribution of Selenium and Glutathione Peroxidase in the Rat. *J Nutr* **113**, 456–461.
304. Burk RF, Hill KE, Motley AK, et al. (2014) Selenoprotein P and apolipoprotein E receptor-2 interact at the blood-brain barrier and also within the brain to maintain an essential selenium pool that protects against neurodegeneration. *FASEB J* **28**, 3579–3588.
305. Xiong S, Markesbery WR, Shao C, et al. (2007) Seleno-L-methionine protects against beta-amyloid and iron/hydrogen peroxide-mediated neuron death. *Antioxid. Redox Signal.* **9**, 457–467.
306. Song G, Zhang Z, Wen L, et al. (2014) Selenomethionine ameliorates cognitive decline, reduces tau hyperphosphorylation, and reverses synaptic deficit in the triple transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis.* **41**, 85–99.
307. Zhang Z, Song M, Liu X, et al. (2014) Cleavage of tau by asparagine endopeptidase mediates the neurofibrillary pathology in Alzheimer's disease. *Nat Med* **20**, 1254–1262.
308. Zhang Z-H, Wu Q-Y, Chen C, et al. (2018) Comparison of the effects of selenomethionine and selenium-enriched yeast in the triple-transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Food Funct* **9**, 3965–3973.
309. Alfthan G, Aro A, Arvilommi H, et al. (1991) Selenium metabolism and platelet glutathione peroxidase activity in healthy Finnish men: effects of selenium yeast, selenite, and selenate. *Am J Clin Nutr* **53**, 120–125.
310. Loeffler M, Schrauzer GN & Walach H (2011) Selenium and Alzheimer's Disease: A Systematic Review. *Journal of Alzheimer's Disease* **26**, 81–104.
311. González-Domínguez R, García-Barrera T & Gómez-Ariza JL (2014) Homeostasis of metals in the progression of Alzheimer's disease. *Biometals* **27**, 539–549.
312. Vural H, Demirin H, Kara Y, et al. (2010) Alterations of plasma magnesium, copper, zinc, iron and selenium concentrations and some related erythrocyte antioxidant enzyme activities in patients with Alzheimer's disease. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* **24**, 169–173.
313. Varikasuvu SR, Prasad V S, Kothapalli J, et al. (2019) Brain Selenium in Alzheimer's Disease (BRAIN SEAD Study): a Systematic Review and Meta-Analysis. *Biol Trace Elem Res* **189**, 361–369.
314. Jeandel C, Nicolas MB, Dubois F, et al. (1989) Lipid peroxidation and free radical scavengers in Alzheimer's disease. *Gerontology* **35**, 275–282.
315. Rinaldi P, Polidori MC, Metastasio A, et al. (2003) Plasma antioxidants are similarly depleted in mild cognitive impairment and in Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging* **24**, 915–919.
316. Ceballos-Picot I, Merad-Boudia M, Nicole A, et al. (1996) Peripheral antioxidant enzyme activities and selenium in elderly subjects and in dementia of Alzheimer's type--place of the extracellular glutathione peroxidase. *Free Radic. Biol. Med.* **20**, 579–587.
317. Tabet N, Mantle D, Walker Z, et al. (2001) Vitamins, trace elements, and antioxidant status in dementia disorders. *Int Psychogeriatr* **13**, 265–275.

318. Annerén G, Gardner A & Lundin T (1986) Increased glutathione peroxidase activity in erythrocytes in patients with Alzheimer's disease/senile dementia of Alzheimer's type. *Acta Neurol. Scand.* **73**, 586–589.
319. Martín-Aragón S, Bermejo-Bescós P, Benedí J, et al. (2009) Metalloproteinase's activity and oxidative stress in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurochem. Res.* **34**, 373–378.
320. Gerhardsson L, Lundh T, Minthon L, et al. (2008) Metal concentrations in plasma and cerebrospinal fluid in patients with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* **25**, 508–515.
321. Kharrazi H, Vaisi-Raygani A, Rahimi Z, et al. (2008) Association between enzymatic and non-enzymatic antioxidant defense mechanism with apolipoprotein E genotypes in Alzheimer disease. *Clin Biochem* **41**, 932–936.
322. Miller JA, Oldham MC & Geschwind DH (2008) A Systems Level Analysis of Transcriptional Changes in Alzheimer's Disease and Normal Aging. *J Neurosci* **28**, 1410–1420.
323. Solovyev N, Drobyshev E, Bjørklund G, et al. (2018) Selenium, selenoprotein P, and Alzheimer's disease: is there a link? *Free Radical Biology and Medicine* **127**, 124–133.
324. Lee JY, Mook-Jung I & Koh JY (1999) Histochemically reactive zinc in plaques of the Swedish mutant beta-amyloid precursor protein transgenic mice. *J. Neurosci.* **19**, RC10.
325. Huang X, Atwood CS, Moir RD, et al. (1997) Zinc-induced Alzheimer's Abeta1-40 aggregation is mediated by conformational factors. *J. Biol. Chem.* **272**, 26464–26470.
326. Cherny RA, Legg JT, McLean CA, et al. (1999) Aqueous dissolution of Alzheimer's disease Abeta amyloid deposits by biometal depletion. *J. Biol. Chem.* **274**, 23223–23228.
327. Lanza V, Bellia F & Rizzarelli E (2018) An inorganic overview of natural A β fragments: Copper(II) and zinc(II)-mediated pathways. *Coordination Chemistry Reviews* **369**, 1–14.
328. Alies B, Pradines V, Llorens-Alliot I, et al. (2011) Zinc(II) modulates specifically amyloid formation and structure in model peptides. *J Biol Inorg Chem* **16**, 333–340.
329. Barrington R (2011) The Zinc Metalloproteins. *RdB Nutrition*.
<http://www.robertbarrington.net/the-zinc-metalloproteins-2/>.
330. Sensi SL, Rapposelli IG, Frazzini V, et al. (2008) Altered oxidant-mediated intraneuronal zinc mobilization in a triple transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Experimental Gerontology* **43**, 488–492.
331. Oddo S, Caccamo A, Smith IF, et al. (2006) A dynamic relationship between intracellular and extracellular pools of Abeta. *Am. J. Pathol.* **168**, 184–194.
332. Abdul Ghani NS, Karjiban RA, Basri M, et al. (2017) Unveiling Amyloid- β 1–42 Interaction with Zinc in Water and Mixed Hexafluoroisopropanol Solution in Alzheimer's Disease. *Int J Pept Res Ther* **23**, 393–407.
333. Hu J-Y, Zhang D-L, Liu X-L, et al. (2017) Pathological concentration of zinc dramatically accelerates abnormal aggregation of full-length human Tau and thereby significantly increases

Tau toxicity in neuronal cells. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease* **1863**, 414–427.

