



HAL
open science

Place de la micronutrition dans la prévention du déclin cognitif

Anne-Charlotte Moquet

► **To cite this version:**

Anne-Charlotte Moquet. Place de la micronutrition dans la prévention du déclin cognitif. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03552734

HAL Id: dumas-03552734

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03552734v1>

Submitted on 2 Feb 2022

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

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



THÈSE D'EXERCICE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1
sous le sceau de l'Université Bretagne Loire

Thèse en vue du
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée par

Anne-Charlotte MOQUET

**Place de la
micronutrition dans
la prévention du
déclin cognitif**

**Thèse soutenue à Rennes
le 9 Juillet 2021**

devant le jury composé de :

Françoise LE DEVEHAT

Docteur en pharmacie / Maître de conférence, Université
de Rennes 1 / Président

Vincent LAGENTE

Docteur en pharmacie / Professeur, Université de Rennes
1 / Directeur de thèse

Morgane LE MOING

Docteur en pharmacie / Pharmacien assistant à Cesson-
Sévigné / *examineur*

Anne-Sophie LOISEL

Docteur en pharmacie / Pharmacien assistant à Saint-
Aubin-du-Cormier / *examineur*

Liste des enseignants-chercheurs de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques – ANNEE 2020-2021

Professeurs :

BOUSTIE Joël
DONNIO Pierre-Yves
FAILI Ahmad
FARDEL Olivier
FELDEN Brice
GAMBAROTA Giulio
GOUGEON Anne
LAGENTE Vincent
LE CORRE Pascal
LORANT (BOICHOT) Elisabeth
MOREL Isabelle
POREE François-Hugues
SERGENT Odile
SPARFEL-BERLIVET Lydie
TOMASI Sophie
VERNHET Laurent

Professeurs associés :

BUREAU Loïc
DAVOUST Noëlle

Professeurs émérites :

GUILLOUZO André
URIAC Philippe

Maîtres de conférences :

ABASQ-PAOFAI Marie-Laurence
ANINAT Caroline
AUGAGNEUR Yoann
BACLE Astrid
BEGRICHE Karima
BOUSARGHIN Latifa
BRANDHONNEUR Nolwenn
BRUYERE Arnaud
BUNETEL Laurence
CHOLLET-KRUGLER Marylène
COLLIN Xavier
DELALANDE Olivier
DELMAIL David
DION Sarah
DOLLO Gilles
GADAIS Charlène
GICQUEL Thomas
GILOT David
GOUAULT Nicolas

HITTI Eric
JEAN Mickaël
JOANNES Audrey
LECURER Valérie
LE FERREC Eric
LE GALL-DAVID Sandrine
LE PABIC Hélène
LEGOUIN-GARGADENNEC Béatrice
LOHEZIC-LE DEVEHAT Françoise
MARTIN-CHOULY Corinne
NOURY Fanny
PINEL-MARIE Marie-Laure
PODECHARD Normand
POTIN Sophie
RENAULT Jacques
ROUILLON Astrid

Assistant hospitalo-universitaire (AHU) :

AUTIER Brice
LE DARE Brendan
MENARD Guillaume

ATER :

KOWOUVI Koffi

LRU :

AFONSO Damien
BELLAMRI Nessrine
FONTANEL Didier

Remerciements

Mr Vincent Lagente. Je ne saurais comment vous remercier d'avoir accepté tout de suite la relecture de ce travail. Merci pour votre bienveillance et votre implication. J'en profite pour remercier infiniment Jean-Philippe Launay de nous avoir mis en contact.

Mme Françoise Le Dévéhat. Merci de me faire l'honneur de présider cette thèse. Plus largement merci pour votre présence à la faculté au sein de nos études. Vous êtes une professeure tant appréciée du fait de votre implication sans faille, et votre disponibilité à toute épreuve. A jamais je garderai de vous votre gentillesse, votre sourire, votre bienveillance.

Anne-Sophie, merci de ta relecture et de ton soutien pour ce travail. Plus largement merci pour ta bienveillance et tout ce que tu m'as appris pendant ces 2 années à travailler ensemble. Tu es un véritable modèle de pharmacien d'officine pour moi. Passionnée, passionnante, disponible, humaine, compréhensive... je suis fière de t'avoir dans mon jury de thèse.

Morgane, t'avoir dans mon jury de thèse était une évidence tant nous avons en commun cette passion pour la micronutrition. Merci pour ta précieuse relecture, ton soutien durant mon stage officinal, dont je ne peux garder qu'un excellent souvenir. Ta passion pour ton métier, ton implication, ton savoir ne sont qu'inspirants dans ma pratique quotidienne. Je suis également très fière de t'avoir dans mon jury.

Papa et Maman. Sans vous il n'y aurait rien eu. Merci de m'avoir donné ce goût pour le milieu médical. Vos discussions m'ont, je le crois, inconsciemment donné envie de m'orienter vers cette voie. Papa, merci de m'avoir transmis l'amour et la passion qu'on peut avoir pour son métier. Merci pour votre implication, votre bienveillance, votre soutien durant mes études, et au-delà. Ça n'a pas été facile tous les jours, mais j'y suis arrivée ! Je vous aime.

Sophie et Louis-Marie. Je suis tellement fière d'être votre sœur aînée. Merci pour vos précieux conseils au quotidien qui m'aident dans mon exercice actuel et futur... Vous savez que de la même manière vous pourrez compter sur moi. Vous en formez une belle paire (de jumeaux) !

Nanny. Une 2^{ème} maman, un modèle de force... tu as su brillamment m'accompagner tout au long de mon parcours. Merci de ta présence, ton soutien sans faille, ta dévotion, et tous ces déjeuners réconfortants pendant mon stage de 6^{ème} année (promis, je ne donne pas l'adresse !). Nos appels fréquents sont toujours pour moi une bulle d'oxygène, et sont la preuve de ce lien si particulier qui nous unis. J'ai évidemment une pensée émue pour Taddy.

A mes grands-parents. Mamie, que j'aurai aimé avoir ton œil d'infirmière avertie pour juger de ce travail. J'espère que de là où vous êtes, vous êtes fiers de moi. Moi en tous cas je suis fière de vous et d'être votre petite fille. Merci pour ce que vous m'avez transmis, c'est si précieux.

A mes nombreux **cousins et cousines, oncles et tantes.** Même si on ne se voit pas beaucoup, la famille c'est sacré !

Marianne, Nicolas, Anguée, Marie-Claude, Bernard, Robin, Solène, Alice. Merci de votre soutien et de la place que vous m'avez laissée dans votre belle et grande famille.

A tous mes amis de plus ou moins longue date sans qui toutes ces années d'études n'auraient pas été ce qu'elles ont été.

Béné, Solène. Mes 2 plus vieilles amies.

Samuel. Un de mes soutien infailible en PACES. Merci d'avoir été toi. Merci pour tous ces fous rires, merci pour ces moments d'évasion. Tu as su rendre ces 2 années plus légères. Sans toi je n'aurai pas su tenir le coup. Tu as été un bol d'oxygène.

Bertille. Une belle et longue rencontre de PACES.

Jenny. Babe, merci d'être toi. Nos fous rires, notre complicité sont si précieux. Tu pourras à jamais compter sur moi, comme tu as toujours su être là pour moi, même si je manque cruellement de temps. Je t'aime. ALV-ALM.

Emilie. Que d'heures passées derrière un bureau ou un comptoir de bar un verre de vin (rouge) à la main !! Merci de ta bonne humeur et de ton soutien à toute épreuve pendant toutes mes années de pharma. Je garderai toujours un souvenir plus doux de ces moments de révisions avec toi. « *Wake me up before you go* » « *Guacamole* » et tous les compil Youtube de Noël resteront à jamais associés à toi. Tu peux être fière de la personne que tu es. Attends-toi à me voir vite débarquer en vacances en Guyane !

Ludivine. Team Suze pour toujours bb ! Qu'aurais-je fait sans toi pour réviser la compta ? Merci d'avoir été là pour me soutenir pendant toutes ces années, d'avoir été une oreille attentive. Merci d'avoir accompagné ma (bonne) descente. Tu fais partie de ces amitiés si précieuses qui m'ont tant apporté.

Marie, ma mémé Patate. Tu fais aussi partie de ces piliers sans qui mes années de pharma auraient plus fades. Une grosse pensée pour nos soirées improbables papote/apéro, nos WE tourangeaux, briochains... Merci de ton écoute attentive et de ta présence à mes côtés petite loutre des îles (chaleeeeeeur sous les cocotiers – petite référence obligée à Marco !).

Maude, ma plus belle rencontre de stage hospitalo universitaire. Merci pour ta bonne humeur, notre binôme papote potins, tes ti-punch ou autres rhums arrangés dont Clément et toi avez le secret... Ton amitié est si précieuse. Tu fais aussi partie de ces personnes qui m'ont marqué pendant mes études, et qui continuent encore de compter pour moi.

A la **Pharmacie du Centre Alma**. Merci à Maxime Helbert et Jean-Philippe Launay de m'avoir donné la chance d'évoluer dans une si belle structure. Merci à l'ensemble de l'équipe qui me permet aujourd'hui de m'épanouir pleinement dans mon quotidien, et toujours dans la bonne humeur !

Une pensée tout particulière pour **Solène**. A notre coup de cœur professionnel. A notre merveilleux projet à venir. Merci de m'embarquer dans cette belle aventure. J'en profite aussi pour remercier Maxime Helbert et Jean-Philippe Launay pour leur confiance, leur soutien et leur implication dans ce projet.

Mon **Titi**. Qui aurait cru que cette rencontre de PACES serait aussi déterminante pour nous ? Tu es depuis plus de 4 ans un soutien inconditionnel. Sans toi, sans ton amour, ta patience, ta bienveillance, je n'en serai jamais arrivée là. Merci de ton soutien dans mes (trop nombreux) moments de doute. Merci de ta motivation chaque jour. Merci d'être toi et de m'avoir fait évoluer de la sorte. Je n'arriverai jamais à utiliser les mots justes pour te dire oh combien je suis reconnaissante et fière de ta présence à mes côtés. Merci pour tes relectures et ton précieux avis sur ce travail, sans toi je n'aurai pas réussi à aller au bout. Merci de m'apaiser dans mes moments de stress. Tant sur le plan personnel que professionnel, merci pour tout ce que tu m'apportes. A tous nos moments passés ensemble et aux milliers d'autres qui suivront. Je t'aime.

Une page se tourne, mais ça n'est que pour mieux écrire la suite du livre.

Serment de Galien

En présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples, je jure :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ;

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



Sommaire

INTRODUCTION	14
I – PHYSIOPATHOLOGIE DU DECLIN COGNITIF ET DE LA MALADIE D’ALZHEIMER	17
I – 1. DÉFINITIONS	17
I – 1. 1. <i>Déclin cognitif</i>	17
I – 1. 2. <i>Maladie d’Alzheimer</i>	17
I – 2. ANATOMIE DU CERVEAU	19
I – 2. 1. <i>Anatomie fonctionnelle</i>	19
I – 2. 2. <i>Anatomie structurale</i>	20
I – 2. 2. 1. Les lobes.....	20
I – 2. 2. 2. Le système limbique	20
I – 3. PHYSIOPATHOLOGIE DU DECLIN COGNITIF.....	21
I – 3. 1. <i>Niveau macroscopique</i>	21
I – 3. 1. 1. Diminution de trophicité.....	21
I – 3. 1. 2. Diminution de la plasticité neuronale	21
I – 3. 2. <i>Niveau microscopique</i>	22
I – 3. 2. 1. Formation de plaques séniles	22
I – 3. 2. 2. Dégénérescence neuro fibrillaire	23
I – 4. PHYSIOPATHOLOGIE DE LA MALADIE D’ALZHEIMER.....	23
I – 4. 1. <i>Niveau macroscopique</i>	23
I – 4. 2. <i>Niveau microscopique</i>	24
I – 4. 2. 1. Formation de plaques séniles et dégénérescence neuro fibrillaire	24
I – 4. 2. 2. Phénomène oxydatif et inflammation chronique	25
I – 4. 2. 3. Rôle des neurotransmetteurs	27
I – 4. 2. 3. 1. Acétylcholine	27
I – 4. 2. 3. 2. Glutamate	29
I – 4. 2. 3. 3. Autres neurotransmetteurs	30
I – 4. 2. 4. Influence de la génétique.....	31
I – 5. TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX DISPONIBLES	31
I – 5. 1. <i>Anticholinestérasiques</i>	32
I – 5. 2. <i>Antagonistes des récepteurs NMDA</i>	33
II – INFLUENCES DIVERSES MODULANTS LA SURVENUE DU DECLIN COGNITIF	35
II – 1. FACTEURS DE RISQUES.....	35
II – 1. 1. <i>Pathologies induisant une inflammation chronique et un stress oxydant</i>	35
II – 1. 1. 1. Obésité.....	35
II – 1. 1. 2. Diabète.....	36
II – 1. 1. 3. Autres pathologies inflammatoires aggravantes	37
II – 1. 1. 4. Dépression	38
II – 1. 2. <i>Tabac et nicotine</i>	39
II – 1. 3. <i>Sexe</i>	39
II – 2. FACTEURS PROTECTEURS	40
II – 2. 1. <i>Activité physique régulière</i>	40
II – 2. 2. <i>Stimulation cérébrale, loisirs, sociabilité</i>	40
II – 2. 3. <i>Sommeil</i>	40
II – 2. 4. <i>Prise régulière d’anti inflammatoires non stéroïdiens</i>	41

III – APPROCHE MICRONUTRITIONNELLE	42
III – 1. VITAMINES	42
III – 1. 1. Vitamine D ou calciférol	43
III – 1. 2. Vitamine A ou rétinol	45
III – 1. 3. Vitamine C ou acide ascorbique	47
III – 1. 4. Vitamines E ou α tocophérol	48
III – 2. MINERAUX ET OLIGO-ELEMENTS	49
III – 2. 1. Cuivre	49
III – 2. 2. Manganèse	50
III – 2. 3. Zinc	50
III – 2. 4. Sélénium	51
III – 4. ACIDES GRAS INSATURES	52
III – 5. PLANTES ET AUTRES COMPOSES	54
III – 5. 1. Curcumine	54
III – 5. 2. Propolis	55
III – 5. 3. Myrtilles	57
III – 5. 4. Bacopa	58
 IV – FORMULATION DE COMPLEMENT ALIMENTAIRE	 61
IV – 1. DEFINITION ET REGLEMENTATION DES COMPLEMENTS ALIMENTAIRES	61
IV – 1. 1 Place des compléments alimentaires en France	61
IV – 1. 2. Définition et cadre législatif	61
IV – 1. 3. Formes galéniques autorisées	62
IV – 1. 4. Ingrédients autorisés	62
IV – 1. 5. Étiquetage	63
IV – 1. 5. 1. Allégations nutritionnelles de santé	63
IV – 1. 5. 2. Mentions obligatoires	64
IV – 1. 6. Procédés de fabrication, sécurité et qualité	66
IV – 1. 7. Déclaration de mise sur le marché	67
IV – 1. 8. Nutrivigilance	67
IV – 1. 9. Bilan	68
IV – 2. DISCUSSION	69
 V – PERSPECTIVES FUTURES ET ROLE DU MICROBIOTE INTESTINAL	 72
V – 1. DEFINITION	72
V – 2. COMPOSITION DU MICROBIOTE INTESTINAL	73
V – 3. NOTIONS DE PRE ET PROBIOTIQUES	74
V – 4. MICROBIOTE INTESTINAL, AXE INTESTIN-CERVEAU ET MALADIE D'ALZHEIMER	75
V – 4. 1. Dysbiose, déclin cognitif et maladie d'Alzheimer	76
V – 4. 2. Affaiblissement de la barrière intestinale	78
V – 4. PROBIOTIQUES PRESENTANT UN INTERET DANS LA MALADIE D'ALZHEIMER	78
 CONCLUSION	 80
 BIBLIOGRAPHIE	 81

Liste des figures :

Figure 1. Représentation histologique de la structure du cerveau.....	19
Figure 2. Représentation d'un neurone.	19
Figure 3. Représentation structurale du cerveau.	20
Figure 4. Visualisation des plaques amyloïdes.	22
Figure 5. Mise en évidence de certaines zones du cerveau.	24
Figure 6. Représentation du phénomène de stress oxydant ; balance radicaux libres / anti oxydants.....	26
Figure 7. Visualisation des neurones et de leur environnement, microglie notamment.	27
Figure 8. Synapse cholinergique neuronale.	28
Figure 9. Synapse glutamatergique neuronale.	29
Figure 10. Voies de signalisation ayant un rôle dans la neurotransmission.....	30
Figure 11. Mécanisme d'action des anticholinestérasiques.	32
Figure 12. Mécanisme d'action du récepteurs NMDA.	33
Figure 13. Mécanisme d'action des antagonistes des récepteurs NMDA.....	34
Figure 14. Visualisation du phénomène d'athérosclérose versus artère normale.	38
Figure 15. Métabolisme de la vitamine D.	44
Figure 16. Sources et métabolisme de la vitamine A.	46
Figure 17. Configuration chimique des 2 types d'acides gras.	52
Figure 18. Représentation de la curcumine.....	54
Figure 19. Groupement phénolique ; visualisation du noyau benzénique ainsi que du groupement hydroxyle....	54
Figure 20. Résines de propolis.	55
Figure 21. Visualisation des effets de la propolis verte du Brésil.....	57
Figure 22. Visualisation des composants de Bacopa monnieri.	58
Figure 23. Visualisation du rôle des bacosides dans la maladie d'Alzheimer.	59
Figure 24. Visualisation du rôle des bacosides sur le stress oxydant.....	60
Figure 25. Exemple d'étiquette selon les mentions obligatoires du règlement 1169/2011.....	65
Figure 26. Exemple d'étiquette selon les mentions obligatoires du décret n° 2006/352.....	66
Figure 27. Synthèse des différentes réglementations françaises et européennes régissant les compléments alimentaires.	68
Figure 28. Répartition du microbiote intestinal.....	72
Figure 29. Composition du microbiote intestinal.....	74
Figure 30. Visualisation de l'axe intestin-cerveau.	76
Figure 31. Mécanismes cellulaires du vieillissement.....	77
Figure 32. Modifications de la perméabilité intestinale avec l'âge.....	78

Liste des tableaux :

Tableau 1. Traitements symptomatiques disponibles pour la maladie d'Alzheimer.	32
Tableau 2. Apports en vitamine D.....	44
Tableau 3. Apports en vitamine A.....	46
Tableau 4. Apports en vitamine C.....	47
Tableau 5. Apports en vitamine E.....	48
Tableau 6. Classification et sources non exhaustives des ω 3 et 6.....	52
Tableau 7. Classification des différents types de propolis.	56
Tableau 8. Liste non exhaustive de probiotiques issus de la littérature concernant leurs effets bénéfiques dans la survenue du déclin cognitif et de la maladie d'Alzheimer.....	79

Liste des abréviations :

AA : Acide Arachidonique

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

AFSSA : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments

AL : Acide α Linoléique

ALA : Acide α Linoléique

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AMPA : Alpha-Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazole Propionic Acid

ANSES : Agence Nationale de Sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'Environnement et du travail

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

APOE : APO lipoprotéine E

APP : Amyloid Precursor Protein

ATP : Adenosine Tri Phosphate

BDNF : Brain-Derived Neurotrophic Factor

CE : Commission Européenne

CRP : C-Reactive Protein

DGCCRF : Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes

DHA : Acide DocosaHexaénoïque

EFSA : European Food Safety Authority

EHPAD : Établissement d'Hébergement pour Personnes Âgées Dépendantes

EMA : European Medicines Agency

EPA : Acide EicosaPentaénoïque

ERO : Espèce Réactive de l'Oxygène

FAO : Food and Agriculture Organization

HACCP : Hazard Analysis Critical Control Point

HAS : Haute Autorité de Santé

IL-1 : Interleukine 1

IL-6 : Interleukine 6

IMC : Indice de Masse Corporelle

INCO : INformation CONSommateurs

KAR : Killer Activation Receptor

LDL : Low Density Lipoprotein

NF κ B : Nuclear Factor Kappa B

NGF : Nerve Growth Factor

NMDA : N-Méthyl-D-Aspartate

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PAQUID : Personne Âgée Quid

SIRET : Système Informatique pour le Répertoire des Entreprises sur le Territoire

SNC : Système Nerveux Central

TAU : Tubulin Associated Unit

TNF α : Tumor Necrosis Factor Alpha

TVA : Taxe sur la Valeur Ajoutée

UE : Union Européenne

Introduction

Avec d'une part l'augmentation de l'espérance de vie et d'autre part le vieillissement de la population, la prévalence du déclin cognitif et des affections qui lui sont associées (maladie d'Alzheimer notamment) est une préoccupation majeure en terme de santé publique ; ces 2 paramètres étant très fortement corrélés à l'apparition de ces affections démentielles.