334. Gaskin F, Kress Y, Brosnan CF, et al. (1978) Abnormal tubulin aggregates induced by zinc sulfate in organotypic cultures of nerve tissue. *Neuroscience* **3**, 1117–1128.
335. Beal MF, Hyman BT & Koroshetz W (1993) Do defects in mitochondrial energy metabolism underlie the pathology of neurodegenerative diseases? *Trends Neurosci.* **16**, 125–131.
336. Ventriglia M, Brewer GJ, Simonelli I, et al. (2015) Zinc in Alzheimer's Disease: A Meta-Analysis of Serum, Plasma, and Cerebrospinal Fluid Studies. *J. Alzheimers Dis.* **46**, 75–87.
337. Szewczyk B (2013) Zinc homeostasis and neurodegenerative disorders. *Front Aging Neurosci* **5**, 33.
338. Bateman RJ, Munsell LY, Morris JC, et al. (2006) Human amyloid-beta synthesis and clearance rates as measured in cerebrospinal fluid in vivo. *Nat. Med.* **12**, 856–861.
339. Richardson JS (1993) Free radicals in the genesis of Alzheimer's disease. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **695**, 73–76.
340. Yu WH, Lukiw WJ, Bergeron C, et al. (2001) Metallothionein III is reduced in Alzheimer's disease. *Brain Res.* **894**, 37–45.
341. Carrasco J, Giralt M, Molinero A, et al. (1999) Metallothionein (MT)-III: generation of polyclonal antibodies, comparison with MT-I+II in the freeze lesioned rat brain and in a bioassay with astrocytes, and analysis of Alzheimer's disease brains. *J. Neurotrauma* **16**, 1115–1129.
342. Uchida Y, Takio K, Titani K, et al. (1991) The growth inhibitory factor that is deficient in the Alzheimer's disease brain is a 68 amino acid metallothionein-like protein. *Neuron* **7**, 337–347.
343. McCord MC & Aizenman E (2014) The role of intracellular zinc release in aging, oxidative stress, and Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci* **6**, 77.
344. Yaffe K, Clemons TE, McBee WL, et al. (2004) Impact of antioxidants, zinc, and copper on cognition in the elderly: a randomized, controlled trial. *Neurology* **63**, 1705–1707.
345. Maylor EA, Simpson EEA, Secker DL, et al. (2006) Effects of zinc supplementation on cognitive function in healthy middle-aged and older adults: the ZENITH study. *British Journal of Nutrition* **96**, 752–760.
346. Loeff M, von Stillfried N & Walach H (2012) Zinc diet and Alzheimer's disease: a systematic review. *Nutr Neurosci* **15**, 2–12.
347. Maruszak A, Pilarski A, Murphy T, et al. (2014) Hippocampal neurogenesis in Alzheimer's disease: is there a role for dietary modulation? *J. Alzheimers Dis.* **38**, 11–38.
348. Pal A, Siotto M, Prasad R, et al. (2015) Towards a unified vision of copper involvement in Alzheimer's disease: a review connecting basic, experimental, and clinical research. *J. Alzheimers Dis.* **44**, 343–354.

349. Gerber H, Wu F, Dimitrov M, et al. (2017) Zinc and Copper Differentially Modulate Amyloid Precursor Protein Processing by γ -Secretase and Amyloid- β Peptide Production. *J Biol Chem* **292**, 3751–3767.
350. Bayer TA, Schäfer S, Simons A, et al. (2003) Dietary Cu stabilizes brain superoxide dismutase 1 activity and reduces amyloid A β production in APP23 transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* **100**, 14187–14192.
351. Mayes J, Tinker-Mill C, Kolosov O, et al. (2014) β -amyloid fibrils in Alzheimer disease are not inert when bound to copper ions but can degrade hydrogen peroxide and generate reactive oxygen species. *J. Biol. Chem.* **289**, 12052–12062.
352. Behbehani GR, Barzegar L, Mohebbian M, et al. (2012) A Comparative Interaction between Copper Ions with Alzheimer's β Amyloid Peptide and Human Serum Albumin. *Bioinorg Chem Appl* **2012**.
353. Bucossi S, Ventriglia M, Panetta V, et al. (2011) Copper in Alzheimer's disease: a meta-analysis of serum, plasma, and cerebrospinal fluid studies. *J. Alzheimers Dis.* **24**, 175–185.
354. Li D-D, Zhang W, Wang Z-Y, et al. (2017) Serum Copper, Zinc, and Iron Levels in Patients with Alzheimer's Disease: A Meta-Analysis of Case-Control Studies. *Front. Aging Neurosci.* **9**.
355. Talwar P, Grover S, Sinha J, et al. (2017) Multifactorial Analysis of a Biomarker Pool for Alzheimer Disease Risk in a North Indian Population. *Dement Geriatr Cogn Disord* **44**, 25–34.
356. Miller LM, Wang Q, Telivala TP, et al. (2006) Synchrotron-based infrared and X-ray imaging shows focalized accumulation of Cu and Zn co-localized with beta-amyloid deposits in Alzheimer's disease. *J. Struct. Biol.* **155**, 30–37.
357. Schrag M, Mueller C, Oyoyo U, et al. (2011) Iron, zinc and copper in the Alzheimer's disease brain: a quantitative meta-analysis. Some insight on the influence of citation bias on scientific opinion. *Prog. Neurobiol.* **94**, 296–306.
358. Giacoppo S, Galuppo M, Calabrò RS, et al. (2014) Heavy metals and neurodegenerative diseases: an observational study. *Biol Trace Elem Res* **161**, 151–160.
359. Quinn JF, Harris CJ, Cobb KE, et al. (2010) A copper-lowering strategy attenuates amyloid pathology in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* **21**, 903–914.
360. Esparza JL, Gómez M, Romeu M, et al. (2003) Aluminum-induced pro-oxidant effects in rats: protective role of exogenous melatonin. *J. Pineal Res.* **35**, 32–39.
361. García T, Ribes D, Colomina MT, et al. (2009) Evaluation of the protective role of melatonin on the behavioral effects of aluminum in a mouse model of Alzheimer's disease. *Toxicology* **265**, 49–55.
362. Bouras C, Giannakopoulos P, Good PF, et al. (1997) A laser microprobe mass analysis of brain aluminum and iron in dementia pugilistica: comparison with Alzheimer's disease. *Eur. Neurol.* **38**, 53–58.
363. Perl DP & Brody AR (1980) Alzheimer's disease: X-ray spectrometric evidence of aluminum accumulation in neurofibrillary tangle-bearing neurons. *Science* **208**, 297–299.