Devant cette préoccupation d'intérêt public, une grande étude de cohorte prospective, PAQUID (personne âgée quid), a été menée entre 1988 et 2001 (1). Le but de cette étude a été d'étudier chez les patients inclus l'évolution du vieillissement à la fois cérébral et fonctionnel après 65 ans, avec un suivi régulier.

La pertinence de cette étude repose sur plusieurs points.

Tout d'abord, elle a permis de se rendre compte de manière représentative de la prévalence du déclin cognitif ainsi que de la maladie d'Alzheimer dans la population générale, de par la sélection des patients inclus. En effet, les patients inclus ont été choisis au hasard via les listes électorales. L'étude a comporté autant d'hommes que de femmes, d'âges divers à partir de 65 ans.

D'autre part cette étude sur plusieurs années a permis de se rendre compte de manière rétrospective de l'évolution de l'apparition de ces signes de démence, avant même la manifestation de signes cliniques, ainsi que des facteurs de risques identifiés comme favorisant cette affection.

Enfin, le parallèle entre l'évolution du vieillissement fonctionnel et cérébral est assez inédit, et a permis de manière objective et encadrée de se rendre compte du lien de causalité entre ces 2 paramètres.

Nous pouvons déjà mettre en avant le fait qu'un des éléments clé de cette étude a été de mettre en évidence que même si la complexité du diagnostic clinique ne permet pas de quantifier le nombre exact de patients touchés, elle a permis d'estimer à 4,4% la prévalence de la maladie d'Alzheimer chez les sujets de 65 ans et plus (contre 1% pour la maladie de Parkinson) (2). Cette prévalence est donc très forte dans la population de plus de 65 ans, et est amenée à être de plus en plus exacerbée du fait du vieillissement de la population.

La problématique majeure que l'on observe depuis plusieurs années repose notamment sur le déremboursement depuis le printemps 2018 des spécialités telles que Aricept® (*donépézil*), Ebixa® (*mémantine*), Exelon® (*rivastigmine*), Reminyl® (*galantamine*), traitements symptomatiques de la maladie d'Alzheimer, et ce malgré un désaccord de la part de nombreuses associations ou sociétés savantes spécialisées dans la prise en charge de cette pathologie (notamment France Alzheimer, la Société Française de Neurologie, ou encore la Société Française de Gériatrie et de Gérontologie).

En effet, depuis ce déremboursement, aucune alternative thérapeutique n'a pu être proposée aux patients atteints. Cela est pour le moins surprenant, quand on sait le coût économique qui en découle. Un rapport d'étude de la Fondation Médéric Alzheimer (3) datant de 2015 a essayé de chiffrer le coût de la maladie d'Alzheimer. La prise en charge de cette pathologie étant pluridisciplinaire et complexe, ce coût est difficilement chiffrable, d'autant plus qu'il concerne à la fois les coûts de diagnostic, d'hospitalisation, de soins paramédicaux de ville, ainsi que des coûts d'aide parallèle, principalement liés à la perte d'autonomie (aide à domicile, hébergement dans des établissements médico-sociaux, voire EHPAD...). Il en ressort néanmoins de cette étude, un coût approximatif d'au moins 19 milliards d'euros par an en France.

Ajouté à ce coût économique pour la société, il n'en est pas moins important de souligner également le coût humain et social. En effet, la prise en charge et l'accompagnement de ces patients par leur entourage n'est pas sans conséquence (charge psychologique, financière, malgré les aides possibles, retrait social...).

La problématique actuelle du déclin cognitif, et par extension de la maladie d'Alzheimer (nous reviendrons par la suite sur le lien qu'ils ont entre eux), repose ainsi sur le fait que nous sommes face à une affection chronique qui touche de plus en plus de patients, qui coûte cher non seulement à l'entourage, mais également à la société, et qui à l'heure actuelle, n'a aucune solution thérapeutique claire à proposer.

Le but de cette thèse est d'essayer de répondre à cette problématique, tout en ayant une orientation répondant aux demandes de plus en plus fréquentes au comptoir, à savoir des alternatives médicamenteuses plus « naturelles », visant à agir en préventif, plutôt qu'en curatif.

Quelle est la place de la micronutrition dans la prévention du déclin cognitif, et par extension de la maladie d'Alzheimer ?

I – Physiopathologie du déclin cognitif et de la maladie d'Alzheimer

La physiopathologie est un élément clé qui permet de mieux appréhender la prise en charge thérapeutique que l'on peut proposer aux patients. En effet, cela permet de comprendre les mécanismes selon lesquels une pathologie se déclare. Cette étude est particulièrement pertinente lorsque l'on veut agir de manière préventive sur une pathologie. Et effet, le but va être d'identifier les mécanismes de départ, pour essayer au mieux de les limiter.

I – 1. Définitions

I – 1. 1. Déclin cognitif

Le déclin cognitif, comme son nom l'indique, est une altération physiologique des capacités cognitives que l'on observe dans l'ensemble de la population au cours du vieillissement. Il survient en parallèle du vieillissement général, et est de ce fait un phénomène acquis et irréversible. Ce déclin se fait de manière graduelle, évolutive, et ne s'exprime ni au même âge, ni de la même manière, ni de la même intensité selon les sujets (4). Même si nous n'en n'avons pas forcément conscience, le déclin cognitif survient aux alentours de la 20^{aine} ; les effets réels commencent quant à eux à se ressentir aux alentours de 50-60 ans.

Du point de vue clinique, on observe une grande variabilité de symptômes, ou plutôt devrait-on parler de manifestations. Par déclin cognitif on entend des difficultés à se concentrer, des troubles des capacités de mémorisation, des lenteurs dans le calcul mental par exemple. De manière générale, cela évoque un ralentissement de la vitesse de traitement de l'information. Dans la plupart des cas, ces manifestations n'altèrent pas de manière majeure la vie quotidienne des sujets atteints. De la même manière que le vieillissement ostéo articulaire par exemple, le sujet se sentira diminué mais pourra continuer à vivre de manière autonome.

I – 1. 2. Maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer quant à elle est un trouble cognitif majeur, autrement qualifiée de « démence » (5). A l'inverse du déclin cognitif, cette affection n'est en rien physiologique, d'où le qualificatif de « maladie », que le terme *déclin cognitif* ne comporte pas. Cependant, on

observe que, de la même manière que le déclin cognitif, elle aussi est graduelle, et du point de vue clinique elle peut également présenter plusieurs manifestations, d'intensités variables selon les sujets d'une part, et du stade d'évolution de la maladie d'autre part. Dans tous les cas, ce phénomène, nous y reviendrons, reste irréversible.

Par maladie d'Alzheimer on entend une amplification des manifestations cliniques physiologiques du déclin cognitif, à savoir altération de la mémorisation, des capacités d'apprentissage, perturbations émotionnelles ou sociales, confusions amenant même à des troubles psychotiques associés à de la violence verbale ou physique. (6)

Ces manifestations cliniques étant finalement assez proches de celles décrites précédemment, la frontière entre le déclin cognitif et la maladie d'Alzheimer n'est pas d'une évidence réelle, amenant souvent à un moment de latence diagnostique plus ou moins longue.

Dans tous les cas, la maladie d'Alzheimer est véritablement caractérisée, contrairement au déclin cognitif, par une perte d'autonomie chez les sujets atteints. C'est un handicap qui altère de façon significative les activités du quotidien, créant ainsi une situation de dépendance.

Bien que ces 2 affections neurologiques soient, du point de vue définitionnel complètement différentes ; l'une étant de l'ordre du physiologique, l'autre de l'ordre pathologique, nous allons voir que, du point de vue physiopathologique, on observe des mécanismes très proches.

Le but de ce travail n'est pas de rentrer dans le détail de tous les mécanismes et de tous les médiateurs chimiques impliqués dans la survenue de ces 2 affections cognitives, tant ils sont nombreux d'une part, et d'autre part tellement complexes. Par ailleurs, malgré une littérature scientifique très dense et riche à ce sujet, paradoxalement les mécanismes entrant en jeu ne restent malgré tout que partiellement expliqués.

L'idée est plutôt d'en extraire les mécanismes principaux dans un premier temps, pour ensuite mieux appréhender les éléments pouvant avoir un rôle de prévention.

I – 2. Anatomie du cerveau

Le cerveau est un organe essentiel au fonctionnement du corps humain. Il est situé dans la boîte crânienne, est entouré d'un liquide protecteur, le liquide cérébro-spinal, et compte près de 10 000 milliards de neurones.

I – 2. 1. Anatomie fonctionnelle

Du point de vue histologique et fonctionnel on retrouve 2 types de tissus : la substance grise d'une part et la substance blanche d'autre part.

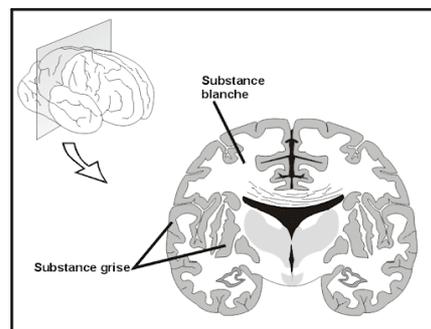


Figure 1. Représentation histologique de la structure du cerveau.

<https://coggle.it/diagram/WjJFmrbZhwABjhMN/t/le-tissu-nerveux-et-le-syst%C3%A8me-nerveux-et-les-comportements>

La substance grise, plutôt localisée en périphérie, est constituée par les corps cellulaires des neurones ainsi que par des cellules gliales.

La substance blanche quant à elle est un tissu constitué de fibres nerveuses, ou axones, entourées de gaine de myéline qui ont un rôle de transmission des informations.

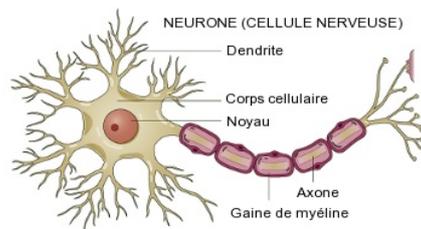


Figure 2. Représentation d'un neurone.

<http://www.psychomedia.qc.ca/neurologie/2009-06-20/qu-est-ce-que-la-cellule-nerveuse-neurone>

I – 2. 2. Anatomie structurale

Du point de vue anatomique et structural, le cerveau est divisé en 2 hémisphères droit et gauche séparés par un sillon médian. Chaque hémisphère est formé de nombreuses villosités et sillons. Le cerveau est divisé en 4 lobes (frontal, pariétal, temporal et occipital), auquel s'ajoute le système limbique, constitué par les noyaux gris centraux (l'hippocampe, le thalamus, l'hypothalamus, le gyrus circulaire, et les ganglions de la base) notamment.

I – 2. 2. 1. Les lobes

A chaque lobe correspond une fonction particulière. Ainsi, le lobe frontal sera le siège du langage, des mouvements volontaires, de la conscience. Le lobe pariétal quant à lui est impliqué également dans le langage, le calcul et le traitement des informations sensorielles. Le langage sera également contrôlé au sein du lobe temporal, tout comme la mémoire. Enfin, le lobe occipital sera le siège du traitement de l'information visuelle.

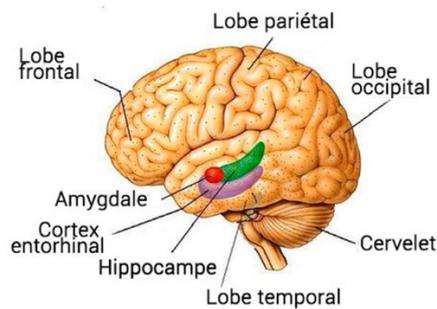


Figure 3. Représentation structurale du cerveau.

<https://amelioretasante.com/que-sont-exactement-les-lobes-cerebraux/>

I – 2. 2. 2. Le système limbique

Le système limbique, autrement appelé cerveau émotionnel, est constitué de diverses structures. Les 2 éléments clés de ce système limbique ayant une pertinence ici sont l'hippocampe et l'amygdale. L'hippocampe (figure 3. structure verte), est le siège de la mémoire déclarative, épisodique. L'amygdale (figure 3. structure rouge) est quant à elle liée aux émotions, à l'instinct, aux sens, à la cognition.

I – 3. Physiopathologie du déclin cognitif

I – 3. 1. Niveau macroscopique

I – 3. 1. 1. Diminution de trophicité

Du point de vue macroscopique le vieillissement cérébral physiologique est caractérisé par une diminution de la trophicité du parenchyme (7) ; il s'agit d'une réduction du volume cérébral. Cette diminution de trophicité survient dès l'âge de 15 ans et évolue durant toute la vie. Comme pour le vieillissement d'une manière générale, elle ne se manifeste pas au même âge chez les sujets, et pas de la même intensité non plus.

Cette diminution du volume cérébral est expliquée par une perte non seulement de neurones, mais également du nombre de connexions neuronales (ou synapses), localisée à différents endroits, dont la cause sera développée dans la partie traitant du niveau microscopique. On retrouve cette hypotrophie tout d'abord au niveau de la substance noire (ou locus niger) dans laquelle elle sera à l'origine de troubles moteurs. La 2^{ème} région touchée est le lobe frontal, qui sera à l'origine d'un ralentissement de la vitesse de traitement de l'information.

L'implication fonctionnelle de ces zones touchées explique les différentes manifestations cliniques du déclin cognitif que nous avons vues précédemment.

I – 3. 1. 2. Diminution de la plasticité neuronale

Le cerveau est un organe qui est non immuable, c'est-à-dire qu'il est caractérisé par des phénomènes de remodelage de ses connexions, non seulement au cours du développement embryonnaire, mais également au cours de la vie. Il est en effet capable de créer de nouvelles connexions, ou de les remodeler en fonction des apprentissages ou des signaux de l'environnement. Il en découle une grande diversité des mécanismes d'apprentissage et de mémorisation chez les individus.

Bien qu'étant que partiellement expliquée, on remarque une forte diminution de cette plasticité neuronale au cours du déclin cognitif et de la maladie d'Alzheimer. Cette diminution de plasticité est en lien étroit avec la diminution de trophicité précédemment décrite.

I – 3. 2. Niveau microscopique

Du point de vue microscopique, on observe dans le cadre d'un vieillissement cérébral physiologique l'apparition de lésions dites de sénescence cérébrale. Ces lésions sont de 2 types. (7) Ces phénomènes restent mineurs dans le cadre du déclin cognitif, n'entraînant pas d'état pathologique à proprement parlé.

I – 3. 2. 1. Formation de plaques séniles

Les plaques séniles sont des dépôts extra cellulaires de β amyloïde. L'amyloïde est une protéine naturellement présente dans le corps, surtout au niveau cérébral puisqu'elle est en majorité retrouvée dans le liquide cérébro-spinal, mais elle peut également être retrouvée circulante dans le sang. Elle a pour origine, comme son nom le suggère, la protéine précurseur de l'amyloïde ou APP.

Au cours du vieillissement cérébral, cette protéine va avoir tendance à s'agréger formant alors des feuillettes, que l'on appelle plaques séniles. Plus il va y avoir de feuillettes formées, plus cela va favoriser le recrutement d'autres protéines au sein de ce feuillet et ainsi de suite. La résultante de ce phénomène est, comme nous pouvons le voir (figure 4), la formation d'amas entre les neurones, perturbant ainsi leurs connexions.

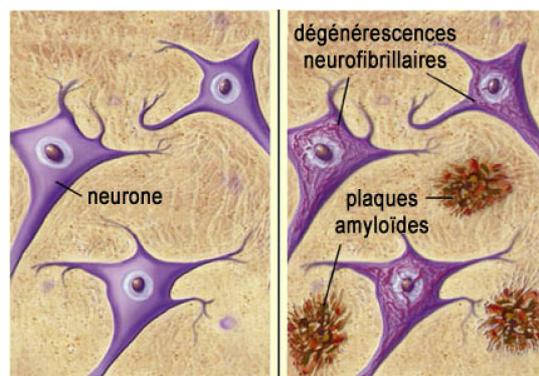


Figure 4. Visualisation des plaques amyloïdes.

https://lecerveau.mcgill.ca/flash/d/d_08/d_08_cl/d_08_cl_alz/d_08_cl_alz.html

I – 3. 2. 2. Dégénérescence neuro fibrillaire

A l'inverse des plaques séniles, ce type de dégénérescence se retrouve dans le corps cellulaire des neurones à proprement parlé. Dans ce processus de dégénérescence dite neuro fibrillaire, une autre protéine est impliquée. Il s'agit de la protéine tau (*Tubulin Associated Unit*).

Cette protéine est une protéine présente surtout au niveau neuronal. Au niveau de sa structure, nous reviendrons sur cette importance, elle comporte pas moins de 85 sites de phosphorylation (8). La protéine tau permet une stabilité des microtubules constitutifs des axones.

Dans le cadre du déclin cognitif ce sont ces protéines tau qui vont se regrouper de façon anormale sous forme de filaments, entraînant alors progressivement la mort du neurone par apoptose. Ce phénomène reste bien évidemment mineur, et n'affecte qu'une proportion restreinte de neurones, d'où des manifestations cliniques peu prononcées.

I – 4. Physiopathologie de la maladie d'Alzheimer

Le premier à avoir décrit ce phénomène pathologique est un psychiatre allemand, Alois Alzheimer en 1906. Comme déjà mentionné précédemment, on retrouve de grandes similitudes physiopathologiques entre le déclin cognitif et cette pathologie. En effet, la maladie d'Alzheimer est une exacerbation pathologique du déclin cognitif. Tant sur le plus grand nombre de régions touchées d'une part, que sur les proportions plus élevées d'autre part, cela en fait un mécanisme pathologique.

I – 4. 1. Niveau macroscopique

Sur le plan macroscopique on retrouve, comme dans le processus de déclin cognitif, une diminution marquée de la trophicité cérébrale qui va s'étendre dans des zones jusqu'alors épargnées. En effet, la comparaison d'imageries cérébrales comparant la structure d'un cerveau en vieillissement normal versus un cerveau d'un patient d'Alzheimer montre que spécifiquement certaines régions sont touchées dans cette pathologie. (9)

Il s'agit tout d'abord de l'hippocampe, ce qui aura un impact dans les processus de mémorisation que cette structure coordonne. Il en est de même pour une autre région du cerveau, le cortex cingulaire postérieur, cette région étant impliquée dans les processus de remémoration et d'orientation topographique (10). Là encore, l'impact de ces zones touchées explique les signes cliniques précédemment évoqués.

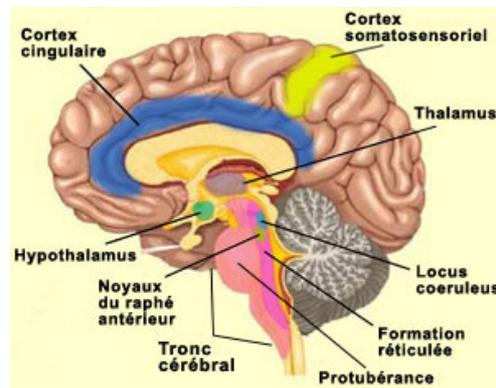


Figure 5. Mise en évidence de certaines zones du cerveau.

https://www.google.com/search?q=anatomie+cerveau+cortex+cingulaire+somatosensoriel&sxsrf=A LeKk02DsT3UtOprIhoSwx8hyxelx-kyUA:1621966993949&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=2ahUKEwjHzov0ueXwAhW0mhQKHASBCYMQ_AUoAXoECAEQAw&biw=1041&bih=980#imgrc=NSxy_C4YPdRVHM

I – 4. 2. Niveau microscopique

L'étude plus ciblée des phénomènes microscopiques vont permettre d'expliquer et de comprendre les observations macroscopiques. Cette partie permet de répondre à la question : pourquoi observe-t-on chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer une forte atrophie au niveau cérébral ?

I – 4. 2. 1. Formation de plaques séniles et dégénérescence neuro fibrillaire

Ces mécanismes sont, comme mentionné précédemment, retrouvés dans la maladie d'Alzheimer de manière exacerbée.

Concernant la dégénérescence neuro fibrillaire, la particularité qui en fait une pathologie est le mécanisme d'hyperphosphorylation de la protéine Tau qui s'opère (11). Nous l'avons vu

précédemment, cette protéine comporte de nombreux sites de phosphorylation (8). Dans le cadre de la maladie d'Alzheimer cette réaction chimique est à l'origine de changements conformationnels de cette protéine. S'en suit alors une diminution de son affinité pour les microtubules, entraînant alors un phénomène d'agrégation sous forme d'oligomères, responsable de la formation des dégénérescences neurofibrillaires. Cette réaction, dont les mécanismes sont complexes et que partiellement résolus, va créer une toxicité intrinsèque responsable de l'apoptose neuronale, expliquant la diminution de trophicité neuronale développée sur le plan macroscopique. Cette réaction de phosphorylation est également retrouvée dans un grand nombre de pathologies, pas seulement la maladie d'Alzheimer, que l'on appelle les Tauopathies (maladie de Parkinson, démence à corps de Lewy par exemple).