364. Chen T-J, Hung H-S, Wang D-C, et al. (2010) The Protective Effect of Rho-Associated Kinase Inhibitor on Aluminum-Induced Neurotoxicity in Rat Cortical Neurons. *Toxicol Sci* **116**, 264–272.
365. Liang RF, Li WQ, Wang H, et al. (2013) Impact of Sub-chronic Aluminium-maltolate Exposure on Catabolism of Amyloid Precursor Protein in Rats. *Biomedical and Environmental Sciences* **26**, 445–452.
366. PubChem (2005) Aluminum maltolate. *NIH*.
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/92427>.
367. Ribes D, Colomina MT, Vicens P, et al. (2010) Impaired spatial learning and unaltered neurogenesis in a transgenic model of Alzheimer's disease after oral aluminum exposure. *Curr Alzheimer Res* **7**, 401–408.
368. Akiyama H, Hosokawa M, Kametani F, et al. (2012) Long-term oral intake of aluminium or zinc does not accelerate Alzheimer pathology in A β PP and A β PP/tau transgenic mice. *Neuropathology* **32**, 390–397.
369. PubChem (2005) Aluminum lactate. *NIH*.
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/16683018>.
370. Nübling G, Bader B, Levin J, et al. (2012) Synergistic influence of phosphorylation and metal ions on tau oligomer formation and coaggregation with α -synuclein at the single molecule level. *Mol Neurodegener* **7**, 35.
371. Walton JR & Wang M-X (2009) APP expression, distribution and accumulation are altered by aluminum in a rodent model for Alzheimer's disease. *J. Inorg. Biochem.* **103**, 1548–1554.
372. Walton JR (2009) Brain lesions comprised of aluminum-rich cells that lack microtubules may be associated with the cognitive deficit of Alzheimer's disease. *NeuroToxicology* **30**, 1059–1069.
373. Zatta P, Drago D, Bolognin S, et al. (2009) Alzheimer's disease, metal ions and metal homeostatic therapy. *Trends Pharmacol. Sci.* **30**, 346–355.
374. Wu Z, Du Y, Xue H, et al. (2012) Aluminum induces neurodegeneration and its toxicity arises from increased iron accumulation and reactive oxygen species (ROS) production. *Neurobiol. Aging* **33**, 199.e1–12.
375. Kaneko N, Sugioka T & Sakurai H (2007) Aluminum compounds enhance lipid peroxidation in liposomes: insight into cellular damage caused by oxidative stress. *J. Inorg. Biochem.* **101**, 967–975.
376. Fattoretti P, Bertoni-Freddari C, Baliotti M, et al. (2003) The effect of chronic aluminum(III) administration on the nervous system of aged rats: Clues to understand its suggested role in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's disease : JAD* **5**, 437–44.
377. Sánchez-Iglesias S, Méndez-Alvarez E, Iglesias-González J, et al. (2009) Brain oxidative stress and selective behaviour of aluminium in specific areas of rat brain: potential effects in a 6-OHDA-induced model of Parkinson's disease. *J. Neurochem.* **109**, 879–888.
378. Yellamma K, Saraswathamma S & Kumari BN (2010) Cholinergic System Under Aluminium Toxicity in Rat Brain. *Toxicol Int* **17**, 106–112.

379. Bondy SC (2014) Prolonged exposure to low levels of aluminum leads to changes associated with brain aging and neurodegeneration. *Toxicology* **315**, 1–7.
380. Walton JR (2013) Aluminum involvement in the progression of Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis.* **35**, 7–43.
381. Pogue A, Jaber V, Zhao Y, et al. (2017) Systemic Inflammation in C57BL/6J Mice Receiving Dietary Aluminum Sulfate; Up-Regulation of the Pro-Inflammatory Cytokines IL-6 and TNF α , C-Reactive Protein (CRP) and miRNA-146a in Blood Serum. *J Alzheimers Dis Parkinsonism* **7**.
382. Wang Z, Wei X, Yang J, et al. (2016) Chronic exposure to aluminum and risk of Alzheimer's disease: A meta-analysis. *Neurosci. Lett.* **610**, 200–206.
383. Walton JR (2006) Aluminum in hippocampal neurons from humans with Alzheimer's disease. *NeuroToxicology* **27**, 385–394.
384. Exley C & Vickers T (2014) Elevated brain aluminium and early onset Alzheimer's disease in an individual occupationally exposed to aluminium: a case report. *Journal of Medical Case Reports* **8**, 41.
385. McLachlan DRC, Kruck TPA, Kalow W, et al. (1991) Intramuscular desferrioxamine in patients with Alzheimer's disease. *The Lancet* **337**, 1304–1308.
386. Jugdaohsingh R, Reffitt DM, Oldham C, et al. (2000) Oligomeric but not monomeric silica prevents aluminum absorption in humans. *Am. J. Clin. Nutr.* **71**, 944–949.
387. Malaguti M, Angeloni C & Hrelia S (2013) Polyphenols in Exercise Performance and Prevention of Exercise-Induced Muscle Damage. *Oxidative medicine and cellular longevity* **2013**, 825928.
388. Halagappa VKM, Guo Z, Pearson M, et al. (2007) Intermittent fasting and caloric restriction ameliorate age-related behavioral deficits in the triple-transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiol. Dis.* **26**, 212–220.
389. Kumar R, Chatterjee P, Sharma PK, et al. (2013) Sirtuin1: A Promising Serum Protein Marker for Early Detection of Alzheimer's Disease. *PLoS One* **8**.
390. Kulkarni SS & Cantó C (2015) The molecular targets of resveratrol. *Biochim. Biophys. Acta* **1852**, 1114–1123.
391. Albani D, Polito L & Forloni G (2010) Sirtuins as novel targets for Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders: experimental and genetic evidence. *J. Alzheimers Dis.* **19**, 11–26.
392. Simão F, Matté A, Pagnussat AS, et al. (2012) Resveratrol preconditioning modulates inflammatory response in the rat hippocampus following global cerebral ischemia. *Neurochem. Int.* **61**, 659–665.
393. Capiralla H, Vingtdoux V, Zhao H, et al. (2012) Resveratrol mitigates lipopolysaccharide- and A β -mediated microglial inflammation by inhibiting the TLR4/NF- κ B/STAT signaling cascade. *J Neurochem* **120**, 461–472.
394. Nimmagadda VK, Bever CT, Vattikunta NR, et al. (2013) Overexpression of SIRT1 protein in neurons protects against Experimental Autoimmune Encephalomyelitis through activation of multiple SIRT1 targets. *J Immunol* **190**, 4595–4607.