Par ailleurs, il apparait que la protéine tau joue un rôle dans l'homéostasie glucidique cérébrale. (8) En effet, le cerveau comporte des récepteurs à l'insuline, qui facilitent l'entrée du glucose dans les cellules, qui pourront alors l'utiliser pour la synthèse d'énergie sous forme d'ATP. Ces récepteurs sont retrouvés dans des régions fortement impliquées dans la cognition, à savoir l'hippocampe et le cortex. La résultante de ce mécanisme est associée aux processus d'apprentissage et de mémorisation, favorisant alors le phénomène de plasticité neuronale. (12) Dans la maladie d'Alzheimer on observe dans ces régions une résistance à l'insuline (que l'on appelle souvent diabète de type 3), attribuée aux effets toxiques induits par la formation d'oligomères d'amyloïde β , qui sont responsables de l'internalisation de ces récepteurs à l'insuline (13) (14), les rendant donc non fonctionnels et perturbant ainsi l'homéostasie glucidique neuronale.

I – 4. 2. 2. Phénomène oxydatif et inflammation chronique

La particularité du cerveau est que les neurones qui le composent sont très sensibles aux phénomènes d'oxydation qui peuvent être induits à ce niveau. (15) Rappelons que le stress oxydatif est un phénomène d'agression des cellules et que la résultante en est la formation d'espèces réactives de l'oxygène (ERO), à l'origine de dommages cellulaires. En situation physiologique, l'organisme est capable de mettre en place un système de réponse en utilisant des agents anti-oxydants. La défaillance intervient lorsque l'on observe un déséquilibre entre les agents anti et pro oxydants, en faveur de ces derniers.

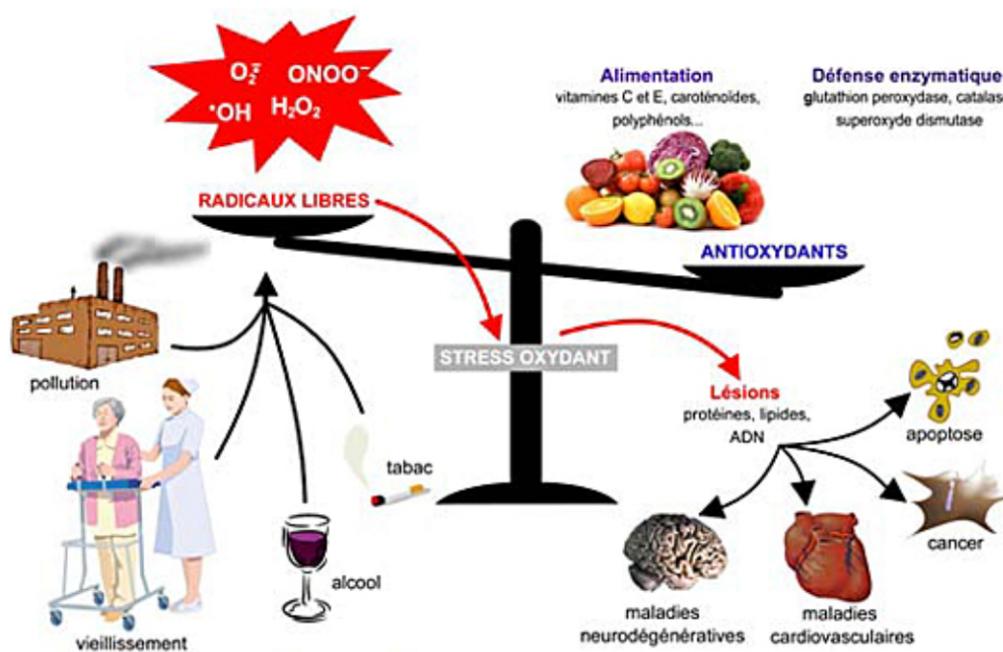


Figure 6. Représentation du phénomène de stress oxydant ; balance radicaux libres / anti oxydants

<https://blog.nutrition-outlet.org/2012/01/Tout-sur-la-vitamine-C-ou-Acide-Ascorbique.html>

Dans le cas de la maladie d'Alzheimer, on observe ce phénomène de stress oxydatif au sein des mitochondries. Ces dernières sont une source primordiale d'énergie sous forme d'ATP, indispensable au bon fonctionnement neuronal. La résultante de cette atteinte mitochondriale en est un dysfonctionnement de ces dernières, entraînant alors une apoptose neuronale, se traduisant au niveau macroscopique par une hypotrophie cérébrale, déjà décrite précédemment. Le facteur amplifiant ce phénomène d'oxydation par rapport au reste de l'organisme est la faible proportion d'anti-oxydants au niveau neuronal.

Parallèlement à ce phénomène mitochondrial, il s'en suit une activation de la microglie, ensemble de cellules en périphérie des neurones qui constituent l'immunité neuronale. La propriété essentielle de ces cellules est leur capacité de phagocytose. Cette activation microgliale va alors entraîner une production à son tour des espèces radicalaires (16). Il va alors s'en suivre une augmentation de médiateurs pro inflammatoires, tels que le NFκB, l'IL1, le TNF α ou encore l'IL6. (17)

Cet état inflammatoire de la microglie va alors favoriser les dépôts d'amyloïde β au sein des plaques séniles extra neuronales.

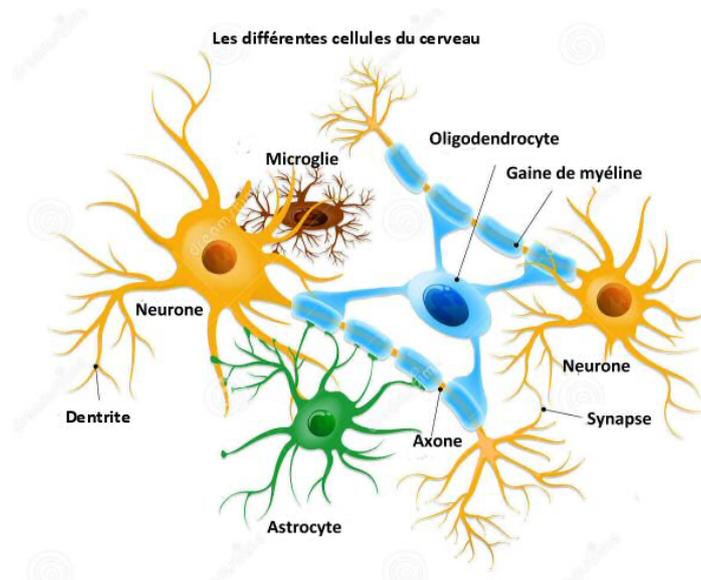


Figure 7. Visualisation des neurones et de leur environnement, microglie notamment.

<http://gfme.free.fr/maladie/immun.html>

I – 4. 2. 3. Rôle des neurotransmetteurs

Déclin cognitif et maladie d’Alzheimer étant des affections neuronales, pour en comprendre un des mécanismes inducteurs il faut également se pencher sur une approche pharmacologique. En effet, le propre du fonctionnement des neurones est l’utilisation de neurotransmetteurs qui, libérés dans une fente synaptique permettent une transmission des informations. Il apparait dans ce cas que de nombreuses voies de transmissions sont perturbées. (18)

I – 4. 2. 3. 1. Acétylcholine

Un des neurotransmetteurs clé de la maladie d’Alzheimer est l’acétylcholine, que l’on retrouve au sein des synapses dites cholinergiques. On en retrouve une grande proportion au sein du système limbique notamment, fortement impliqué dans les processus de cognition et de mémorisation comme évoqué précédemment.

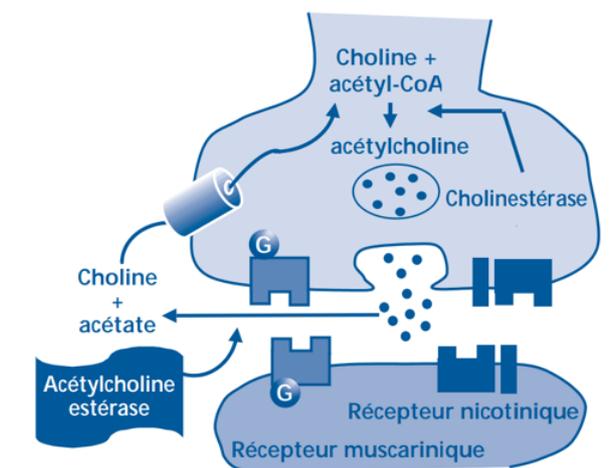


Figure 8. Synapse cholinergique neuronale.

Bordet R. *Maladie d Alzheimer : au-delà de la seule hypothèse cholinergique - Autres systèmes de neurotransmission et modulation des récepteurs nicotiniques.* 2003;17:9

L'acétylcholine est synthétisée au sein des terminaisons nerveuses de la synapse cholinergique. A partir de la choline il va y avoir une réaction d'acétylation de celle-ci via un acétyl-CoA, grâce à une choline-acétyl-transférase. L'acétylcholine synthétisée sera alors stockée dans des vésicules de la terminaison nerveuse pré-synaptique. Lors de l'arrivée d'un potentiel d'action, l'entrée d'ions calcium dans la cellule entraînera une libération de l'acétylcholine dans la fente synaptique via un phénomène d'exocytose des vésicules.

Au niveau du neurone post-synaptique, l'acétylcholine se fixe sur 2 types de récepteurs ; nicotiniques et muscariniques. En parallèle, dans la fente synaptique, l'acétylcholine est dégradée par l'acétylcholine estérase en choline et acétate.

Dans le cas de la maladie d'Alzheimer, on note tout d'abord une diminution significative de l'acétylcholine au sein de la fente synaptique, qui serait causée par la présence de plaques de β amyloïde. De plus, la dégénérescence neuro fibrillaire au sein même des neurones qui est responsable de l'apoptose des cellules nerveuses entraîne une diminution pré synaptique des taux d'acétylcholine. (19, 20) On note également des changements au niveau des récepteurs eux-mêmes perturbant ainsi la signalisation neuronale. Dans le cadre de la maladie d'Alzheimer on parle alors de déficit cholinergique.

I – 4. 2. 3. 2. Glutamate

Autre neurotransmetteur clé intervenant dans la maladie d'Alzheimer, il s'agit du glutamate, que l'on retrouve au sein des synapses glutamatergiques. Ce neurotransmetteur intervient lui aussi dans les processus de mémorisation et d'apprentissage.

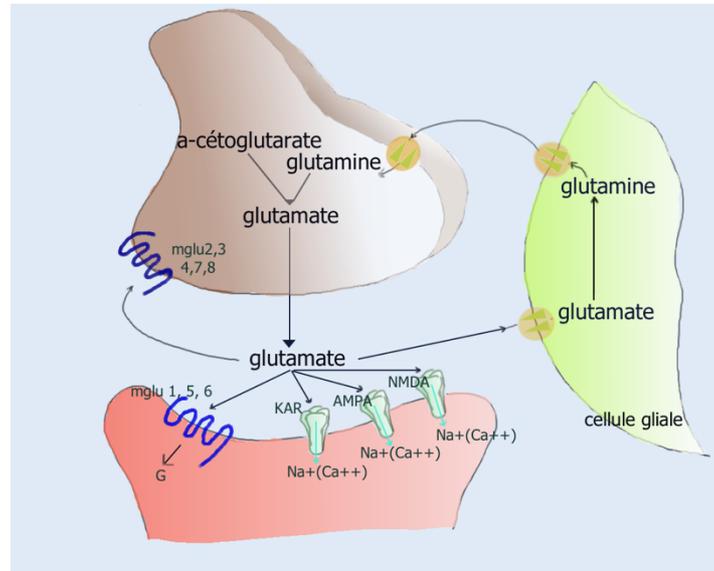


Figure 9. Synapse glutamatergique neuronale.

https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Synapse_glutamatergique.png?uselang=fr

La synthèse du glutamate se fait selon 2 voies possibles. Tout d'abord elle peut se faire dans les mitochondries présentes au niveau neuronal par un mécanisme de transamination de l'α-cétoglutarate, qui est un métabolite du cycle de Krebs mitochondrial. Sa synthèse peut également se faire par une désamination oxydative de la glutamine par une enzyme particulière, la glutaminase, au sein des cellules gliales. Comme pour l'acétylcholine, le glutamate synthétisé est stocké dans des vésicules pré-synaptiques au sein de l'extrémité neuronale. Lors de l'arrivée d'un potentiel d'action, une exocytose de ces vésicules a lieu.

Au niveau post synaptique le glutamate se fixe à 3 types de récepteurs ; NMDA, AMPA ou encore KAR.

Lors de la maladie d'Alzheimer, on observe une augmentation des concentrations de ce neurotransmetteur, entraînant alors une stimulation excessive des récepteurs post synaptiques. La transmission glutamatergique étant excitatrice, la résultante de ce phénomène est une entrée

massive d'ions calcium au sein du neurone post synaptique, entraînant alors sa mort cellulaire par apoptose. On parle alors d'effet excitotoxique du glutamate. (21) Du point de vue macroscopique, l'apoptose induite sera responsable d'une diminution de trophicité neuronale.

I – 4. 2. 3. 3. Autres neurotransmetteurs

D'autres voies neuronales sont également touchées dans ces affections. Il s'agit notamment des voies du GABA ainsi que de la noradrénaline et de la dopamine, ces dernières intervenant surtout dans un autre trouble cognitif, la maladie de Parkinson.

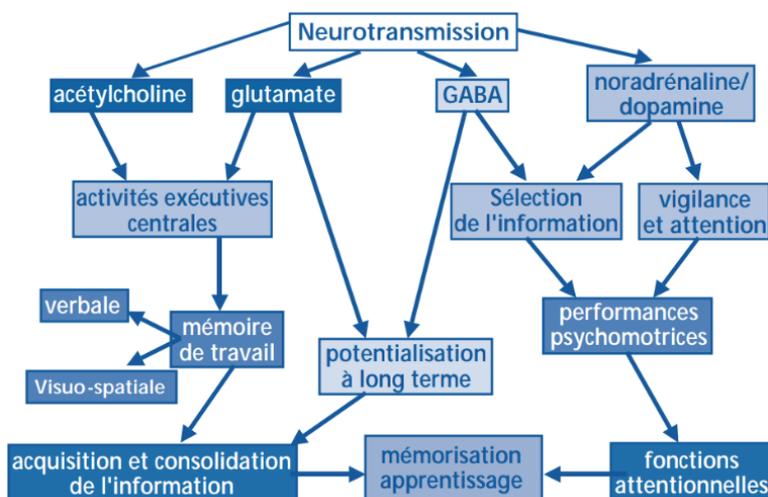


Figure 10. Voies de signalisation ayant un rôle dans la neurotransmission.

Bordet R. *Maladie d Alzheimer : au-delà de la seule hypothèse cholinergique - Autres systèmes de neurotransmission et modulation des récepteurs nicotiniques.* 2003;17:9

Enfin, une autre voie de signalisation semble altérée dans le cadre de la maladie d'Alzheimer, il s'agit de la voie sérotoninergique. En effet, la diminution des concentrations de ce neurotransmetteur est imputable aux modifications structurales déjà évoquées, à savoir l'hypotrophie neuronale. (22) Cela participerait également à une altération des capacités cognitives.

I – 4. 2. 4. Influence de la génétique

Parallèlement à tous les phénomènes précédemment cités, il semblerait que la maladie d'Alzheimer ait également une composante génétique. Le gène en question est le gène APOE, codant pour une apolipoprotéine E. Ce gène en question présente 3 allèles possibles, à savoir A2, A3 et A4.

Plusieurs études ont ainsi montré que les patients porteurs de l'allèle 4 étaient plus susceptibles de développer une maladie d'Alzheimer. (23,24)

Cette approche génétique n'est aujourd'hui, au vu des technologies actuelles, pas envisageable du point de vue préventif, mais pourrait constituer une piste de recherche pour les années à venir (séquençage rapide du génome...).

I – 5. Traitements médicamenteux disponibles

Ces traitements médicamenteux ne sont aujourd'hui quasiment plus prescrits par les médecins, ne faisait plus l'objet d'un remboursement par la Sécurité Sociale depuis le 1^{er} août 2018. En effet, préalablement à ce déremboursement, dans un communiqué (25) publié en octobre 2016, la HAS a estimé que « *l'intérêt médical de ces médicaments est insuffisant pour justifier leur prise en charge par la solidarité nationale* ». Par ailleurs, « *le risque de survenue d'effets indésirables potentiellement graves, pouvant altérer la qualité de vie* » a été avancé. Par ailleurs, toujours selon la HAS, l'autre problématique repose sur le fait « *qu'il s'agit de médicaments à visée symptomatique qui ne modifient pas l'évolution de la maladie* ».

Ce déremboursement est pourtant allé à l'encontre de l'avis de spécialistes des maladies neuro dégénératives (psychiatres, neurologues, gériatres...), ainsi que de nombreuses associations de patients, comme par exemple France Alzheimer, qui en juin 2018, ont adressé à la ministre de la santé, Agnès Buzyn une lettre ouverte s'opposant à cette décision. D'après eux, « *ni la littérature scientifique, ni les signaux de pharmacovigilance (tant nationaux qu'europeens) n'apportent de preuve convergente de cette hypothétique dangerosité, lorsque ces médicaments sont utilisés dans le respect des contre-indications* ».

Malgré cette contestation, depuis cette date donc, aucune alternative thérapeutique n'a pu être proposée aux patients. Cela constitue donc un argument de plus pour essayer d'agir en préventif plutôt qu'en curatif lors de ces affections neurodégénératives.

Tableau 1. Traitements symptomatiques disponibles pour la maladie d'Alzheimer.

Anticholinestérasiques	Antagonistes des récepteurs NMDA
Rivastigmine Exelon® Donepezil Aricept® Galantamine Reminyl®	Mémantine Ebixa®

I – 5. 1. Anticholinestérasiques

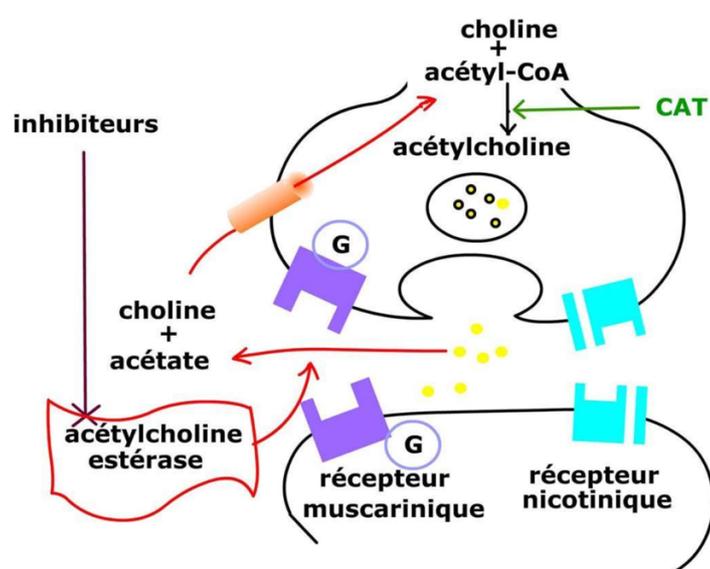


Figure 11. Mécanisme d'action des anticholinestérasiques.

<https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/stimulants-de-la-cognition-les-points-essentiels>

Ces molécules sont des inhibiteurs sélectifs de l'acétyl cholinestérase que l'on retrouve dans la fente synaptique. La résultante de ce mécanisme inhibiteur va être une diminution de la dégradation de l'acétylcholine au sein de la fente synaptique, facilitant alors la neurotransmission cholinergique via sa fixation sur les récepteurs post synaptiques, à savoir les récepteurs nicotiniques et muscariniques.

I – 5. 2. Antagonistes des récepteurs NMDA

Le récepteur NMDA est un récepteur dit ionotrope, c'est-à-dire que son activation via son ligand, le glutamate entre autre, permet l'entrée dans le neurone d'ions calcium. Cette entrée se fait via un changement conformationnel du récepteur, qui s'ouvre alors, créant un canal ionique.

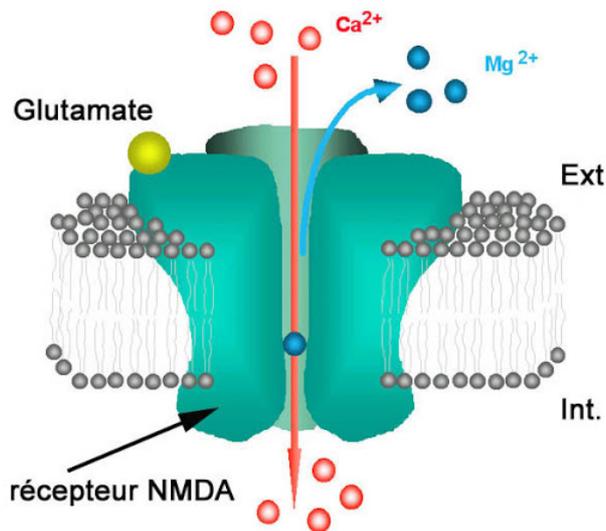


Figure 12. Mécanisme d'action du récepteurs NMDA.

<http://acces.ens-lyon.fr/biotic/neuro/plasticite/html/potentialisation.htm>

Les antagonistes de ces récepteurs sont des antagonistes non compétitifs et sont dit d'affinité modérée, c'est-à-dire qu'aux concentrations thérapeutiques ils exercent leur effet antagoniste pour 50% des récepteurs présents. En bloquant de manière partielle les récepteurs post synaptiques, ces antagonistes permettant donc d'éviter leur stimulation excessive, pouvant être la cause de la maladie d'Alzheimer. (26)

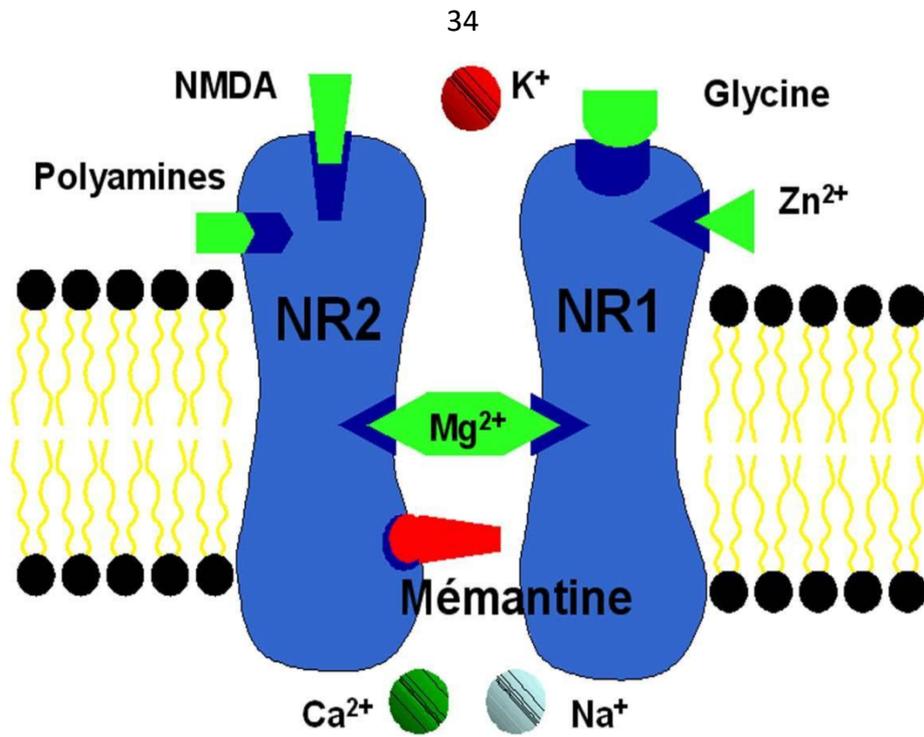


Figure 13. Mécanisme d'action des antagonistes des récepteurs NMDA.

<https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/stimulants-de-la-cognition-les-points-essentiels>

II – Influences diverses modulants la survenue du déclin cognitif

Parallèlement aux études physiopathologiques essayant de comprendre l'ensemble des mécanismes pouvant être à l'origine du déclin cognitif et de la maladie d'Alzheimer, de nombreux articles mettent également en avant les facteurs favorisant ces affections, ou au contraire ayant des effets protecteurs. Ces éléments constituent d'ores et déjà une première réponse de prévention qui peut être apportée aux patients.

II – 1. Facteurs de risques

II – 1. 1. Pathologies induisant une inflammation chronique et un stress oxydant

De nombreuses pathologies ayant une forte prévalence au sein de la population sont caractérisées au niveau physiopathologique par la présence d'un état inflammatoire chronique associée ou non à un stress oxydant, ces 2 mécanismes étant très fortement liés comme nous avons pu le décrire à la survenue du déclin cognitif et à la maladie d'Alzheimer.

II – 1. 1. 1. Obésité

Pathologie largement représentée dans notre société, sa prévalence en 2015 était estimée à 16% en France. (27) Rappelons que l'obésité est une maladie métabolique caractérisée par un IMC ≥ 30 . Au niveau de la répartition par sexe, il ne semble pas y avoir de distinction hommes / femmes ; en revanche on note une claire augmentation de cette prévalence avec l'âge.

Du point de vue physiopathologique, l'obésité induit un état inflammatoire chronique. (28) En effet, l'excédent de cellules adipeuses apparaît comme étant responsable d'une augmentation de médiateurs pro inflammatoires tels que le TNF α , l'IL6 ou encore de cytokines inflammatoires. (29) Cet état inflammatoire va donc favoriser le phénomène de dépôt d'amyloïde β au sein des plaques séniles neuronales.

Parallèlement à cet état inflammatoire, on retrouve dans l'obésité une forte composante de stress oxydatif. (30) En effet, on remarque que l'obésité est un état pathologique associé à un excès de production d'espèces réactives de l'oxygène, induisant alors ce stress.

II – 1. 1. 2. Diabète

Le diabète est une pathologie qui touche aujourd'hui près de 5,2% de la population, tous types confondus. (31) Cette pathologie, dont on distingue 2 types, est caractérisée par une hyperglycémie chronique, amenant à de nombreux dommages cellulaires.

Pour rappel, le diabète de type 1 (10% des patients diabétiques) est une maladie auto immune. Dans ce cas, des cellules particulières du système immunitaire, les lymphocytes T, vont alors produire des auto-anticorps qui vont se diriger contre les cellules β des îlots de Langerhans au niveau du pancréas, qui normalement ont pour fonction la sécrétion d'une hormone clé du métabolisme glucidique, l'insuline, entraînant alors une hyperglycémie chronique.

Quant au diabète de type 2 (90% des patients diabétiques), il est dû à une insulino résistance. En effet, dans le cas de cette pathologie ce sont les récepteurs cellulaires à l'insuline qui vont être de moins en moins sensibles à cette hormone, empêchant alors l'activation intra cellulaire du récepteur au glucose et entraînant une augmentation de la glycémie.

La résistance à l'insuline, caractéristique du diabète de type 2, serait à l'origine de plusieurs mécanismes physiopathologiques imputables à la maladie d'Alzheimer. En effet, plusieurs publications ont montré qu'elle était la cause de l'augmentation des dépôts de β amyloïde, de la phosphorylation des protéines tau, ainsi que de la diminution de l'acétylcholine au niveau neuronal. (32)

Concernant le diabète de type 1, les relations entre cette pathologie et la survenue de déclin cognitif et de la maladie d'Alzheimer restent encore à déterminer (33), mais il semblerait qu'il soit également un facteur prédisposant. (34)

Ces 2 types de diabète sont aujourd'hui des pathologies qui ont une très bonne prise en charge médicamenteuse, avec un suivi régulier s'assurant d'un équilibre de la glycémie. Ainsi, bien équilibré le diabète n'induit que très peu d'inflammation et de stress oxydant, diminuant ainsi

le risque d'aggravation du déclin cognitif et de la maladie d'Alzheimer. L'importance d'une bonne observance de traitement et d'un bon suivi médical est donc à répéter aux patients.

II – 1. 1. 3. Autres pathologies inflammatoires aggravantes

Maladies cardio-vasculaires (hypertension artérielle...) ou encore pathologies liées à des troubles métaboliques (athérosclérose...) sont autant de pathologies à forte prévalence au sein de la population qui sont étroitement liées à un fort risque de survenue du déclin cognitif et à la maladie d'Alzheimer. Elles sont en effet caractérisées au niveau physiopathologique par un état inflammatoire chronique.

L'hypertension artérielle est la pathologie chronique la plus fréquente en France (30% de la population (35)). Elle est caractérisée par des valeurs de pressions artérielles élevées, telles que : pression systolique ≥ 140 mmHg et pression diastolique ≥ 90 mmHg.

Sans rentrer dans les détails physiopathologiques induisant cette pathologie, elle est caractérisée par des marqueurs sanguins de la protéine C-réactive (CRP) élevés et à la présence d'IL6 ; ces éléments étant des marqueurs traduisant une inflammation. (36)

De la même manière, l'athérosclérose est elle aussi caractérisée par un syndrome inflammatoire (37) , dû à des dépôts lipidiques (plaque d'athérome) sur la paroi des artères. En effet, le cholestérol de type LDL (Low Density Lipoprotein), va dans le cadre de ce phénomène s'accumuler à certains endroits sur la paroi artérielle et former dans un premier temps ce que l'on appelle des stries lipidiques. Il s'agit de dépôts lipidiques isolés. Au fur et à mesure de la progression de cette pathologie, on observe une oxydation de ces LDL qui vont alors entraîner une inflammation.

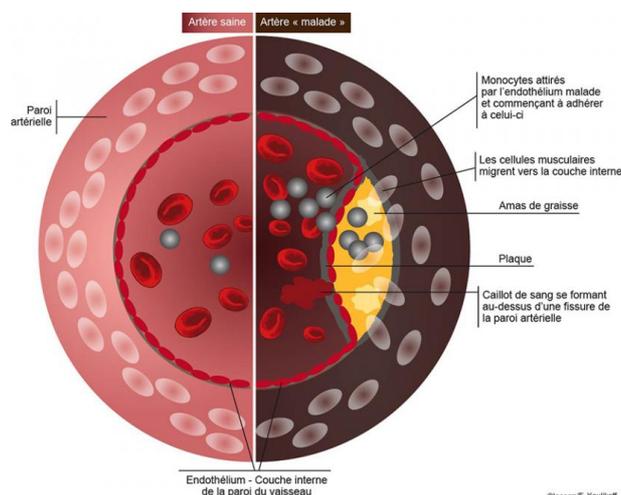


Figure 14. Visualisation du phénomène d'athérosclérose versus artère normale.

<https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/atherosclerose>

Sédentarité, tabac, alcool, alimentation trop riche en lipides, sont autant de facteurs induisant ces pathologies sur lesquels il est possible d'agir en préventif.

Parmi ces pathologies inflammatoires, les affections rhumatismales telles que l'arthrose, la polyarthrite rhumatoïde sont également autant de facteurs prédisposants. (38)

En prenant l'exemple de la polyarthrite rhumatoïde, il a été montré chez les patients atteints des altérations cognitives supérieures à la population générale, augmentant alors le risque de survenue de la maladie d'Alzheimer.

De manière générale, toutes ces pathologies sont responsables d'un état inflammatoire chronique, qui induit une inflammation au sein de l'organisme, y compris au niveau cérébral, responsable alors des dommages physiopathologiques globaux précédemment décrits.

Prévenir ces pathologies pour mieux les traiter et limiter au mieux ces syndromes inflammatoires permet donc de mieux limiter les atteintes globales, et donc de prévenir de la survenue du déclin cognitif et de la maladie d'Alzheimer.

II – 1. 1. 4. Dépression

D'autres pathologies, à l'instar de la dépression par exemple induisent également un stress oxydant (39), et semblent être un facteur prédisposant (40), près de 51% des patients touchés par Alzheimer souffrent également de dépression. (41)

A l'heure actuelle plusieurs études divergent et ont cependant des difficultés à établir le réel lien de causalité entre les 2.

II – 1. 2. Tabac et nicotine

Paradoxalement certaines études ont mis en évidence le fait que le tabac et la nicotine pouvaient induire une stimulation de la cognition sur la mémoire à court terme. (42)

Ces résultats sont pour le moins surprenants quand on sait que la consommation de tabac sur le long terme induit une inflammation et un stress oxydant. Ainsi, lorsque l'on regarde de manière plus approfondie les effets sur le long terme du tabac et de la nicotine, il en ressort une diminution significative sur le plan cognitif concernant les capacités et vitesses de traitement des informations. (43,44) Ce phénomène s'explique par la fixation sur les récepteurs nicotiniques de la nicotine à la place du neurotransmetteur clé, l'acétylcholine, perturbant ainsi les voies de transmissions neuronales impliquées dans les processus de cognition.

II – 1. 3. Sexe

Le sexe féminin apparaît comme favorisant la survenue de la maladie d'Alzheimer. (2)

Tout d'abord, force est de constater que les femmes ont une espérance de vie plus longue que celle des hommes.

Par ailleurs, l'influence hormonale est évoquée. En effet, l'effet protecteur des œstrogènes a été montré. (45) Cette chute hormonale durant la ménopause explique donc la plus forte prévalence de cette pathologie chez les femmes. Le rôle neuroprotecteur des œstrogènes a d'ailleurs été mis en évidence chez des patientes suivant un traitement substitutif de la ménopause. (46)

II – 2. Facteurs protecteurs

II – 2. 1. Activité physique régulière

Les bienfaits de l'activité physique ne sont plus à montrer et ont fait preuve de sa pertinence dans de nombreuses pathologies. Il en est de même pour le risque de survenue du déclin cognitif et de la maladie d'Alzheimer. (47) La neurogenèse, composante de la plasticité neuronale, est ainsi améliorée (48). Même si elle n'est plus aussi optimale que lors de la phase embryonnaire ou chez l'enfant, elle permet d'être cependant maintenue dans certaines régions du cerveau. Par ailleurs, comme mentionné précédemment, l'activité physique permet elle aussi d'augmenter les taux de BDNF. (49) Le BDNF fait partie de la famille des neurotrophines ; un ensemble de facteurs de croissance neuronaux.

La pratique régulière d'activité physique a également montré une nette diminution des marqueurs inflammatoires tels que le TNF α , l'IL6, ou encore la CRP. (50)

Il est donc primordial d'encourager les patients à pratiquer une activité physique régulière (de l'ordre d'au moins 30 minutes par jour), afin de limiter l'installation et la progression de l'inflammation cérébrale chronique. Cela permet également de fortement limiter le risque de survenue de pathologies cardio vasculaires, de diabète ou encore de dépression.

II – 2. 2. Stimulation cérébrale, loisirs, sociabilité

Beaucoup d'études ont montré la forte importance de la composante sociale, des loisirs, de la stimulation cérébrale continue (musique, jeux de carte...) dans la prévention de la survenue du déclin cognitif et de la maladie d'Alzheimer (51,52).

II – 2. 3. Sommeil

Plasticité neuronale, processus de mémorisation et d'apprentissages sont nettement corrélés à une bonne qualité de sommeil. (53) En effet, même si les mécanismes réels entrant en jeu ne sont que partiellement expliqués, il apparait que le sommeil joue un rôle déterminant dans la survenue de la maladie d'Alzheimer, en amplifiant le phénomène de diminution de la

neuroplasticité s'il est de mauvaise qualité. (54) Ce mécanisme est d'autant plus pertinent quand on sait que chez les personnes âgées le sommeil est fortement perturbé (réveils nocturnes, nombreuses phases d'éveil, récupération moins optimale que chez des sujets plus jeunes). Par ailleurs, notre société est caractérisée par une baisse significative de la qualité de sommeil (stress, perturbations d'endormissement induits par la lumière bleue des écrans...).

Agir sur la qualité de sommeil chez les sujets âgés permettrait donc d'éviter l'amplification des phénomènes de diminution de plasticité neuronale que l'on observe lors du déclin cognitif. Ce paramètre est cependant assez difficilement modifiable ; en effet, de nombreux patients ont des prescriptions d'hypnotiques (zolpidem *Stilnox*® ou zopiclone *Imovane*®), qui eux même perturberaient ce phénomène de plasticité neuronale... (55)

En revanche, l'idée d'une supplémentation en mélatonine a été évoquée, (56) permettant ainsi d'avoir un effet positif sur la maladie d'Alzheimer. Sans que les mécanismes exacts aient encore été élucidés, la mélatonine jouerait un rôle dans la constitution des plaques de β amyloïde. (57) Améliorer par le biais de cette molécule la qualité du sommeil permettrait alors d'éviter une trop forte altération de la plasticité neuronale, ayant ainsi un rôle préventif sur le déclin cognitif.

II – 2. 4. Prise régulière d'anti inflammatoires non stéroïdiens

Le stress oxydant étant très fortement corrélé à un état d'inflammation chronique, l'influence de la prise d'anti inflammatoires a donc montré un effet protecteur. (58) Leur prise n'étant pas recommandée en prise quotidienne sur plusieurs années, cela peut néanmoins constituer une piste intéressante de recherches futures.

III – Approche micronutritionnelle

Rappelons que même s'il ne constitue que 2% du poids du corps, le cerveau a des besoins énergétiques de l'ordre de 20%. Une alimentation saine et équilibrée est donc un des prérequis essentiels permettant de réduire l'impact de la survenue du déclin cognitif, et par extension de la maladie d'Alzheimer, tant sur l'âge d'apparition de ces manifestations, que sur l'ampleur des signes cliniques.

La problématique que l'on rencontre chez les personnes âgées est le manque de diversification alimentaire d'une part, ainsi que la perte d'appétit, menant à des apports insuffisamment couverts. Par ailleurs, certaines pathologies ou encore la prise de certains médicaments perturbent également l'absorption de certains nutriments essentiels.

Une des solutions pour tenter de pallier à ces divers manques est la prise ponctuelle de compléments alimentaires, visant alors à tenter de rééquilibrer certains apports qui pourraient être insuffisants. Un grand nombre de nutriments ont notamment dans leur mécanisme d'action des effets qui vont pouvoir permettre de limiter les mécanismes physiopathologiques induits par le déclin cognitif et la maladie d'Alzheimer, du fait de leurs propriétés anti oxydantes et anti inflammatoires notamment.

Les parties suivantes ont pour but d'illustrer de manière non exhaustive des exemples de vitamines, minéraux, oligo éléments ou composés autres qui ont montré des perspectives intéressantes du point de vue micronutritionnel pour tenter de limiter les risques de survenue du déclin cognitif et de la maladie d'Alzheimer.

III – 1. Vitamines

Cette partie a été construite de la façon suivante ; pour un certain nombre de vitamines une synthèse de la littérature a été réalisée et a permis de faire état ou non de la pertinence d'une supplémentation. Pour le justifier, en parallèle des propriétés intéressantes dans les mécanismes physiopathologiques du déclin cognitif et de la maladie d'Alzheimer, les apports réels chez les personnes âgées de plus de 60 ans en Europe ont été comparés aux apports de référence. Enfin,

tout cela a été corrélé aux apports maximaux tolérés sur une période assez courte pour ne pas être dans des situations de surdosage ; les vitamines apportées en trop forte quantité n'étant pas dénuées de toxicité.

<https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/sp.efsa.2017.e15121>

https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/efsa_rep/blobserver_assets/ndatolerableuil.pdf

<https://efsa.gitlab.io/multimedia/drvs/index.htm>

III – 1. 1. Vitamine D ou calciférol

La vitamine D est une vitamine liposoluble, qui intervient notamment dans le métabolisme osseux puisqu'elle permet une meilleure absorption du calcium et du phosphore. Elle contribue par ailleurs au maintien d'une bonne fonction musculaire et a un rôle dans le système immunitaire et dans la régulation hormonale.

On distingue 2 principaux types de précurseurs de la vitamine D active ; la vitamine D₂, ou ergocalciférol qui est d'origine végétale et la vitamine D₃ ou cholécalciférol, d'origine animale. Elles vont être métabolisées dans le foie en calcifédiol, qui une fois métabolisé par les reins conduira à la libération de la vitamine D active, encore appelée calcitriol.

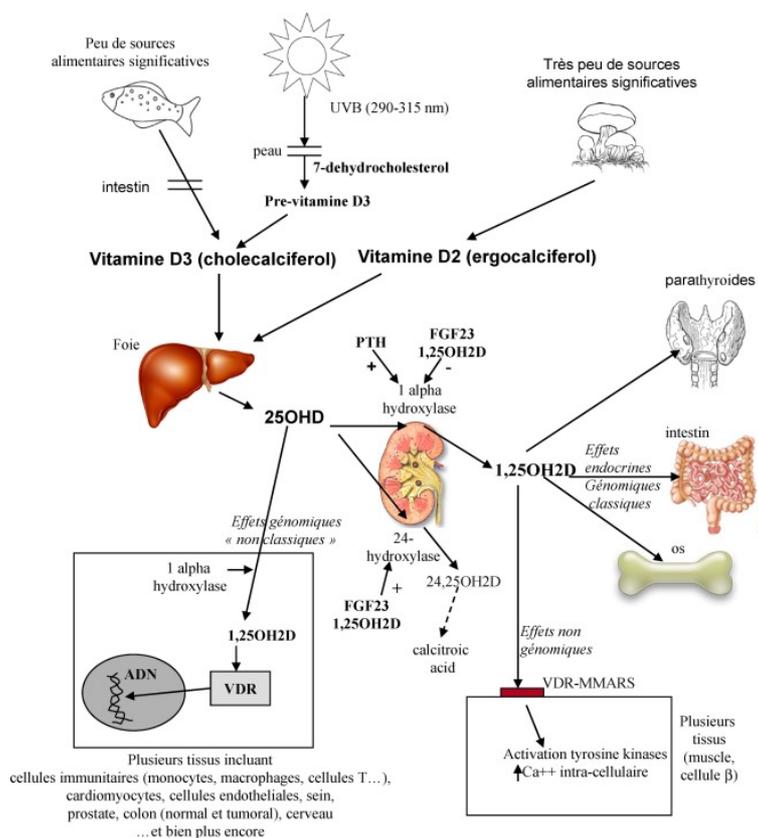


Figure 15. Métabolisme de la vitamine D.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0755498213006751>

Dans l'alimentation on en retrouve dans les produits laitiers, dans les poissons gras (hareng, sardines, saumon, maquereau), dans le jaune d'œuf, le beurre, les abats. La vitamine D est également synthétisée en présence de soleil (15-20 minutes d'exposition par jour permettent un apport journalier suffisant).