395. Yang X, Xu S, Qian Y, et al. (2017) Resveratrol regulates microglia M1/M2 polarization via PGC-1 α in conditions of neuroinflammatory injury. *Brain Behav. Immun.* **64**, 162–172.
396. Gomes BAQ, Silva JPB, Romeiro CFR, et al. (2018) Neuroprotective Mechanisms of Resveratrol in Alzheimer's Disease: Role of SIRT1. *Oxid Med Cell Longev* **2018**.
397. Annabi B, Lord-Dufour S, Vézina A, et al. (2012) Resveratrol Targeting of Carcinogen-Induced Brain Endothelial Cell Inflammation Biomarkers MMP-9 and COX-2 is Sirt1-Independent. *Drug Target Insights* **6**, 1–11.
398. Sadi G & Konat D (2016) Resveratrol regulates oxidative biomarkers and antioxidant enzymes in the brain of streptozotocin-induced diabetic rats. *Pharm Biol* **54**, 1156–1163.
399. Carrizzo A, Forte M, Damato A, et al. (2013) Antioxidant effects of resveratrol in cardiovascular, cerebral and metabolic diseases. *Food Chem. Toxicol.* **61**, 215–226.
400. Sahebkar A (2010) Neuroprotective effects of resveratrol: potential mechanisms. *Neurochem. Int.* **57**, 621–622.
401. Venigalla M, Sonogo S, Gyengesi E, et al. (2016) Novel promising therapeutics against chronic neuroinflammation and neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Neurochem. Int.* **95**, 63–74.
402. Quincozes-Santos A, Bobermin LD, Tramontina AC, et al. (2014) Oxidative stress mediated by NMDA, AMPA/KA channels in acute hippocampal slices: neuroprotective effect of resveratrol. *Toxicol In Vitro* **28**, 544–551.
403. Muqbil I, Beck FWJ, Bao B, et al. (2012) Old wine in a new bottle: the Warburg effect and anticancer mechanisms of resveratrol. *Curr. Pharm. Des.* **18**, 1645–1654.
404. Zaky A, Mohammad B, Moftah M, et al. (2013) Apurinic/aprimidinic endonuclease 1 is a key modulator of aluminum-induced neuroinflammation. *BMC Neurosci* **14**, 26.
405. Min S-W, Sohn PD, Li Y, et al. (2018) SIRT1 Deacetylates Tau and Reduces Pathogenic Tau Spread in a Mouse Model of Tauopathy. *J Neurosci* **38**, 3680–3688.
406. Karagiannis T & Ververis K (2012) Potential of chromatin modifying compounds for the treatment of Alzheimer's disease. *Pathobiology of aging & age related diseases* **2**.
407. Pallauf K & Rimbach G (2013) Autophagy, polyphenols and healthy ageing. *Ageing Res. Rev.* **12**, 237–252.
408. Vingtdeux V, Giliberto L, Zhao H, et al. (2010) AMP-activated Protein Kinase Signaling Activation by Resveratrol Modulates Amyloid- β Peptide Metabolism. *J Biol Chem* **285**, 9100–9113.
409. Marambaud P, Zhao H & Davies P (2005) Resveratrol promotes clearance of Alzheimer's disease amyloid-beta peptides. *J. Biol. Chem.* **280**, 37377–37382.
410. Feng Y, Wang X, Yang S, et al. (2009) Resveratrol inhibits beta-amyloid oligomeric cytotoxicity but does not prevent oligomer formation. *Neurotoxicology* **30**, 986–995.
411. Li F, Gong Q, Dong H, et al. (2012) Resveratrol, a neuroprotective supplement for Alzheimer's disease. *Curr. Pharm. Des.* **18**, 27–33.

412. Turner RS, Thomas RG, Craft S, et al. (2015) A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of resveratrol for Alzheimer disease. *Neurology* **85**, 1383–1391.
413. Moussa C, Hebron M, Huang X, et al. (2017) Resveratrol regulates neuro-inflammation and induces adaptive immunity in Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation* **14**.
414. Imamura H, Yamaguchi T, Nagayama D, et al. (2017) Resveratrol Ameliorates Arterial Stiffness Assessed by Cardio-Ankle Vascular Index in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Int Heart J* **58**, 577–583.
415. Mansur AP, Roggerio A, Goes MFS, et al. (2017) Serum concentrations and gene expression of sirtuin 1 in healthy and slightly overweight subjects after caloric restriction or resveratrol supplementation: A randomized trial. *Int. J. Cardiol.* **227**, 788–794.
416. Farazuddin M, Dua B, Zia Q, et al. (2014) Chemotherapeutic potential of curcumin-bearing microcells against hepatocellular carcinoma in model animals. *International journal of nanomedicine* **9**, 1139–52.
417. Xiong Z, Hongmei Z, Lu S, et al. (2011) Curcumin mediates presenilin-1 activity to reduce β -amyloid production in a model of Alzheimer's Disease. *Pharmacol Rep* **63**, 1101–1108.
418. Thapa A, Vernon BC, De la Peña K, et al. (2013) Membrane-mediated neuroprotection by curcumin from amyloid- β -peptide-induced toxicity. *Langmuir* **29**, 11713–11723.
419. Huang H-C, Chang P, Lu S-Y, et al. (2015) Protection of curcumin against amyloid- β -induced cell damage and death involves the prevention from NMDA receptor-mediated intracellular Ca²⁺ elevation. *Journal of Receptors and Signal Transduction* **35**, 450–457.
420. Thapa A, Jett SD & Chi EY (2016) Curcumin Attenuates Amyloid- β Aggregate Toxicity and Modulates Amyloid- β Aggregation Pathway. *ACS Chem Neurosci* **7**, 56–68.
421. Zheng K, Dai X, Xiao N, et al. (2017) Curcumin Ameliorates Memory Decline via Inhibiting BACE1 Expression and β -Amyloid Pathology in 5x^{FAD} Transgenic Mice. *Mol. Neurobiol.* **54**, 1967–1977.
422. Samy DM, Ismail CA, Nassra RA, et al. (2016) Downstream modulation of extrinsic apoptotic pathway in streptozotocin-induced Alzheimer's dementia in rats: Erythropoietin versus curcumin. *Eur. J. Pharmacol.* **770**, 52–60.
423. Ono K, Hasegawa K, Naiki H, et al. (2004) Curcumin has potent anti-amyloidogenic effects for Alzheimer's beta-amyloid fibrils in vitro. *J. Neurosci. Res.* **75**, 742–750.
424. Yang F, Lim GP, Begum AN, et al. (2005) Curcumin inhibits formation of amyloid beta oligomers and fibrils, binds plaques, and reduces amyloid in vivo. *J. Biol. Chem.* **280**, 5892–5901.
425. Huang H-C, Tang D, Xu K, et al. (2014) Curcumin attenuates amyloid- β -induced tau hyperphosphorylation in human neuroblastoma SH-SY5Y cells involving PTEN/Akt/GSK-3 β signaling pathway. *J. Recept. Signal Transduct. Res.* **34**, 26–37.
426. Miyasaka T, Xie C, Yoshimura S, et al. (2016) Curcumin improves tau-induced neuronal dysfunction of nematodes. *Neurobiol. Aging* **39**, 69–81.