Tableau 2. Apports en vitamine D.

Apport théorique	Apport réel	Apport maximal tolérable
15 µg	3,1 µg	100 µg

La vitamine D est largement sous apportée par l'alimentation (tableau 2) ; elle doit donc faire l'objet d'une supplémentation pour couvrir les apports.

Lors d'une proposition de supplémentation de vitamine D, il faut s'assurer, pour éviter toute situation de surdosage, que les patients n'ont pas de façon concomitante de prescription

trimestrielle ou mensuelle de vitamine D, ou qu'ils ne prennent pas d'eux même une supplémentation journalière d'un autre complément alimentaire.

En effet, un surdosage en vitamine D pourra être à l'origine d'hypercalcémies, pouvant alors causer des atteintes rénales, associées ou non à des problèmes d'arythmies cardiaques.

Une étude (59) a montré qu'il y avait beaucoup de récepteurs à la vitamine D au niveau du SNC, et que cette dernière avait un rôle primordial dans la neurogenèse, et donc dans la prévalence du déclin cognitif et de la maladie d'Alzheimer.

En effet, la synthèse de vitamine D a lieu au sein de structures cérébrales, telles que l'hypothalamus et la substance noire. (60) Comment la vitamine D contribue-t-elle de manière significative à la prévention du déclin cognitif et de la maladie d'Alzheimer ? C'est grâce à sa capacité à moduler certains facteurs neurotrophiques qui permettent la croissance et la prolifération neuronale. Parmi ces facteurs on retrouve par exemple le NGF (Nerve Growth Factor), ou encore la neurotrophine 3. (61)

L'ensemble de ces facteurs du fait de leurs propriétés permettent une diminution du phénomène d'hypotrophie cérébrale, caractéristique macroscopique de ces affections neurologiques.

De plus, la vitamine D permet également une potentialisation de l'activité des macrophages neuronaux qui vont alors phagocyter les molécules de β amyloïde, empêchant alors la formation de plaques séniles. (62)

Enfin, la vitamine D permet également d'augmenter au niveau cérébral l'activité de la choline acétyltransférase. (63) Cette enzyme, synthétisée au sein des corps cellulaires des neurones, est le précurseur de l'acétylcholine qui, comme déjà décrit précédemment est un neurotransmetteur jouant un rôle primordial dans les activités exécutives centrales, à l'instar des processus de cognition et de mémorisation.

III – 1. 2. Vitamine A ou rétinol

La vitamine A est une vitamine liposoluble qui participe aux processus de différenciation cellulaire, de développement embryonnaire, au fonctionnement du système immunitaire, mais

a également un rôle primordial dans la vision et dans le renouvellement des tissus (peau notamment).

On distingue 2 types de molécules pouvant être des précurseurs de la vitamine A active. Tout d'abord on retrouve le rétinol à proprement parlé, principalement retrouvé dans les produits laitiers et l'huile de foie de morue. Mais la source principale de ce précurseur est la pro vitamine A (ou β carotène) retrouvée dans les fruits et légumes vert foncé et orange (60% des apports) ; carottes, abricots, patates douces, persil...

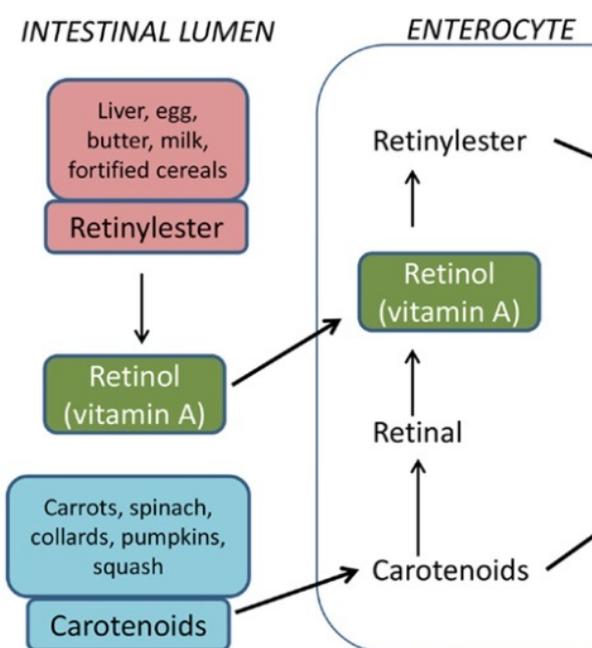


Figure 16. Sources et métabolisme de la vitamine A.

<https://fr.quora.com/Selon-des-%C3%A9tudes-45-de-la-population-a-des-probl%C3%A8mes-pour-convertir-le-%C3%A8-carot%C3%A8ne-en-vitamine-A-Quel-est-lavis-des-vegans-sur-ce-probl%C3%A8me-Du-risque-de-c%C3%A0resnces-ou-dhypervitaminose-en-cas>

Ces 2 sources n'ont pas la même équivalence en terme d'activité vitaminique. Ainsi, il faudra 6 mg de β carotène pour avoir l'équivalent au niveau activité d'1 mg de rétinol.

Tableau 3. Apports en vitamine A.

Apport théorique	Apport réel	Apport maximal tolérable
490 μ g	650 μ g	1 500 μ g

Ce qui ressort de ce tableau est que la vitamine A est largement couverte par l'alimentation. Malgré ses propriétés anti oxydantes intéressantes, une supplémentation ne serait pas forcément pertinente ; le risque d'hypervitaminose A n'étant pas dénué de toxicité.

Elle peut en effet être responsable d'anomalie de la densité osseuse, pouvant être à l'origine d'aggravation de l'ostéoporose. Cette pathologie est largement présente chez les femmes ménopausées et constitue un fort risque de fractures, mais également de décès en cas de fracture du col du fémur par exemple. En effet, près du quart des patients atteints décèdent dans l'année qui suit. (64)

III – 1. 3. Vitamine C ou acide ascorbique

La vitamine C est une vitamine hydrosoluble. C'est une vitamine clé du métabolisme qui a un rôle dans le maintien du système immunitaire, dans les moyens de défense face aux virus et bactéries, dans le métabolisme énergétique. Elle permet également le bon fonctionnement des vaisseaux, du cerveau, favorise l'absorption du fer, et a un rôle anti oxydant (nous y reviendrons). Attention tout de même aux excès, qui peuvent alors lui conférer paradoxalement des effets pro-oxydants.

Elle est principalement retrouvée dans fruits et légumes ; agrumes, kiwis, poivrons, brocolis...

Tableau 4. Apports en vitamine C.

Apport théorique	Apport réel	Apport maximal tolérable
80 mg	95 mg	500 mg

Les apports en vitamine C sont largement couverts par l'alimentation. Lors d'une proposition de supplémentation il faudra être particulièrement vigilant quant à toute situation de surdosage, qui ne serait pas en faveur de la prévention de survenue du déclin cognitif, la vitamine C pouvant à forte dose présenter alors des effets pro oxydants. C'est ainsi que l'AFSSA (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments) a défini les seuils maximaux tolérables à 500 mg par jour ; seuil à partir duquel ces effets pro oxydants sont observés.

Concernant son rôle dans la prévention du déclin cognitif et de la maladie d'Alzheimer, il a été de nombreuses fois souligné. En effet, une supplémentation en vitamine C est à l'origine d'une diminution du stress oxydant d'une part, accompagnée d'une diminution de facteurs inflammatoires d'autre part. (65) Il en découle une modulation de l'inflammation induite par le vieillissement, permettant ainsi une diminution de progression de ce dernier. Par ailleurs, il a été montré que la vitamine C avait un rôle dans la formation des plaques séniles, en empêchant le dépôt et l'agrégation de β amyloïde. Ce mécanisme permet alors, comme pour la vitamine D, une diminution de formation de ces derniers, permettant une meilleure signalisation neuronale, et donc diminuant le risque d'altération des capacités cognitives.

III – 1. 4. Vitamines E ou α tocophérol

La vitamine E est une vitamine liposoluble ayant pour rôle majeur la protection cellulaire face au stress oxydatif.

On en retrouve dans les huiles végétales (tournesol, noisette, colza), ainsi que dans les fruits secs oléagineux (amande, noisettes, noix...), mais également en quantités plus faibles dans des fruits et légumes (kiwi, épinards, brocolis), les poissons et les œufs.

Tableau 5. Apports en vitamine E.

Apport théorique	Apport réel	Apport maximal tolérable
11 mg	X	300 mg

L'avantage d'une supplémentation en vitamine E est qu'elle n'entraîne pas à proprement parlé de toxicité. Pour avoir un réel effet anti oxydant la dose journalière recommandée est de 65 mg par jour.

Au vu de ses caractéristiques physiologiques, la vitamine E apparaît donc comme étant pertinente dans le cadre de la prévention du déclin cognitif et de la maladie d'Alzheimer, permettant ainsi de réduire le stress oxydant. Cependant une publication (66) faisant état des différentes études publiées à ce sujet nuance ces propos.

En effet, plusieurs études n'ont pas montré de lien entre les taux plasmatiques de vitamine E et la survenue de démences. (67–70)

Elles semblent cependant être moins nombreuses que les études montrant une corrélation entre les taux plasmatiques de vitamine E et la survenue de maladie d'Alzheimer. (71–74)

III – 2. Minéraux et oligo-éléments

De nombreux minéraux et oligo éléments sont très fortement impliqués dans la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer, ainsi que du déclin cognitif. (75) On retrouve notamment le manganèse, l'aluminium, le sélénium, le zinc, le cuivre ou encore le fer.

Cependant, tous n'ont pas montré d'intérêt lors d'études approfondies sur les bienfaits d'une supplémentation par voie orale ; pour d'autres, les études sont assez divergentes.

Enfin, autre difficulté, contrairement aux vitamines il n'existe pas de base de données suffisamment renseignées dans laquelle on peut trouver les apports réels de la population pour ces nutriments...

III – 2. 1. Cuivre

Le cuivre est un oligo élément qui joue un rôle primordial dans les réactions enzymatiques ; il contribue entre autre à la formation des globules rouges, aux mécanismes de défense immunitaire, et a un rôle dans les états infectieux. Il a également un rôle anti-oxydant.

Concernant les sources alimentaires, on en retrouve dans la plupart des aliments, mais surtout dans les abats, les fruits de mer, ou encore les fruits à coque.

Le cuivre est un oligo élément important dans la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer. En effet, les plaques d'amyloïde β localisées en périphérie neuronale, en sont composées en grande majorité puisqu'elles vont le retenir, au même titre que le fer et le zinc (76). Chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer c'est près de 5 fois plus de cuivre que l'on retrouve dans le cerveau par rapport aux patients sains. Cependant, malgré cette forte présence au niveau

cérébral du cuivre, une publication très récente (77) a mis en évidence les effets bénéfiques du cuivre sur les processus de mémorisation chez les souris.

Cependant des résultats sont plus en faveur au contraire d'un effet négatif du cuivre, (78,79) et ont ainsi montré une corrélation inverse entre performances cognitives et concentrations plasmatiques de cuivre. A l'heure actuelle il est donc difficile de se prononcer quant aux effets d'une supplémentation en cuivre par voie orale sur le déclin cognitif et la maladie d'Alzheimer.

III – 2. 2. Manganèse

Le manganèse est un oligoélément ayant principalement un rôle d'anti-oxydant. Par ailleurs il est essentiel au métabolisme des acides aminés, des lipides et des glucides, et participe à la formation osseuse.

On en retrouve surtout dans les aliments d'origine végétale ; fruits à coque, produits céréaliers, légumes secs, mais également dans les mollusques.

Il apparait que le déficit en manganèse constitue un facteur de risque de la maladie d'Alzheimer. (80)

Malheureusement, au vu du peu de données disponibles concernant ses limites supérieures de sécurité (81) il est difficile de proposer une supplémentation par voie orale ; en effet, l'excès chronique de cet oligo élément peut être à l'origine d'une neurotoxicité, donc d'un risque de survenue à la fois de la maladie d'Alzheimer, ainsi que d'une autre démence, la maladie de Parkinson. (82,83)

III – 2. 3. Zinc

Le zinc est un oligo élément qui joue un rôle dans la synthèse d'ADN, la multiplication cellulaire, mais également les fonctions de reproduction, ou encore le maintien des phanères. Enfin, on retrouve le zinc dans les processus de défenses immunitaires et le maintien d'une bonne fonction intellectuelle. Il est par ailleurs caractérisé par ses propriétés anti oxydantes, et

par la production de prostaglandines anti inflammatoires à partir d'acides gras poly insaturés (ω 3 et 6).

Le zinc d'origine animale (huitres principalement, bœuf) est mieux assimilé que celui d'origine végétale (céréales, fruits à coque).

De la même manière que le cuivre décrit précédemment, le zinc participe lui aussi aux mécanismes physiopathologiques de la maladie d'Alzheimer ; il entraîne de la même manière la formation des plaques d'amyloïde β , dans lesquelles il va s'accumuler. (84,85) Par ailleurs, il est également impliqué dans les mécanismes de phosphorylation de la protéine tau, et de son agrégation au sein des neurones. Malgré ses effets neurotoxiques il apparaît que le zinc a quand même des effets neuroprotecteurs vis-à-vis de la cytotoxicité induite par l'amyloïde β ; c'est là tout son paradoxe.

III – 2. 4. Sélénium

Le sélénium est un oligo élément qui permet un maintien de la spermatogénèse, ainsi qu'une fonction thyroïdienne normale. Il est par ailleurs caractérisé comme permettant un bon fonctionnement du système immunitaire, et a un fort rôle anti oxydant et anti inflammatoire. Il intervient également dans les phénomènes de détoxification de molécules toxiques (métaux lourds, xénobiotiques).

On retrouve du sélénium dans les poissons et les fruits de mer principalement. Œufs, viandes, abats et légumes secs constituent également des sources alimentaires de sélénium.

Concernant son rôle dans la survenue du déclin cognitif et de la maladie d'Alzheimer, une synthèse des différentes études publiées à ce sujet ne montre aujourd'hui pas de rôle concluant, malgré ses propriétés anti oxydantes.

III – 4. Acides gras insaturés

Les lipides, ou acides gras, sont divisés en 2 groupes selon leur configuration chimique ; on distingue les acides gras saturés des acides gras insaturés.

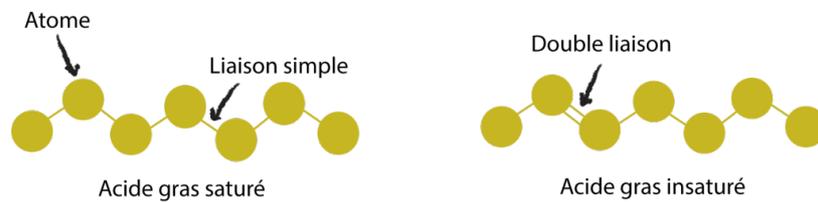


Figure 17. Configuration chimique des 2 types d'acides gras.

<https://www.lesdeuxsableu.com/lipides/>

Au niveau chimique, les acides gras insaturés présentent une ou plusieurs doubles liaisons, faisant alors la différence entre les acides gras mono ou polyinsaturés. Dans le cadre de la maladie d'Alzheimer et du déclin cognitif nous traiterons uniquement des acides gras polyinsaturés, à savoir les $\omega 3$ et 6 .

Tableau 6. Classification et sources non exhaustives des $\omega 3$ et 6 .

$\omega 3$	ALA : acide α linoléique EPA : acide éicosapentaénoïque DHA : acide docosahexaénoïque	Huile de lin, colza, soja, noix Hareng, maquereau, saumon, thon, truite, anchois, sardines Huile de poissons
$\omega 6$	AL : acide α linoléique AA : acide arachidonique	Huile de tournesol, d'argan, de bourrache, d'onagre Œufs, viandes

Au niveau des apports alimentaires, il faut avoir une balance $\omega 6/\omega 3$ qui tende vers 5. En effet, il existe un système de compétition entre ces 2 types d'acides gras, car ils sont métabolisés par les mêmes enzymes. Quoiqu'il en soit, ce sont des acides gras dit essentiels ; c'est-à-dire qu'ils ne peuvent être apportés que par l'alimentation.

Du point de vue physiologique, les $\omega 3$ sont indispensables au fonctionnement de la rétine, du cerveau (grâce au DHA), plus largement du système nerveux ainsi qu'au niveau cardio

vasculaire, via la synthèse de prostaglandines à partir de l'EPA. Ils ont une fonction anti inflammatoire.

Quant aux $\omega 6$, ils ont un rôle au niveau cardio vasculaire, via également la synthèse de prostaglandine. Ils ont un rôle pro inflammatoire.

En terme d'apports nutritionnels, les valeurs de référence pour un adulte consommant 2000 kcal par jour sont de 250 mg d'EPA et 250 mg de DHA. A l'heure actuelle en France et plus largement en Europe, nous ne consommons pas assez d' $\omega 3$; les apports en EPA et DHA ne sont donc pas optimaux.

Or le DHA a un rôle essentiel dans les mécanismes neurodégénératifs induisant la survenue du déclin cognitif et de la maladie d'Alzheimer. En effet, une étude (86) a fait état du lien entre consommation de DHA et diminution du risque de baisse des capacités cognitives avec l'âge. C'est d'ailleurs pour cela qu'il est particulièrement recommandé aux femmes enceintes de se supplémenter en $\omega 3$ au cours de leur grossesse, pour participer au développement cérébral du fœtus.

Nombreuses études ont souligné les effets neuroprotecteurs du DHA. En effet, il participe à la diminution des mécanismes du stress oxydant (87). Une autre étude (88) dans laquelle les sujets sont en déficit d'apport en $\omega 3$ ont par ailleurs montré que chez ces sujets on notait une nette diminution de trophicité cérébrale, associée à des taux de neurotrophine bas. Cela est concordant vis-à-vis d'une autre étude (87) qui a montré que les $\omega 3$ induisaient une augmentation des taux de neurotrophine au sein de l'hippocampe.

Il a également été montré (89) que le DHA permettaient une augmentation du processus d'exocytose glutamate au sein de la synapse neuronale, potentialisant alors la transmission de l'information.

Outre tous ces effets primordiaux sur le fonctionnement neuronal, les $\omega 3$ sont également essentiels pour prévenir des affections cardiovasculaires ; or, comme déjà décrit, ces pathologies constituent elles aussi un facteur de risque du déclin cognitif et de la maladie d'Alzheimer.

III – 5. Plantes et autres composés

III – 5. 1. Curcumine

La curcumine en tant que telle n'est pas une plante, mais un pigment jaune issu du curcuma, et est utilisée traditionnellement dans la médecine indienne. Chimiquement parlant, la curcumine fait partie des polyphénols.

Il s'agit d'une famille de molécules très présentes dans le règne végétal. Au niveau de leur structure, elles comportent au moins 2 groupes phénoliques ; du point de vue physiologique, les polyphénols sont caractérisés entre autre par leurs propriétés anti oxydantes. Ils sont par ailleurs également responsables de la couleur et de l'arôme des végétaux qu'ils constituent.



Figure 18. Représentation de la curcumine

<https://www.nutripure.fr/fr/blog/bienfaits-et-danger-du-curcuma-pour-la-sante-n23>

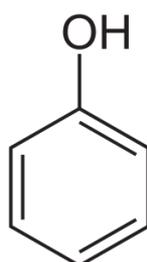


Figure 19. Groupement phénolique ; visualisation du noyau benzénique ainsi que du groupement hydroxyle.

Du point de vue physiologique, la curcumine possède donc des propriétés anti inflammatoires (90,91) ainsi qu'anti oxydantes (92).

Par ailleurs, il apparait également que la curcumine ait un rôle dans l'inhibition de la formation des plaques d'amyloïde β (93,94) ; elle a en effet la capacité à se fixer dessus et à agir comme un anticorps, se dirigeant alors contre ces plaques, et les détruisant.

Enfin, plus récemment, le rôle de la curcumine dans la neuroplasticité a été mis en évidence en raison de sa capacité à potentialiser les effets du BDNF (95) au sein de l'hippocampe notamment. (96)

Concernant les dosages pertinents en terme de supplémentation, il a été montré que 400 mg par jour pendant 4 semaines permettait d'améliorer les performances cognitives et de mémorisation. (97)

III – 5. 2. Propolis

La propolis n'est pas une plante en tant que telle non plus, mais plutôt une substance résineuse, recueillie (et non synthétisée comme le miel par exemple) par les abeilles sur des végétaux, arbres notamment.



Figure 20. Résines de propolis.

<https://www.bien-etre-au-naturel.fr/propolis-resine-bonne-sante/>

Sa composition est complexe ; en effet, on dénombre pas moins de 300 composants différents ; résines et baumes, cire, huiles essentielles, pollen, oligo éléments, vitamines, composés

organiques... En fonction de sa couleur, on distingue plusieurs types de propolis, dont chacune a des spécificités en terme de propriétés :

Tableau 7. Classification des différents types de propolis.

	Propolis jaune ou brune	Propolis verte	Propolis rouge
Localisation	Europe	Brésil (état du Paraná)	Forêts tropicales
Propriétés	Antifongique, antibactérienne, antibactérienne, équilibre de la flore intestinale	Antioxydante (forte teneur en vitamine A et flavonoïdes), stimulation du système immunitaire, protection des rayons UV	Anti inflammatoire, antivirale, stimulation du système immunitaire, équilibre de la flore intestinale, détoxication

Lors d'une supplémentation en propolis, il faudra donc être particulièrement vigilant quant à l'origine et au type de propolis. En effet, comme décrit ci-dessus, toutes les propolis n'ont pas les mêmes indications. La plus pertinente dans le cadre du déclin cognitif et de la maladie d'Alzheimer pour tenter de limiter les atteintes neurodégénératives causées par l'inflammation chronique d'une part et le stress oxydant d'autre part est la propolis verte.

Concernant son mécanisme d'action anti inflammatoire, la propolis induit une inhibition au sein de la microglie de la signalisation de la voie du NFκB. Cette voie de signalisation permet de coder des gènes induisant la sécrétion de cytokines pro inflammatoires, telles que l'IL-6, l'IL-1 ou encore le TNFα, et induit également l'apoptose neuronale. La propolis permet donc l'inhibition de ces molécules pro inflammatoires et de ce processus de mort cellulaire. (98)

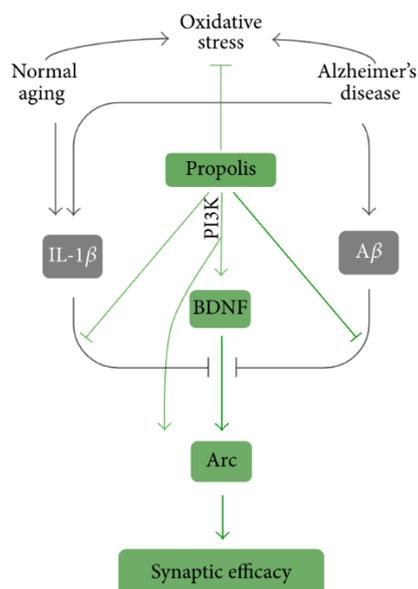


Figure 21. Visualisation des effets de la propolis verte du Brésil.

<https://www.hindawi.com/journals/omcl/2017/7984327/>

Par ailleurs, son mécanisme d'action antioxydant entraîne une diminution de production d'espèces réactives de l'oxygène par les mitochondries au niveau neuronal. (17,99) Enfin, la propolis permet de potentialiser les effets du BDNF, le facteur de croissance neurologique. (100)

III – 5. 3. Myrtilles

Petites baies bleu-violacé, les myrtilles sont des fruits caractérisés par leur propriété anti oxydante. En effet, les myrtilles contiennent un grand nombre de vitamines et minéraux précédemment cités, pour lesquels nous avons vu qu'une supplémentation serait intéressante en terme de prévention des mécanismes induisant le déclin cognitif et la maladie d'Alzheimer.

En effet, pour 100 g, la myrtille a des teneurs en vitamine C de 14,6 mg (18% des apports journaliers recommandés), en vitamine E de 1 mg (8%). Par ailleurs elles contiennent également du manganèse 0,3 mg (16%), ou encore du cuivre 0,1 mg (7%).

Des études sur les myrtilles elles même ont montré qu'elles avaient montré des effets sur la neurodégénérescence et sur les troubles cognitifs. Tout d'abord elles ont des effets sur la production d'espèces réactives de l'oxygène ; diminuant alors leur effets pro-oxydants. (101)

Elles sont également capables d'agir sur la formation de plaques d'amyloïde β , en évitant leur agrégation extra cellulaire. (102) Par ailleurs il a été montré que les myrtilles étaient capables de stimuler les processus de neurogenèse au sein de l'hippocampe. Enfin, une autre propriété intéressante des myrtilles est leur capacité à diminuer les processus d'apoptose neuronale en inhibant la voie de signalisation du NF κ B. (103,104)

III – 5. 4. Bacopa

Bacopa monnieri, autrement appelée hysope d'eau, est une espèce de plante grasse aquatique. D'abord présente sur le continent asiatique, on la retrouve aujourd'hui dans le sud de l'Europe ou encore en Floride aux États Unis. Très utilisée en médecine ayurvédique, elle renferme de nombreuses propriétés intéressantes en médecine, et est traditionnellement utilisée pour stimuler la mémoire, mais également pour ses propriétés anti inflammatoires, analgésiques, antipyrétiques, sédatives et antiépileptiques. (105)

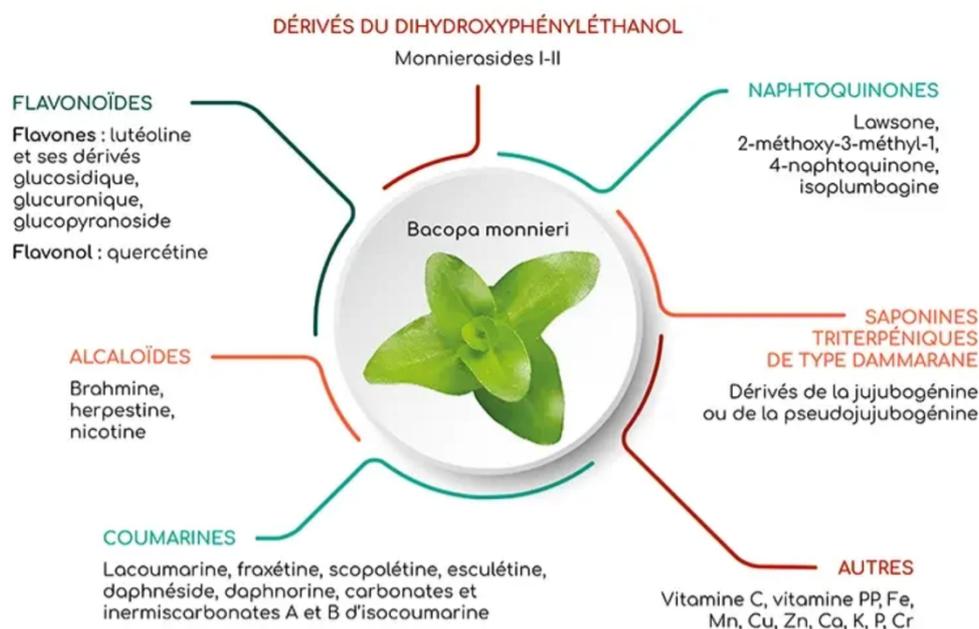


Figure 22. Visualisation des composants de *Bacopa monnieri*.

<https://nutrixéal-info.fr/index/bacosides/>

Au niveau de ses composants, la Bacopa renferme beaucoup de polyphénols (flavonoïdes, coumarines, naphtoquinones), qui comme nous l'avons déjà vu, ont des propriétés anti

oxydantes intéressantes en terme de prévention des mécanismes induits lors du déclin cognitif et de la maladie d'Alzheimer.

La Bacopa renferme également des molécules spécifiques, regroupées sous le nom de bacosides ; molécules complexes, qui ont montré des effets neuroprotecteurs. (106)

Plusieurs publications font état du rôle du Bacopa dans les processus d'inhibition d'agrégation de l'amyloïde sous forme de plaques, diminuant alors leur toxicité extra neuronale. (107)

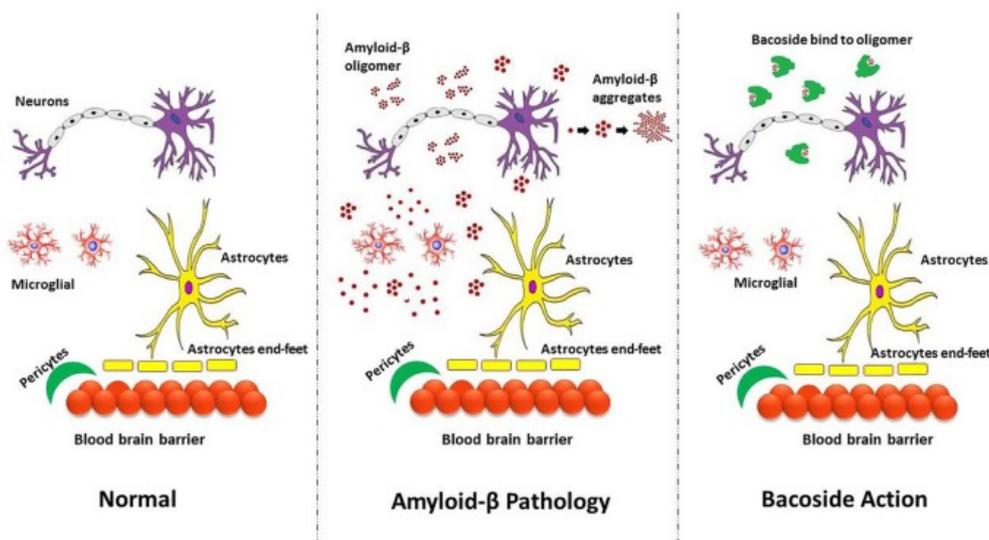


Figure 23. Visualisation du rôle des bacosides dans la maladie d'Alzheimer.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6669844/#bibr43-1177392819866412>

Les bacosides vont également être à l'origine d'une diminution de l'inflammation via les espèces réactives de l'oxygène. (108) En effet, ces molécules vont pouvoir alors capter les radicaux libres induits par le stress oxydant, empêchant alors les dommages mitochondriaux, à l'origine de l'apoptose neuronale. D'autre part, les bacosides vont également inhiber les phénomènes de peroxydation lipidique ; ce phénomène pouvant également causer des dommages mitochondriaux à l'origine entre autre de l'apoptose neuronale. (109)

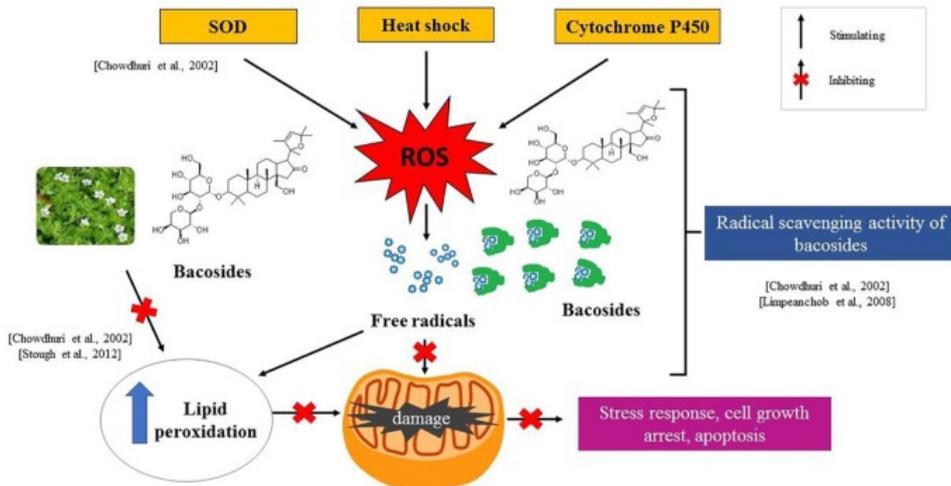


Figure 24. Visualisation du rôle des bacosides sur le stress oxydant.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6669844/#bibr43-1177392819866412>

Associé à ces mécanismes, des études lors d'une supplémentation en Bacopa ont montré une nette amélioration des capacités cognitives et de mémorisation (110), suite à une prise biquotidienne d'extrait de Bacopa standardisée de 300 mg pendant 6 mois. (111)

IV – Formulation de complément alimentaire

IV – 1. Définition et réglementation des compléments alimentaires

IV – 1. 1 Place des compléments alimentaires en France

Le marché du complément alimentaire est en plein essor depuis une 10^{aine} d'année en France. A titre d'exemple, en 2019 il a représenté pas moins de 2 milliards d'euros de chiffre d'affaire, avec une progression de 1,3% par rapport à l'année précédente. (112) Cela s'explique lorsque l'on sait que près de 46% des français ont déjà consommé des compléments alimentaires. « *La naturalité des produits, la volonté de limiter la consommation de médicaments ou encore le souhait d'entretenir [leur] santé* » (112) sont les motivations et justifications qui expliquent cette forte croissance et demande.

L'élaboration d'une formulation de complément alimentaire visant à cibler le déclin cognitif et la maladie d'Alzheimer permet donc de répondre à cette demande croissante, tout en ayant une justification scientifique.

IV – 1. 2. Définition et cadre législatif

La définition des compléments alimentaires est posée via un texte primordial, la directive européenne 2002/46/CE, qui stipule qu'on entend par complément alimentaire « *les denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés...* » (Directive 2002/46/CE du Parlement européen, transposée par le décret n°2006-352 du 20 mars 2006). (113)

Découlant de cette directive européenne, la transposition dans le droit français a été fixée par le Décret n°2006-352 du 20 mars 2006 (modifié par le Décret n°2011-329 du 25 mars 2011) relatif aux compléments alimentaires. (114)

L'encadrement qui en découle est très strict et doit respecter plusieurs points.

IV – 1. 3. Formes galéniques autorisées

En terme de présentation, les compléments alimentaires sont également régis par une législation particulière. En effet, ils doivent être commercialisés sous forme de doses, c'est-à-dire d'unités de prise facilement mesurables.

Sont autorisés « *les gélules, les pastilles, les comprimés, les pilules et autres formes similaires, ainsi que les sachets de poudre, les ampoules de liquide, les flacons munis d'un compte-gouttes et les autres formes analogues de préparations liquides ou en poudre destinées à être prises en unités mesurées de faible quantité* » (115) (décret n°2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires – Chapitre Ier – Article 2).

Cette présentation est importante puisqu'elle permet au consommateur d'identifier un complément alimentaire comme un produit de santé, et non pas comme une denrée alimentaire « classique ».

IV – 1. 4. Ingrédients autorisés

Les compléments alimentaires doivent également respecter une liste d'ingrédients particuliers, consultable sur le site de la DGCCRF.

En effet, l'article 4 du décret n°2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires stipule que seuls peuvent être utilisés pour la fabrication des compléments alimentaires :

- « *Les **nutriments** définis au 2° de l'article 2, c'est-à-dire les vitamines et les minéraux ;*
- *Les **substances à but nutritionnel ou physiologique** définis au 3° de l'article 2, c'est-à-dire les substances chimiquement définies autres que vitamines et minéraux ;*
- *Les **plantes et les préparations de plantes** définies au 4° de l'article 2, incluant tous les végétaux au sens large (champignons, algues, microalgues...) ;*
- *Les **autres ingrédients** dont l'utilisation en alimentation humaine est traditionnelle ou reconnue comme telle au sens du règlement (UE) n°2015/2283 relatif aux nouveaux aliments, ou autorisés conformément à ce règlement ;*
- *Les **additifs, les arômes et les auxiliaires technologiques** dont l'emploi est autorisé en alimentation humaine. » (115)*

IV – 1. 5. Étiquetage

Les compléments alimentaires doivent par ailleurs respecter un étiquetage précis, qui contient un certain nombre d'éléments.

IV – 1. 5. 1. Allégations nutritionnelles de santé

Par allégation nutritionnelle on entend « *un message, figurant sur certains emballages alimentaires ou accompagnant le produit (publicité, site internet), qui fait état des propriétés sanitaires et/ou nutritionnelles des aliments ou de leurs composants* ». (116)

Dans le cadre d'un complément alimentaire, on parle d'allégation de santé mais le principe reste le même ; il s'agit de l'ensemble des messages concernant ce complément alimentaire qui mettent en avant le lien entre un état de santé et ce dernier.

En aucun cas les mentions « prévenir », « guérir » ou « traiter » doivent figurer. En effet, ces 2 qualificatifs font référence à la définition même d'un médicament ; « *on entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales* ». (117)

Les compléments alimentaires doivent donc respecter une liste d'allégations nutritionnelles autorisées, consultables sur le site de la Commission Européenne ; il s'agit du règlement (CE) n°1924/2006 du 20 décembre 2006 concernant les allégations nutritionnelles et de santé portant sur les denrées alimentaires. (118)

Le but de cet encadrement législatif strict est de ne pas tromper le consommateur sur la composition réelle d'un produit ou complément alimentaire, ainsi que sur la finalité et l'utilité du produit. En faisant le parallèle avec le déclin cognitif et la maladie d'Alzheimer, un complément alimentaire ne devra donc pas être commercialisé en revendiquant pouvoir guérir ou prévenir de ces affections.

Depuis 2007, année d'application de ce décret européen, c'est l'Autorité Européenne de Sécurité des Aliments (EFSA European Food Safety Authority) qui coordonne et contrôle ces allégations. Ponctuellement, en France, l'ANSES (Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail) peut également participer à ces contrôles.

IV – 1. 5. 2. Mentions obligatoires

N'étant pas des produits de consommation alimentaires « classiques », les compléments alimentaires doivent au niveau de leur étiquetage en outre des allégations nutritionnelles de santé précédemment décrites, présenter des mentions obligatoires, régies par le règlement UE n° 1169/2011 (119) concernant l'information des consommateurs sur les denrées alimentaires, autrement appelé INCO. L'article 9 de ce règlement mentionne l'obligation d'étiquetage des mentions suivantes :

- *« la dénomination*
- *la liste des ingrédients*
- *les allergènes majeurs*
- *la quantité de certains ingrédients ou catégories d'ingrédients mis en valeur (quid)*
- *la quantité nette de denrée alimentaire*
- *la date de durabilité minimale ou la date limite de consommation*
- *les conditions particulières de conservation et/ou d'utilisation*
- *le nom ou la raison sociale et l'adresse de l'exploitant responsable des informations figurant sur l'étiquetage*
- *le pays d'origine ou le lieu de provenance lorsque cette information est requise*
- *un mode d'emploi, lorsque son absence rendrait difficile un usage approprié de la denrée alimentaire*
- *pour les boissons titrant plus de 1,2% d'alcool en volume, le titre alcoométrique volumique acquis*
- *une déclaration nutritionnelle. »*

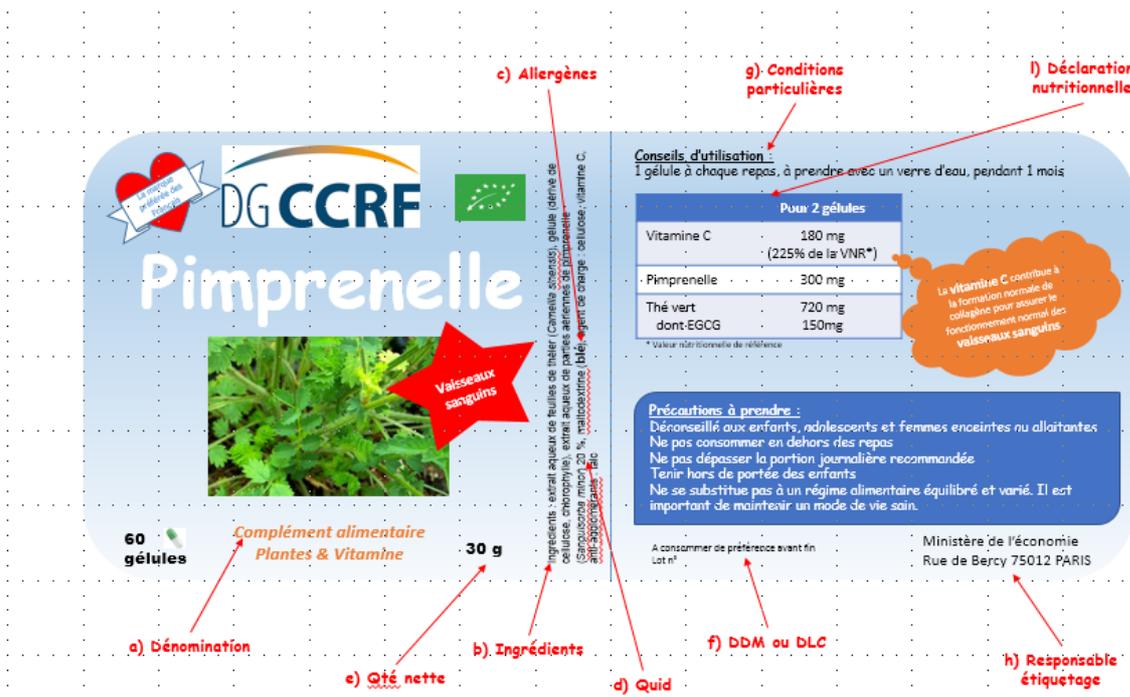


Figure 25. Exemple d'étiquette selon les mentions obligatoires du règlement 1169/2011

https://www.economie.gouv.fr/files/files/directions_services/dgccrf/secure/produits_alimentaires/Complement_alimentaire/ca-etiquetage.pdf

Enfin, la directive 2002/46/CE du Parlement Européen et du Conseil du 10 juin 2002 relative au rapprochement des législations des États membres concernant les compléments alimentaires (120) stipule qu'aucune ambiguïté ne doit exister quant à la nature du produit que le consommateur achète et qu'en outre l'étiquetage des compléments alimentaires doit comporter :

- « le nom des catégories de nutriments ou substances caractérisant le produit ou une indication relative à la nature de ces nutriments ou substances,
- la portion journalière de produit dont la consommation est recommandée,
- un avertissement contre le dépassement de la dose journalière indiquée,
- une déclaration visant à éviter que les compléments alimentaires ne soient utilisés comme substituts d'un régime alimentaire varié,
- un avertissement indiquant que les produits doivent être tenus hors de la portée des jeunes enfants. »

La portion journalière de produit est précisée.