427. Cianciulli A, Calvello R, Porro C, et al. (2016) PI3k/Akt signalling pathway plays a crucial role in the anti-inflammatory effects of curcumin in LPS-activated microglia. *Int. Immunopharmacol.* **36**, 282–290.
428. Shi X, Zheng Z, Li J, et al. (2015) Curcumin inhibits A β -induced microglial inflammatory responses in vitro: Involvement of ERK1/2 and p38 signaling pathways. *Neurosci. Lett.* **594**, 105–110.
429. Menon VP & Sudheer AR (2007) Antioxidant and anti-inflammatory properties of curcumin. *Adv. Exp. Med. Biol.* **595**, 105–125.
430. Lin YG, Kunnumakkara AB, Nair A, et al. (2007) Curcumin inhibits tumor growth and angiogenesis in ovarian carcinoma by targeting the nuclear factor-kappaB pathway. *Clin. Cancer Res.* **13**, 3423–3430.
431. Picciano AL & Vaden TD (2013) Complexation between Cu(II) and curcumin in the presence of two different segments of amyloid β . *Biophys. Chem.* **184**, 62–67.
432. Akinyemi AJ, Okonkwo PK, Faboya OA, et al. (2017) Curcumin improves episodic memory in cadmium induced memory impairment through inhibition of acetylcholinesterase and adenosine deaminase activities in a rat model. *Metab Brain Dis* **32**, 87–95.
433. Khalil RM & Khedr NF (2016) Curcumin Protects against Monosodium Glutamate Neurotoxicity and Decreasing NMDA2B and mGluR5 Expression in Rat Hippocampus. *Neurosignals* **24**, 81–87.
434. Ng T-P, Chiam P-C, Lee T, et al. (2006) Curry consumption and cognitive function in the elderly. *Am. J. Epidemiol.* **164**, 898–906.
435. Baum L, Lam CWK, Cheung SK-K, et al. (2008) Six-month randomized, placebo-controlled, double-blind, pilot clinical trial of curcumin in patients with Alzheimer disease. *J Clin Psychopharmacol* **28**, 110–113.
436. Sahebkar A, Serban M-C, Ursoniu S, et al. (2015) Effect of curcuminoids on oxidative stress: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Functional Foods* **18**, 898–909.
437. DiSilvestro RA, Joseph E, Zhao S, et al. (2012) Diverse effects of a low dose supplement of lipidated curcumin in healthy middle aged people. *Nutr J* **11**, 79.
438. Weinreb O, Mandel S, Amit T, et al. (2004) Neurological mechanisms of green tea polyphenols in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *J. Nutr. Biochem.* **15**, 506–516.
439. Levites Y, Amit T, Mandel S, et al. (2003) Neuroprotection and neurorescue against Abeta toxicity and PKC-dependent release of nonamyloidogenic soluble precursor protein by green tea polyphenol (-)-epigallocatechin-3-gallate. *FASEB J.* **17**, 952–954.
440. Qin X-Y, Cheng Y & Yu L-C (2012) Potential protection of green tea polyphenols against intracellular amyloid beta-induced toxicity on primary cultured prefrontal cortical neurons of rats. *Neurosci. Lett.* **513**, 170–173.
441. Okello EJ, Leylabi R & McDougall GJ (2012) Inhibition of acetylcholinesterase by green and white tea and their simulated intestinal metabolites. *Food Funct* **3**, 651–661.

442. Wobst HJ, Sharma A, Diamond MI, et al. (2015) The green tea polyphenol (-)-epigallocatechin gallate prevents the aggregation of tau protein into toxic oligomers at substoichiometric ratios. *FEBS Lett* **589**, 77–83.
443. Jeong JH, Kim HJ, Lee TJ, et al. (2004) Epigallocatechin 3-gallate attenuates neuronal damage induced by 3-hydroxykynurenine. *Toxicology* **195**, 53–60.
444. Lin YL & Lin JK (1997) (-)-Epigallocatechin-3-gallate blocks the induction of nitric oxide synthase by down-regulating lipopolysaccharide-induced activity of transcription factor nuclear factor-kappaB. *Mol. Pharmacol.* **52**, 465–472.
445. Levites Y, Weinreb O, Maor G, et al. (2001) Green tea polyphenol (-)-epigallocatechin-3-gallate prevents N-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-induced dopaminergic neurodegeneration. *J. Neurochem.* **78**, 1073–1082.
446. Lee K-W, Im J-Y, Woo J-M, et al. (2013) Neuroprotective and anti-inflammatory properties of a coffee component in the MPTP model of Parkinson's disease. *Neurotherapeutics* **10**, 143–153.
447. Wu K-J, Hsieh M-T, Wu C-R, et al. (2012) Green Tea Extract Ameliorates Learning and Memory Deficits in Ischemic Rats via Its Active Component Polyphenol Epigallocatechin-3-gallate by Modulation of Oxidative Stress and Neuroinflammation. *Evid Based Complement Alternat Med* **2012**.
448. Lin C-L, Chen T-F, Chiu M-J, et al. (2009) Epigallocatechin gallate (EGCG) suppresses beta-amyloid-induced neurotoxicity through inhibiting c-Abl/FE65 nuclear translocation and GSK3 beta activation. *Neurobiol. Aging* **30**, 81–92.
449. Cascella M, Bimonte S, Muzio MR, et al. (2017) The efficacy of Epigallocatechin-3-gallate (green tea) in the treatment of Alzheimer's disease: an overview of pre-clinical studies and translational perspectives in clinical practice. *Infect Agent Cancer* **12**.
450. Ritchie K & Lovestone S (2002) The dementias. *Lancet* **360**, 1759–1766.
451. Sheridan C (2015) Pivotal trials for β -secretase inhibitors in Alzheimer's. *Nat. Biotechnol.* **33**, 115–116.
452. Kuriyama S, Hozawa A, Ohmori K, et al. (2006) Green tea consumption and cognitive function: a cross-sectional study from the Tsurugaya Project 1. *Am. J. Clin. Nutr.* **83**, 355–361.
453. Ng T-P, Feng L, Niti M, et al. (2008) Tea consumption and cognitive impairment and decline in older Chinese adults. *Am. J. Clin. Nutr.* **88**, 224–231.
454. Nurk E, Refsum H, Drevon CA, et al. (2009) Intake of flavonoid-rich wine, tea, and chocolate by elderly men and women is associated with better cognitive test performance. *J. Nutr.* **139**, 120–127.
455. Feng L, Gwee X, Kua E-H, et al. (2010) Cognitive function and tea consumption in community dwelling older Chinese in Singapore. *J Nutr Health Aging* **14**, 433–438.
456. Huang C-Q, Dong B-R, Zhang Y-L, et al. (2009) Association of cognitive impairment with smoking, alcohol consumption, tea consumption, and exercise among Chinese nonagenarians/centenarians. *Cogn Behav Neurol* **22**, 190–196.