La dénomination est « complément alimentaire ».

Des modalités spécifiques sont prévues pour la déclaration nutritionnelle.

Conseils d'utilisation :
1 gélule à chaque repas, à prendre avec un verre d'eau, pendant 1 mois

Pour 2 gélules	
Vitamine C	180 mg (225% de la VNR*)
Pimprenelle	300 mg
Thé vert dont ECGG	720 mg 150mg

* Valeur nutritionnelle de référence

Précautions à prendre :
Déconseillé aux enfants, adolescents et femmes enceintes ou allaitantes
Ne pas consommer en dehors des repas
Ne pas dépasser la portion journalière recommandée
Tenir hors de portée des enfants
Ne se substitue pas à un régime alimentaire équilibré et varié. Il est important de maintenir un mode de vie sain.

A consommer de préférence avant fin
Lot n°

Ministère de l'économie
Rue de Berzy 75012 PARIS

La vitamine C contribue à la formation normale de collagène pour assurer le fonctionnement normal des vaisseaux sanguins

60 gélules
Complément alimentaire
Plantes & Vitamine
30 g

ingrédients : extrait aqueux de feuilles de thaler (Camelia sibirica), gélule (dérivé de cellulose, croscollane), extrait aqueux de parties aériennes de pimprenelle (Sanguisorba minor) 20 %, maltodextrine, bié, agent de charge, cellulose, vitamine C, anti-agglomérants, talc

Vaisseaux sanguins

Le nom des catégories d'ingrédients actifs qui caractérisant le produit est ajouté.

Des avertissements spécifiques sont imposés de manière systématique par le décret n°2006-352 et, selon les ingrédients mis en œuvre, par ses arrêtés d'application.

Figure 26. Exemple d'étiquette selon les mentions obligatoires du décret n° 2006/352

https://www.economie.gouv.fr/files/files/directions_services/dgccrf/securite/produits_alimentaires/Complement_alimentaire/ca-etiquetage.pdf

IV – 1. 6. Procédés de fabrication, sécurité et qualité

Ces directives sont là encore très encadrées par le droit européen via le règlement (CE) n° 178/2002 du Parlement européen et du Conseil du 28 janvier 2002 établissant les principes généraux et les prescriptions générales de la législation alimentaire. (121)

Ce texte encadre et régit toutes les conditions de sécurité, de conformité, de traçabilité, ou encore d'informations aux consommateurs qui sont primordiales quant aux procédés de fabrication de compléments alimentaires, qui constituent ce que l'on appelle de manière plus globale la sécurité sanitaire.

Par ailleurs, les procédés de fabrication doivent respecter les bonnes pratiques d'hygiène (régit par le règlement 852/2004/CE relatif à l'hygiène des denrées alimentaires (122) ainsi que l'application des principes HACCP (Hazard Analysis Critical Control Point), autrement appelé « système d'analyse des risques et de maîtrise des points critiques », qui permet d'identifier des étapes où un danger de contamination peut survenir dans les processus de fabrication (par

exemple danger biologique via des virus ou des bactéries, ou encore des dangers chimiques via des pesticides ou encore des additifs).

IV – 1. 7. Déclaration de mise sur le marché

Contrairement aux médicaments, les compléments alimentaires ne sont pas régis par une autorisation de mise sur le marché (AMM) délivrée par le Directeur Général de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM).

Ils doivent en revanche préalablement à leur mise sur le marché faire une déclaration à la DGCCRF (Direction Générale de la Concurrence, Consommation et Répression des Fraudes), conformément aux articles 15 et 16 du Décret n°2006-352 du 20 mars 2006.

Pour ce faire, depuis le 26 avril 2016, la DGCCRF a mis au point une plateforme en ligne dédiée, TéléIcare. Via une identification par numéro de SIRET d'entreprise ou de numéro de TVA intracommunautaire, elle permet de transmettre en ligne la déclaration de mise sur le marché des compléments alimentaires.

IV – 1. 8. Nutrivigilance

De la même manière qu'il existe pour les médicaments un système de pharmacovigilance, pour les compléments alimentaires on parle de nutrivigilance. Il s'agit du suivi des effets indésirables imputables à la consommation de compléments alimentaires. Professionnels de santé, consommateurs, fabricants ou distributeurs peuvent déclarer ces effets indésirables. En France, c'est l'ANSES qui s'assure de ce suivi.

IV – 1. 9. Bilan

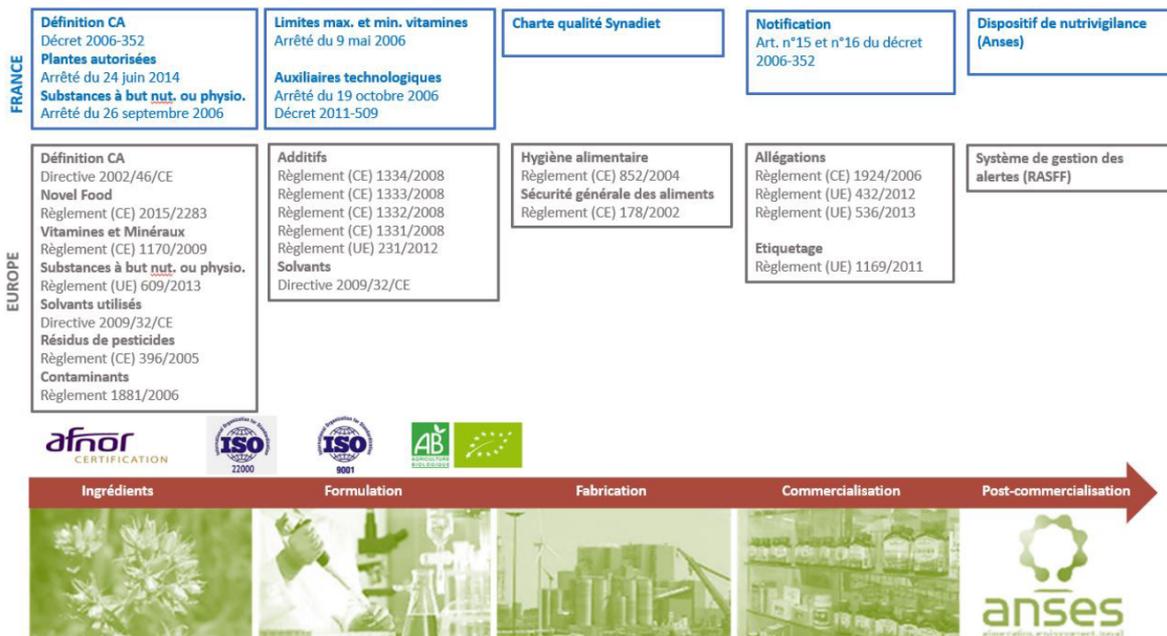


Figure 27. Synthèse des différentes réglementations françaises et européennes régissant les compléments alimentaires.

<https://www.synadiet.org/les-complements-alimentaires/reglementation>

Voici donc le cadre législatif français et européen qui régit les compléments alimentaires. L'industriel qui commercialise le complément alimentaire devra donc lors de l'élaboration d'une formulation vérifier la conformité avec les éléments précédemment cités, et devra par ailleurs s'assurer de la sécurité d'emploi pour le consommateur.

IV – 2. Discussion

L'idée de ce travail a été de mettre en évidence l'impact que pouvait avoir la micronutrition sur le déclin cognitif et la maladie d'Alzheimer. D'après de la littérature, un certain nombre de nutriments ou plantes apparaissent comme pouvant être pertinents. Par extension, sont proposés dans cette partie des éléments de discussion nécessaires aux étapes préliminaires d'élaboration de formulation de complément alimentaire.

Ce processus de formulation est complexe ; en effet, plusieurs paramètres précédemment cités doivent être pris en compte. N'ayant pas les « codes » des industriels, voici seulement quelques pistes de réflexions sur une possible formulation.

Tout d'abord un complément alimentaire doit répondre à toute la partie législative et réglementaire citée précédemment ; notons par ailleurs un point primordial. En aucun cas les éléments mentionnés dans cette partie ne constituent de traitement curatif que ce soit du déclin cognitif ou de la maladie d'Alzheimer. Il ne s'agit pas non plus de prétendre à un effet préventif. L'idée est plutôt de proposer une formulation visant à ajuster les éventuels déficits d'apports alimentaires qui sont notables chez les sujets de 60 ans et plus, pour des vitamines, minéraux, oligo-éléments... ayant montré une diminution de facteur de risque de survenue de ces affections neurologiques.

Concernant la forme galénique, la forme gélule permet le plus souvent d'avoir une galénique plus simple lorsque l'on a recours dans la formule à des plantes. Économiquement, elle est aussi moins chère. La forme buvable, plus difficilement réalisable, peut cependant permettre chez des sujets âgés, polymédicamentés, de varier de forme galénique par rapport à leur traitement habituel. La forme buvable, de la même manière que les sachets de poudre à diluer dans de l'eau par exemple, paraît également plus adaptée en cas de difficultés de déglutition.

Concernant les micronutriments ou plantes à mettre dans une hypothétique formule, d'après les parties précédentes, il apparaît qu'entre autre la vitamine D, la curcumine, la propolis verte, la myrtille ou encore la bacopa présentent un intérêt. Le dosage de chacun de ces composés devra être mis en parallèles de leurs composants versus leurs apports journaliers moyens et maximaux tolérables. Le but étant d'être dans des dosages pertinents sans être en situation de surdosage.

Il faudra par ailleurs être vigilant quant aux contre-indications potentielles avec certaines pathologies, ou d'interactions avec des traitements médicamenteux. C'est dans ces situations là que des plantes aux effets pharmacologiques similaires peuvent être intéressantes. L'industriel a effectivement des possibilités de faire avec les avantages des unes, sans les contre-indications des autres.

De plus, il faudra également s'assurer que les composants de la formule eux même n'interagissent pas entre eux.

En effet, mélanger plusieurs substances actives entre elles peut également être un point critique lors de la mise au point d'une formulation ; en effet, certaines peuvent perturber l'absorption des autres, ou au contraire les potentialiser. Il est donc important d'avoir en tête les compatibilités de ces substances actives les unes par rapport aux autres, ce qui n'est pas non plus un point facile à appréhender.

De plus, toutes les substances actives n'ont pas les mêmes conditions d'absorptions et d'utilisation physiologique par l'organisme. Certaines en effet sont mieux absorbées en présence de graisses, tandis que d'autres au contraire ont besoin d'être absorbées à jeun pour limiter les pertes dans les matières fécales.

Enfin, certaines vont être plus actives le matin, d'autres au contraire le soir. Cela pose donc la question en fonction des substances sélectionnées de peut-être faire une prise bi-quotidienne avec des formulations complètement différentes. Mais le problème de ces prise bi-quotidiennes est l'observance...

Comme décrit dans la partie traitant de l'approche micronutritionnelle, les mécanismes induisant le déclin cognitif et la maladie d'Alzheimer, à savoir majoritairement l'inflammation et le stress oxydant, peuvent être anticipés via un certain nombre de composés.

Au cours de ce travail seule une partie de toute la diversité de plantes, vitamines ou encore minéraux a été abordée, pour éviter une redondance dans les mécanismes physiologiques et pharmacologiques.

Face à cette diversité de possibilités, il n'est pas facile de sélectionner telle plante plutôt qu'une autre par exemple. L'idée de les associer entre elles pose aussi la question d'effets anti oxydant cumulatifs, ou de redondance d'effet vitaminique, quand cette vitamine est elle-même déjà prévue dans la formulation.

Enfin, la mise au point d'une formulation peut servir de support au laboratoire mettant au point le complément alimentaire afin d'en faire un support de formation pour les équipes officinales qui seront amenées à le conseiller et à la commercialiser. Cela leur permet de mieux comprendre l'association de substances entre elles pour mieux se représenter les effets physiologiques. Par ailleurs, une fiche explicative à destination des patients sur la supplémentation qui est leur est proposée est souvent appréciée, et permet par ailleurs de donner des conseils alimentaires en dehors des cures de traitement.

V – Perspectives futures et rôle du microbiote intestinal

Même si nous ne sommes qu'aux prémices de toute la diversité d'information et de la complexité des échanges et relations qu'il existe entre le cerveau et le microbiote intestinal, il paraît indispensable d'évoquer dans cette partie l'influence et le rôle du microbiote intestinal dans la survenue de ces 2 affections neurodégénératives.

V – 1. Définition

Le microbiote intestinal est composé, au même titre que le microbiote cutané, vaginal ou encore buccal par un ensemble de bactéries, virus, parasites ou encore champignons non pathogènes commensaux.

Au sein de l'intestin, ce sont entre 10^{12} et 10^{14} micro-organismes qui y résident, soit 2 à 10 fois plus que de cellules dans l'ensemble de notre organisme. Il est par ailleurs d'ores et déjà considéré comme étant un organe à part entière ; avec un poids de 1,5 à 2 kg, il représente quasiment le même poids que le cerveau humain.

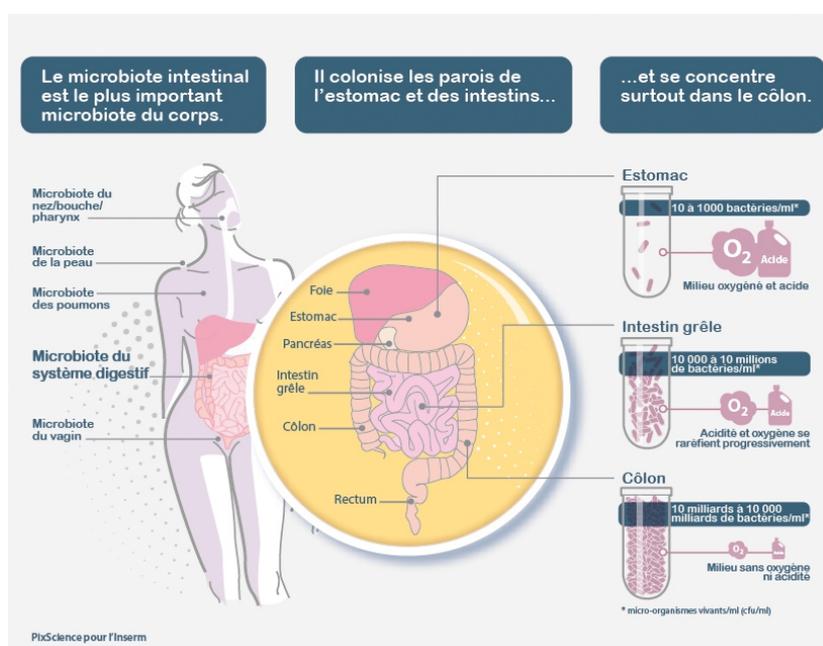


Figure 28. Répartition du microbiote intestinal.

<https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/microbiote-intestinal-flore-intestinale>

Du point de vue physiologique, il est impliqué dans de nombreux mécanismes ; fonctionnement du système immunitaire, production de neurotransmetteurs, rôle dans les fonctions digestives, métaboliques, neurologiques...

V – 2. Composition du microbiote intestinal

Le microbiote intestinal se forme à la naissance, et non *in utero*. C'est au contact de la flore vaginale de la mère lors d'un accouchement par voie basse, ou au contact des micro-organismes environnementaux lors d'un accouchement par césarienne qu'il commence à se constituer. Par la suite, sous l'influence de plusieurs facteurs (génétiques, alimentaires, environnementaux, prise de certains médicaments...) il va alors s'enrichir et se diversifier, le rendant alors unique d'un individu à l'autre.

Au niveau de sa composition, près de 95% du microbiote intestinal est composé de 4 phyla bactériens (123) :

- *Firmicutes* (genre *Clostridium*, *Lactobacillus*)
- *Bacteroidetes* (genre *Bacteroides*)
- *Actinobacteria* (genre *Bifidobacterium*)
- *Proteobacteria* (genre *Escherichia*)

On distingue par ailleurs en quantité moindre les genres de *Fungi* tels que les *Candida*, *Saccharomyces*, *Aspergillus* ou encore *Penicillium*.

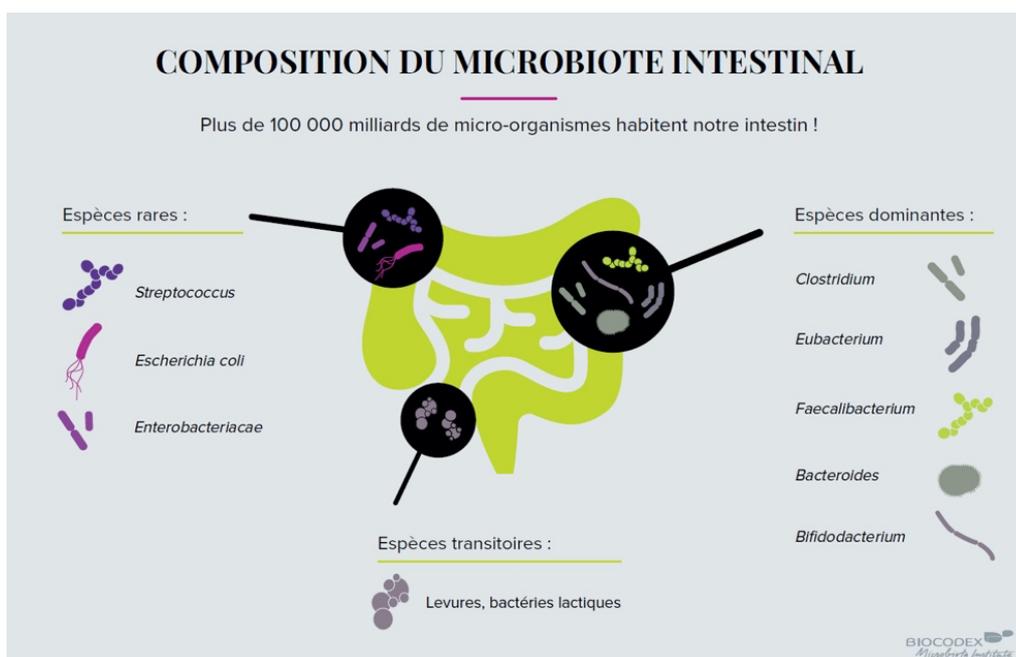


Figure 29. Composition du microbiote intestinal.

<https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/intestinal>

Dès lors qu'il sera déséquilibré cela amènera à des dysbioses, dont les causes sont multiples. Mauvaise alimentation, tabac, alcool, prise d'antibiotiques sont autant de facteurs affectant le microbiote intestinal. Du point de vue clinique, une dysbiose intestinale pourra être à l'origine de troubles divers ; ses fonctions physiologiques étant très diverses et variées. Fatigue, maux de tête, insomnie, difficultés de digestion, perturbations du système immunitaire... pourront alors être observées. Par ailleurs, il apparait de plus en plus que les dysbioses peuvent être à l'origine de pathologies, à l'instar de la maladie d'Alzheimer.

V – 3. Notions de pré et probiotiques

La notion de prébiotique a été définie comme étant un « *ingrédient alimentaire non digestible qui stimule de manière sélective au niveau du colon la multiplication ou l'activité d'un ou d'un nombre limité de groupes de bactéries susceptibles d'améliorer la physiologie de l'hôte* » (Gibson 1995 ; Schrezenmeir 2001). En terme d'alimentation, les fibres, légumes ou encore légumineuses sont des prébiotiques. Là encore, une alimentation variée et équilibrée permet d'ores et déjà d'agir en amont pour maintenir un microbiote en bonne santé.