457. Erba D, Riso P, Bordoni A, et al. (2005) Effectiveness of moderate green tea consumption on antioxidative status and plasma lipid profile in humans. *J. Nutr. Biochem.* **16**, 144–149.
458. Panza VSP, Wazlawik E, Ricardo Schütz G, et al. (2008) Consumption of green tea favorably affects oxidative stress markers in weight-trained men. *Nutrition* **24**, 433–442.
459. Camfield DA, Stough C, Farrimond J, et al. (2014) Acute effects of tea constituents L-theanine, caffeine, and epigallocatechin gallate on cognitive function and mood: a systematic review and meta-analysis. *Nutr. Rev.* **72**, 507–522.
460. Wightman EL, Haskell CF, Forster JS, et al. (2012) Epigallocatechin gallate, cerebral blood flow parameters, cognitive performance and mood in healthy humans: a double-blind, placebo-controlled, crossover investigation. *Hum Psychopharmacol* **27**, 177–186.
461. Ide K, Yamada H, Takuma N, et al. (2014) Green tea consumption affects cognitive dysfunction in the elderly: a pilot study. *Nutrients* **6**, 4032–4042.
462. Friedemann P (2009) Sunphenon EGCg (Epigallocatechin-Gallate) in the Early Stage of Alzheimer's Disease - Full Text View - ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00951834>.
463. Porte-Filtre L (2016) La caféine, molécule du café. *Le Porte-Filtre*. <https://leportefiltre.com/la-cafeine-molecule-du-cafe/>.
464. Arendash GW & Cao C (2010) Caffeine and coffee as therapeutics against Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis.* **20 Suppl 1**, S117-126.
465. Arendash GW, Schleif W, Rezai-Zadeh K, et al. (2006) Caffeine protects Alzheimer's mice against cognitive impairment and reduces brain beta-amyloid production. *Neuroscience* **142**, 941–952.
466. Mei M, Su B, Harrison K, et al. (2006) Distribution, levels and phosphorylation of Raf-1 in Alzheimer's disease. *Journal of Neurochemistry* **99**, 1377–1388.
467. Arendash GW, Mori T, Cao C, et al. (2009) Caffeine reverses cognitive impairment and decreases brain amyloid-beta levels in aged Alzheimer's disease mice. *J. Alzheimers Dis.* **17**, 661–680.
468. Cao C, Cirrito JR, Lin X, et al. (2009) Caffeine suppresses β -amyloid levels in plasma and brain of Alzheimer's transgenic mice. *J Alzheimers Dis* **17**, 681–697.
469. Prasanthi JRP, Dasari B, Marwarha G, et al. (2010) Caffeine protects against oxidative stress and Alzheimer's disease-like pathology in rabbit hippocampus induced by cholesterol-enriched diet. *Free Radic Biol Med* **49**, 1212–1220.
470. Abuznait AH, Cain C, Ingram D, et al. (2011) Up-regulation of P-glycoprotein reduces intracellular accumulation of beta amyloid: investigation of P-glycoprotein as a novel therapeutic target for Alzheimer's disease. *J. Pharm. Pharmacol.* **63**, 1111–1118.
471. Rapposelli S, Digiacomo M & Balsamo A (2009) P-gp transporter and its role in neurodegenerative diseases. *Curr Top Med Chem* **9**, 209–217.

472. Qosa H, Abuznait AH, Hill RA, et al. (2012) Enhanced brain amyloid- β clearance by rifampicin and caffeine as a possible protective mechanism against Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis.* **31**, 151–165.
473. Shi X, Dalal NS & Jain AC (1991) Antioxidant behaviour of caffeine: efficient scavenging of hydroxyl radicals. *Food Chem. Toxicol.* **29**, 1–6.
474. Farah A & Donangelo CM (2006) Phenolic compounds in coffee. *Brazilian Journal of Plant Physiology* **18**, 23–36.
475. Fuster MD, Mitchell AE, Ochi H, et al. (2000) Antioxidative activities of heterocyclic compounds formed in brewed coffee. *J. Agric. Food Chem.* **48**, 5600–5603.
476. Kim S-S, Park R-Y, Jeon H-J, et al. (2005) Neuroprotective effects of 3,5-dicaffeoylquinic acid on hydrogen peroxide-induced cell death in SH-SY5Y cells. *Phytother Res* **19**, 243–245.
477. Chang W-C, Chen C-H, Lee M-F, et al. (2010) Chlorogenic acid attenuates adhesion molecules upregulation in IL-1 β -treated endothelial cells. *Eur J Nutr* **49**, 267–275.
478. Kwon S-H, Lee H-K, Kim J-A, et al. (2010) Neuroprotective effects of chlorogenic acid on scopolamine-induced amnesia via anti-acetylcholinesterase and anti-oxidative activities in mice. *Eur. J. Pharmacol.* **649**, 210–217.
479. Chen X, Gawryluk JW, Wagener JF, et al. (2008) Caffeine blocks disruption of blood brain barrier in a rabbit model of Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation* **5**, 12.
480. Chen J-F, Lee C & Chern Y (2014) Adenosine receptor neurobiology: overview. *Int. Rev. Neurobiol.* **119**, 1–49.
481. de Mendonça A & Ribeiro JA (1990) 2-Chloroadenosine decreases long-term potentiation in the hippocampal CA1 area of the rat. *Neurosci. Lett.* **118**, 107–111.
482. Angulo E, Casadó V, Mallol J, et al. (2003) A1 adenosine receptors accumulate in neurodegenerative structures in Alzheimer disease and mediate both amyloid precursor protein processing and tau phosphorylation and translocation. *Brain Pathol.* **13**, 440–451.
483. Acquas E, Tanda G & Di Chiara G (2002) Differential effects of caffeine on dopamine and acetylcholine transmission in brain areas of drug-naive and caffeine-pretreated rats. *Neuropsychopharmacology* **27**, 182–193.
484. Dall'Igna OP, Porciúncula LO, Souza DO, et al. (2003) Neuroprotection by caffeine and adenosine A2A receptor blockade of beta-amyloid neurotoxicity. *Br. J. Pharmacol.* **138**, 1207–1209.
485. Graeber MB & Streit WJ (2010) Microglia: biology and pathology. *Acta Neuropathol.* **119**, 89–105.
486. Ruiz-Medina J, Pinto-Xavier A, Rodríguez-Arias M, et al. (2013) Influence of chronic caffeine on MDMA-induced behavioral and neuroinflammatory response in mice. *Psychopharmacology (Berl.)* **226**, 433–444.
487. Cunha RA, Johansson B, Fredholm BB, et al. (1995) Adenosine A2A receptors stimulate acetylcholine release from nerve terminals of the rat hippocampus. *Neurosci. Lett.* **196**, 41–44.

488. Jin S & Fredholm BB (1997) Adenosine A2A receptor stimulation increases release of acetylcholine from rat hippocampus but not striatum, and does not affect catecholamine release. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* **355**, 48–56.
489. Rebola N, Sebastião AM, de Mendonca A, et al. (2003) Enhanced adenosine A2A receptor facilitation of synaptic transmission in the hippocampus of aged rats. *J. Neurophysiol.* **90**, 1295–1303.
490. Laurent C, Burnouf S, Ferry B, et al. (2016) A2A adenosine receptor deletion is protective in a mouse model of Tauopathy. *Mol. Psychiatry* **21**, 97–107.
491. Johansson B, Georgiev V, Kuosmanen T, et al. (1996) Long-term treatment with some methylxanthines decreases the susceptibility to bicuculline- and pentylentetrazol-induced seizures in mice. Relationship to c-fos expression and receptor binding. *Eur. J. Neurosci.* **8**, 2447–2458.
492. Lorist MM, Snel J, Mulder G, et al. (1995) Aging, caffeine, and information processing: an event-related potential analysis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **96**, 453–467.
493. Ritchie K, Carrière I, de Mendonca A, et al. (2007) The neuroprotective effects of caffeine: a prospective population study (the Three City Study). *Neurology* **69**, 536–545.
494. Borota D, Murray E, Keceli G, et al. (2014) Post-study caffeine administration enhances memory consolidation in humans. *Nat. Neurosci.* **17**, 201–203.
495. Wu L, Sun D & He Y (2017) Coffee intake and the incident risk of cognitive disorders: A dose-response meta-analysis of nine prospective cohort studies. *Clin Nutr* **36**, 730–736.
496. Fredholm BB, Bättig K, Holmén J, et al. (1999) Actions of caffeine in the brain with special reference to factors that contribute to its widespread use. *Pharmacol. Rev.* **51**, 83–133.
497. Rees K, Allen D & Lader M (1999) The influences of age and caffeine on psychomotor and cognitive function. *Psychopharmacology (Berl.)* **145**, 181–188.
498. Riedel W, Hogervorst E, Lebox R, et al. (1995) Caffeine attenuates scopolamine-induced memory impairment in humans. *Psychopharmacology (Berl.)* **122**, 158–168.
499. Maia L & de Mendonça A (2002) Does caffeine intake protect from Alzheimer's disease? *Eur. J. Neurol.* **9**, 377–382.
500. van Gelder BM, Buijsse B, Tijhuis M, et al. (2007) Coffee consumption is inversely associated with cognitive decline in elderly European men: the FINE Study. *Eur J Clin Nutr* **61**, 226–232.
501. Eskelinen MH, Ngandu T, Tuomilehto J, et al. (2009) Midlife coffee and tea drinking and the risk of late-life dementia: a population-based CAIDE study. *J. Alzheimers Dis.* **16**, 85–91.
502. Newport DM (2019) *The Complete Book of Ketones: A Practical Guide to Ketogenic Diets and Ketone Supplements*. 1 edition. Basic Health Publications, Inc.
503. Serrand M (2014) *Maladie d'Alzheimer - Et s'il y avait un traitement ?* Thierry Souccar.
504. DACH (2015) Valeurs de référence DACH. *Société Suisse de Nutrition SSN*.

505. Anses (2016) Les lipides | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. .
506. Aquimer (2019) Nutraqua - Composition nutritionnelle des produits aquatiques. *Nutraqua*. <https://nutraqua.com/fr/>.
507. Anses (2017) Anses - Table de composition nutritionnelle des aliments Ciqual 2017. <https://ciqual.anses.fr/>.
508. Mann NJ, Johnson LG, Warrick GE, et al. (1995) The arachidonic acid content of the Australian diet is lower than previously estimated. *J. Nutr.* **125**, 2528–2535.
509. Sioen I, Huybrechts I, Verbeke W, et al. (2007) n-6 and n-3 PUFA intakes of pre-school children in Flanders, Belgium. *Br. J. Nutr.* **98**, 819–825.
510. Rett BS & Whelan J (2011) Increasing dietary linoleic acid does not increase tissue arachidonic acid content in adults consuming Western-type diets: a systematic review. *Nutr Metab (Lond)* **8**, 36.
511. Anses (2015) *Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail*. 46. Maisons-Alfort: .
512. Les diététistes du Canada (2019) Ce que vous devez savoir au sujet de la vitamine A - Unlock Food. *Découvrez Les Aliments*. [https://www.unlockfood.ca/fr/Articles/Elements-nutritifs-\(vitamines-et-mineraux\)/Ce-que-vous-devez-savoir-au-sujet-de-la-vitamine-A.aspx](https://www.unlockfood.ca/fr/Articles/Elements-nutritifs-(vitamines-et-mineraux)/Ce-que-vous-devez-savoir-au-sujet-de-la-vitamine-A.aspx).
513. Bredeesen D (2018) *La fin d'Alzheimer*. Thierry Souccar.
514. Mielgo-Ayuso J, Aparicio-Ugarriza R, Olza J, et al. (2018) Dietary Intake and Food Sources of Niacin, Riboflavin, Thiamin and Vitamin B6 in a Representative Sample of the Spanish Population. The ANIBES Study. *Nutrients* **10**.
515. Aprifel (2019) Fiche nutritionnelle Vitamine B3. *Aprifel*. <http://www.aprifel.com/fiche-nutri-composant-vitamine-b3,23.html>.
516. Gutlland JC, Bereksi-Reguig B, Lequeu B, et al. (1984) Evaluation of pyridoxine intake and pyridoxine status among aged institutionalised people. *International journal for vitamin and nutrition research*.
517. Miller LT & Kerkvliet NI (1990) Effect of vitamin B6 on immunocompetence in the elderly. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **587**, 49–54.
518. Vir SC & Love AH (1977) Vitamin B6 status of institutionalised and non-institutionalised aged. *Int J Vitam Nutr Res* **47**, 364–372.
519. DACH (2018) Valeurs de référence DACH. *Société Suisse de Nutrition SSN*.
520. LARRUE J (2012) Besoins quotidiens en vitamine B9. *Guide des vitamines*.
521. Lökk J (2003) News and Views on Folate and Elderly Persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* **58**, M354–M361.

522. Haller (1999) The Vitamin Status and its Adequacy in the Elderly: An International Overview. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research* **69**, 160–168.
523. Russell RM, Krasinski SD, Samloff IM, et al. (1986) Folic acid malabsorption in atrophic gastritis: Possible compensation by bacterial folate synthesis. *Gastroenterology* **91**, 1476–1482.
524. Larrue J (2012) Aliments riches en vitamine B9. *Guide des vitamines*.
525. Vir SC & Love AH (1979) Nutritional status of institutionalized and noninstitutionalized aged in Belfast, Northern Ireland. *Am. J. Clin. Nutr.* **32**, 1934–1947.
526. Castetbon K, Vernay M, Malon A, et al. (2009) Dietary intake, physical activity and nutritional status in adults: the French nutrition and health survey (ENNS, 2006-2007). *Br. J. Nutr.* **102**, 733–743.
527. Hercberg et al. (1994) Vitamin D status of a healthy French population : dietary intakes and biochemical markers. 220–232.
528. Leonard SW, Paterson E, Atkinson JK, et al. (2005) Studies in humans using deuterium-labeled alpha- and gamma-tocopherols demonstrate faster plasma gamma-tocopherol disappearance and greater gamma-metabolite production. *Free Radic. Biol. Med.* **38**, 857–866.
529. Hercberg S, Galan P, Preziosi P, et al. (2004) The SU.VI.MAX Study: a randomized, placebo-controlled trial of the health effects of antioxidant vitamins and minerals. *Arch. Intern. Med.* **164**, 2335–2342.
530. Martin A (2001) *Apports nutritionnels conseillés pour la population française*. 3ème. Londres - Paris - New York: Editions Tec & Doc.
531. Campbell D, Bunker VW, Thomas AJ, et al. (1989) Selenium and vitamin E status of healthy and institutionalized elderly subjects: analysis of plasma, erythrocytes and platelets. *British Journal of Nutrition* **62**, 221–227.
532. Berr C, Arnaud J & Akbaraly TN (2012) Selenium and cognitive impairment: A brief-review based on results from the EVA study. *BioFactors* **38**, 139–144.
533. Andriollo-Sanchez M, Hininger-Favier I, Meunier N, et al. (2005) Zinc intake and status in middle-aged and older European subjects: the ZENITH study. *Eur J Clin Nutr* **59 Suppl 2**, S37-41.
534. Mocchegiani E, Costarelli L, Giacconi R, et al. (2012) Micronutrient (Zn, Cu, Fe)-gene interactions in ageing and inflammatory age-related diseases: implications for treatments. *Ageing Res. Rev.* **11**, 297–319.
535. Fliss H & Ménard M (1992) Oxidant-induced mobilization of zinc from metallothionein. *Arch. Biochem. Biophys.* **293**, 195–199.
536. Anses (2016) Exposition à l'aluminium par l'alimentation | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Anses.
537. Caballero B, Finglas P & Toldra F (2003) *Encyclopedia of Food Sciences and Nutrition - 2nd Edition*. 2nd ed.

538. Orgogozo JM, Dartigues JF, Lafont S, et al. (1997) Wine consumption and dementia in the elderly: a prospective community study in the Bordeaux area. *Rev. Neurol. (Paris)* **153**, 185–192.
539. Kocaadam B & Şanlıer N (2017) Curcumin, an active component of turmeric (*Curcuma longa*), and its effects on health. *Crit Rev Food Sci Nutr* **57**, 2889–2895.
540. Basnet P & Skalko-Basnet N (2011) Curcumin: An Anti-Inflammatory Molecule from a Curry Spice on the Path to Cancer Treatment. *Molecules* **16**, 4567–4598.
541. Shoba G, Joy D, Joseph T, et al. (1998) Influence of piperine on the pharmacokinetics of curcumin in animals and human volunteers. *Planta Med.* **64**, 353–356.
542. Schweikart J (2012) Catéchines dans le thé vert, blanc, et noir | Dr. Schweikart. *Thévert.com*.
543. Neves DB da J & Caldas ED (2017) Determination of caffeine and identification of undeclared substances in dietary supplements and caffeine dietary exposure assessment. *Food Chem. Toxicol.* **105**, 194–202.
544. biorganicblog (2018) 2.542 Aliments riches en caféine. *Bianca au Naturel*.
<https://biorganic.blog/2018/05/11/2-542-aliments-riches-en-cafeine/>.

Prévention de la maladie d'Alzheimer par la nutrition

Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie

Université de Picardie Jules Verne

Année universitaire 2019/2020

Résumé : La maladie d'Alzheimer (MA) est une affection neurodégénérative incurable dont le nombre d'individus atteints ne cesse d'augmenter. Elle est devenue une véritable priorité de santé publique tant au niveau de la recherche que dans l'accompagnement du patient. Elle entraîne la perte progressive de la mémoire et d'autres fonctions cognitives généralement après l'âge de 65 ans. La MA se caractérise par deux types de lésions principales : les plaques amyloïdes formées de dépôts de peptide A β et la présence de dégénérescences neurofibrillaires formées d'agrégats de protéine tau. Il n'existe à l'heure actuelle aucun moyen de prévenir cette maladie. Cependant, l'alimentation est un domaine de plus en plus étudié et son interaction avec la MA de plus en plus avérée. Associée à une bonne hygiène de vie, elle permettrait de ralentir le processus de vieillissement et de diminuer le risque de développer une MA. Certains macronutriments (glucides, lipides) et micronutriments (vitamines du groupe B, vitamine D, vitamine E, oligoéléments) protégeraient les neurones d'une destruction prématurée. Le déclin cognitif pourrait même dans certains cas être inversé. De plus, d'autres composés récemment étudiés (resvératrol, curcumine, caféine) démontrent des preuves d'efficacité intéressantes qui rejoindraient cette idée.

Mots clés : Maladie d'Alzheimer, nutrition, alimentation, vitamine, oligoélément, polyphénol, prévention, supplémentation.

Jury :

Président : **Mr. KAMEL Saïd.**
Professeur, Université de Picardie Jules Verne, Amiens.

Membres : **Mme. DEMAÏLLY Catherine.**
Professeur, Université de Picardie Jules Verne, Amiens.

Mme. GHIGHI Alice.
Docteur en pharmacie, Amiens.

Mr. FOULON Stéphane.
Médecin spécialiste en médecine générale, d'urgence et de la douleur, Amiens.