Le probiotique quant à lui est un « *micro-organisme vivant qui, lorsqu'il est consommé en quantités adéquates, produit un bénéfice pour la santé de l'hôte* » (FAO / OMS, 2001).

En résumé donc, lorsqu'il sera consommé ou apporté par un complément alimentaire par exemple, un probiotique s'implantera directement dans le microbiote de l'individu. Quant au prébiotique, il permettra de modifier les composants de ce microbiote.

V – 4. Microbiote intestinal, axe intestin-cerveau et maladie d'Alzheimer

De nombreuses études ont déjà montré que le microbiote intestinal avait un rôle dans la survenue de certaines pathologies neurologiques telles que la dépression, la bipolarité, la schizophrénie... (124)

Ce lien est expliqué par la présence d'un axe de signalisation biochimique, l'axe intestin-cerveau. (125) Il s'agit d'un axe de signalisation complexe et bidirectionnel, comprenant l'implication de plusieurs voies de signalisation comme par exemple l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, le système nerveux entérique, le SNC via le nerf vague et le microbiote intestinal.

Le microbiote intestinal est capable par exemple de produire des neurotransmetteurs tels que la sérotonine, les catécholamines, l'acétylcholine, ou encore des cytokines ayant un rôle dans le système immunitaire, telles que l'histamine. (126) A l'inverse, il est également très sensible aux activations de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (sécrétion de cortisol) suite à des situations de stress par exemple, qui peut alors via ses voies de signalisation entraîner des modifications de sa composition.

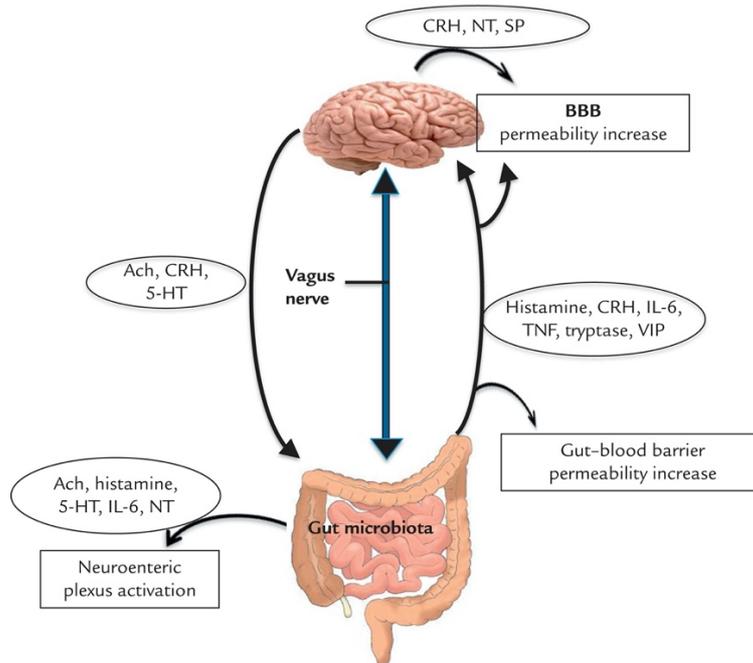


Figure 30. Visualisation de l'axe intestin-cerveau.

[https://www.clinicaltherapeutics.com/article/S0149-2918\(15\)00226-X/fulltext](https://www.clinicaltherapeutics.com/article/S0149-2918(15)00226-X/fulltext)

De la même manière que pour les affections neurologiques précédemment citées, il en est de même pour la maladie d'Alzheimer ; le microbiote intestinal a un rôle dans sa survenue.

V – 4. 1. Dysbiose, déclin cognitif et maladie d'Alzheimer

Il apparaît qu'au cours du cours du vieillissement physiologique, un grand nombre de fonctions cellulaires sont affectées et que cela amène à des dysbioses. Les mécanismes de sénescence (ou déclin), inflammation et dysbioses sont connectés entre eux (figure 31). Il est cependant difficile à l'heure actuelle de déterminer le lien de causalité exact qu'il existe entre eux.

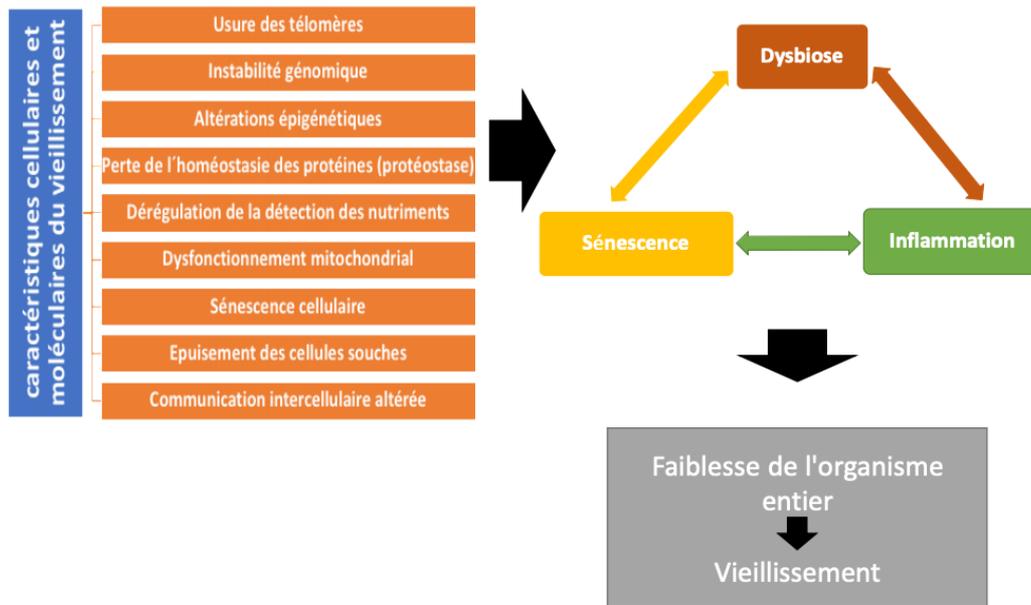


Figure 31. Mécanismes cellulaires du vieillissement.

Rebeca Martin Rosique, Philippe Langella, Jean-Marc Chatel. *Microbiote et vieillissement.. Innovations Agronomiques, INRAE, 2018, 65, pp.55-66. ff10.15454/1.5408037408173704E12ff. fhal-01899850*

Quoi qu'il en soit, plusieurs études font état d'une biodiversité réduite au sein même du microbiote intestinal chez les patients âgés. (127–129) Il a par ailleurs été noté une augmentation d'espèces dites pathobiontes, c'est-à-dire de bactéries pathogènes pour le microbiote. Cette augmentation est due en partie à leur capacité à se développer dans des conditions inflammatoires. Parmi ces espèces pathobiontes on distingue une augmentation des streptocoques, staphylocoques, entérocoques ou encore entérobactéries. A l'inverse, une nette diminution des bifidobactéries est observée. (130)

La maladie d'Alzheimer étant une exacerbation du déclin cognitif, on retrouve donc dans le cadre de cette pathologie ce phénomène de dysbiose. Cette perturbation de la composition du microbiote intestinal est à l'origine de dérèglements de l'axe intestin-cerveau (131), altérant alors les phénomènes de transmission d'information au niveau cérébral (132), entraînant des troubles d'ordre cognitif.

V – 4. 2. Affaiblissement de la barrière intestinale

Au cours du vieillissement physiologique, on note des perturbations au sein de la barrière intestinale. (133) En effet, elle devient hyperperméable. Cela est dû à la fois aux phénomènes inflammatoires ainsi qu'à la perturbation de la composition du microbiote qui permettait jusqu'alors de maintenir son intégrité.

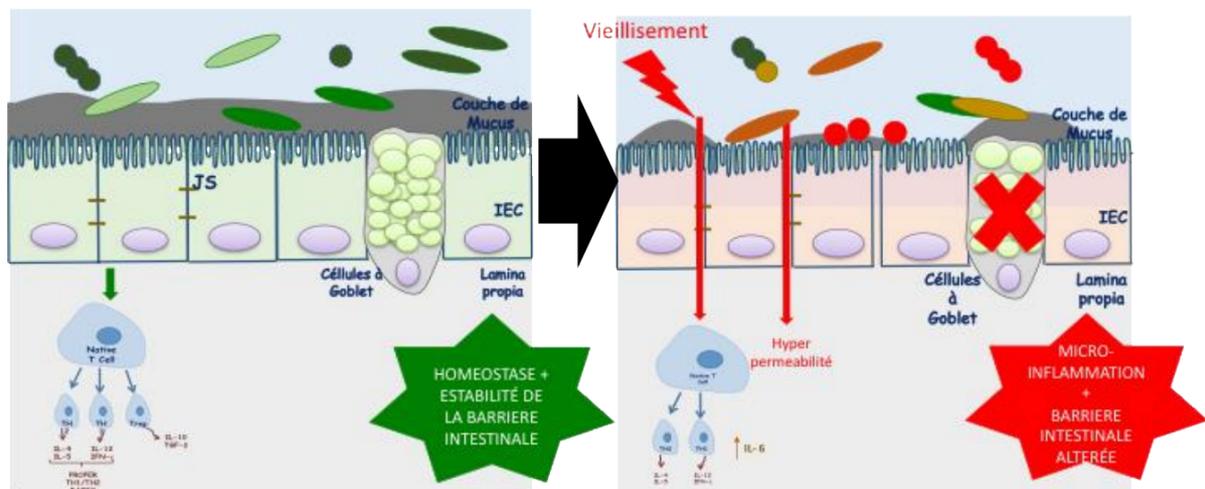


Figure 32. Modifications de la perméabilité intestinale avec l'âge

<https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01899850/document>

La résultante de ce phénomène est le passage de toxines, antigènes ou encore de bactéries dans la circulation sanguine. Par ailleurs, de nombreuses cytokines pro-inflammatoires vont entretenir et aggraver le phénomène inflammatoire qui s'y développe, en migrant au niveau du cerveau. (134,135) Il en découle une augmentation des altérations des capacités de cognition et d'apprentissage. (136) Enfin, il apparait également que ce phénomène est à l'origine d'anomalies neurovasculaires, à l'origine d'une augmentation de la perméabilité de la barrière protectrice du cerveau, la barrière hémato-encéphalique, réduisant alors le débit sanguin cérébral, et augmentant alors le risque de démences. (24)

V – 4. Probiotiques présentant un intérêt dans la maladie d'Alzheimer

Comme décrit précédemment, il a été mis en évidence un microbiote intestinal présentant au niveau de sa composition des différences majeures par rapport à la population saine chez les

patients atteints de troubles neurologiques. (137) Il a également été montré qu'une supplémentation en probiotiques permettait d'améliorer les atteintes cognitives. (138) En effet, le microbiote intestinal étant impliqué dans les processus de vieillissement cognitif comme nous avons pu le voir, le supplémenter en amont pour éviter la survenue du déclin cognitif et par extension de la maladie d'Alzheimer apparaît comme étant une piste intéressante.

Tableau 8. Liste non exhaustive de probiotiques issus de la littérature concernant leurs effets bénéfiques dans la survenue du déclin cognitif et de la maladie d'Alzheimer.

Microorganisme	Effet	Référence
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	Régulation de la réponse pro inflammatoire au sein de l'épithélium intestinal	Miquel et al., 2013 (86)
<i>Bifidobacterium animalis subsp lactis LKM512</i>	Production de métabolites anti-inflammatoires	Matsumoto et al., 2006 (87)
<i>Bifidobacterium breve strain AI</i>		Kobayashi et al., 2017 (88)
<i>Lactobacillus acidophilus</i> <i>Lactobacillus fermentum</i> <i>Bifidobacterium lactis</i> <i>Bifidobacterium longum</i>	Diminution des biomarqueurs du stress oxydant	Atharo et al., 2018 (89)

Ces éléments constituent donc une autre réponse de prévention du déclin cognitif et de la maladie d'Alzheimer, en complément des solutions pouvant être apportées par la micronutrition. Au vu de la grande diversité d'espèces précédemment citées, il serait intéressant à l'avenir de les comparer entre elles afin de déterminer quelles seraient celles qui auraient le plus grand rôle à jouer.

Conclusion

Le déclin cognitif et son penchant pathologique, la maladie d'Alzheimer, sont des affections neurodégénératives dont les mécanismes sont non seulement très complexes, mais surtout que partiellement expliqués.

Cette complexité d'approche et de conceptualisation à la fois pharmacologique et physiologique constitue une des raisons pour lesquelles aucune solution thérapeutique efficace et concluante est à l'heure actuelle proposée aux patients.

A défaut d'avoir une approche curative satisfaisante, agir en amont sur les mécanismes initiateurs de ces affections apparaît donc comme étant pertinent. Même si nous ne sommes qu'aux prémices de toute la diversité que peut offrir à la fois la micronutrition, ainsi que les micro-organismes constitutifs de l'axe intestin-cerveau, ce travail montre doré et déjà qu'à l'heure actuelle ils ont une véritable place à se faire dans l'arsenal thérapeutique qui peut être proposé aux patients.

Aux chercheurs, industriels, pharmaciens, médecins de travailler ensemble, pour participer à l'élaboration des mesures préventives de demain.

Bibliographie

1. Dartigues JF, Gagnon M, Michel P, Letenneur L, Commenges D, Barberger-Gateau P, et al. [The Paquid research program on the epidemiology of dementia. Methods and initial results]. *Rev Neurol (Paris)*. 1991;147(3):225-30.
2. Dartigues J-F, Berr C, Helmer C, Letenneur L. Épidémiologie de la maladie d'Alzheimer. *médecine/sciences*. 1 juin 2002;18(6-7):737-43.
3. Bérard A, Gervès C, Aquino J-P. Combien coûte la maladie d'Alzheimer ? :98.
4. Brayne C. The elephant in the room - healthy brains in later life, epidemiology and public health. *Nat Rev Neurosci*. mars 2007;8(3):233-9.
5. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Cummings JL, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, et al. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *Lancet Neurol*. nov 2010;9(11):1118-27.
6. Amieva H, Le Goff M, Millet X, Orgogozo JM, Pérès K, Barberger-Gateau P, et al. Prodromal Alzheimer's disease: successive emergence of the clinical symptoms. *Ann Neurol*. nov 2008;64(5):492-8.
7. Le Vieillissement cognitif : changements cérébraux et qualité de vie - PDF Free Download [Internet]. [cité 24 mai 2021]. Disponible sur: <https://docplayer.fr/13166812-Le-vieillissement-cognitif-changements-cerebraux-et-qualite-de-vie.html>
8. Joly-Amado A, Gratuze M, Benderradji H, Vieau D, Buée L, Blum D. [Brain insulin signaling and Tau: impact for Alzheimer's disease and Tauopathies]. *Med Sci MS*. nov 2018;34(11):929-35.
9. Desgranges B, Kalpouzos G, Eustache F. [Cerebral imaging in healthy aging: contrast with Alzheimer disease]. *Rev Neurol (Paris)*. mai 2008;164 Suppl 3:S102-107.
10. Kalpouzos G, Chételat G, Baron J-C, Landeau B, Mevel K, Godeau C, et al. Voxel-based mapping of brain gray matter volume and glucose metabolism profiles in normal aging. *Neurobiol Aging*. janv 2009;30(1):112-24.
11. Liu F, Liang Z, Gong CX. Hyperphosphorylation of tau and protein phosphatases in Alzheimer disease. *Panminerva Med*. juin 2006;48(2):97-108.
12. Moulton PR, Harvey J. Hormonal regulation of hippocampal dendritic morphology and synaptic plasticity. *Cell Adhes Migr*. 2008;2(4):269-75.
13. Zhao W-Q, De Felice FG, Fernandez S, Chen H, Lambert MP, Quon MJ, et al. Amyloid beta oligomers induce impairment of neuronal insulin receptors. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol*. janv 2008;22(1):246-60.
14. Marciniak E, Leboucher A, Caron E, Ahmed T, Tailleux A, Dumont J, et al. Tau deletion promotes brain insulin resistance. *J Exp Med*. 7 août 2017;214(8):2257-69.
15. Manoharan S, Guillemin GJ, Abiramasundari RS, Essa MM, Akbar M, Akbar MD. The Role of Reactive Oxygen Species in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease,

- Parkinson's Disease, and Huntington's Disease: A Mini Review. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:8590578.
16. Arcuri C, Mecca C, Bianchi R, Giambanco I, Donato R. The Pathophysiological Role of Microglia in Dynamic Surveillance, Phagocytosis and Structural Remodeling of the Developing CNS. *Front Mol Neurosci*. 2017;10:191.
 17. Wu Z, Yu J, Zhu A, Nakanishi H. Nutrients, Microglia Aging, and Brain Aging. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:7498528.
 18. Bordet R. Maladie d Alzheimer : au-delà de la seule hypothèse cholinergique - Autres systèmes de neurotransmission et modulation des récepteurs nicotiniques. 2003;17:9.
 19. Francis PT, Palmer AM, Snape M, Wilcock GK. The cholinergic hypothesis of Alzheimer's disease: a review of progress. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. févr 1999;66(2):137-47.
 20. Hampel H, Mesulam M-M, Cuello AC, Farlow MR, Giacobini E, Grossberg GT, et al. The cholinergic system in the pathophysiology and treatment of Alzheimer's disease. *Brain J Neurol*. 1 juill 2018;141(7):1917-33.
 21. Olney JW, Wozniak DF, Farber NB. Excitotoxic neurodegeneration in Alzheimer disease. New hypothesis and new therapeutic strategies. *Arch Neurol*. oct 1997;54(10):1234-40.
 22. Meltzer CC, Smith G, DeKosky ST, Pollock BG, Mathis CA, Moore RY, et al. Serotonin in aging, late-life depression, and Alzheimer's disease: the emerging role of functional imaging. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. juin 1998;18(6):407-30.
 23. Farrer LA, Cupples LA, Haines JL, Hyman B, Kukull WA, Mayeux R, et al. Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium. *JAMA*. 22 oct 1997;278(16):1349-56.
 24. Strittmatter WJ, Roses AD. Apolipoprotein E and Alzheimer's Disease. *Annu Rev Neurosci*. 1 mars 1996;19(1):53-77.
 25. Médicaments de la maladie d'Alzheimer : un intérêt médical insuffisant pour justifier leur prise en charge par la solidarité nationale [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 24 mai 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2679466/fr/medicaments-de-la-maladie-d-alzheimer-un-interet-medical-insuffisant-pour-justifier-leur-prise-en-charge-par-la-solidarite-nationale
 26. Winblad B, Jones RW, Wirth Y, Stöfler A, Möbius HJ. Memantine in moderate to severe Alzheimer's disease: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2007;24(1):20-7.
 27. SPF. Prévalence du surpoids, de l'obésité et des facteurs de risque cardio-métaboliques dans la cohorte Constances. Numéro thématique. Constances : une cohorte française pour la recherche et la santé publique [Internet]. [cité 24 mai 2021]. Disponible sur:

/notices/prevalence-du-surpoids-de-l-obesite-et-des-facteurs-de-risque-cardio-metaboliques-dans-la-cohorte-constances.-numero-thematique.-constances-une

28. Stępień M, Stępień A, Wlazeł RN, Paradowski M, Banach M, Rysz J. Obesity indices and inflammatory markers in obese non-diabetic normo- and hypertensive patients: a comparative pilot study. *Lipids Health Dis.* 8 févr 2014;13:29.
29. Ellulu MS, Patimah I, Khaza'ai H, Rahmat A, Abed Y. Obesity and inflammation: the linking mechanism and the complications. *Arch Med Sci AMS.* juin 2017;13(4):851-63.
30. Bonnefont-Rousselot D. Obésité et stress oxydant. *Obésité.* 1 mars 2014;9(1):8-13.
31. Diabète [Internet]. [cité 24 mai 2021]. Disponible sur: /maladies-et-traumatismes/diabete
32. Revue Médicale Suisse - la revue médicale francophone de référence pour la formation continue des médecins. [Internet]. *Revmed.ch.* [cité 24 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2014/revue-medicale-suisse-449/diabete-et-demence-les-liaisons-dangereuses>
33. Everson-Rose SA, Ryan JP. Diabetes, Obesity, and the Brain: New Developments in Biobehavioral Medicine. *Psychosom Med.* août 2015;77(6):612-5.
34. Ryan JP, Aizenstein HJ, Orchard TJ, Ryan CM, Saxton JA, Fine DF, et al. Age of Childhood Onset in Type 1 Diabetes and Functional Brain Connectivity in Midlife. *Psychosom Med.* août 2015;77(6):622-30.
35. SPF. L'hypertension artérielle en France : prévalence, traitement et contrôle en 2015 et évolutions depuis 2006 [Internet]. [cité 24 mai 2021]. Disponible sur: /maladies-et-traumatismes/maladies-cardiovasculaires-et-accident-vasculaire-cerebral/hypertension-artérielle/l-hypertension-artérielle-en-france-prevalence-traitement-et-contrôle-en-2015-et-evolutions-depuis-2006
36. Amar J. Actualité : syndrome métabolique et hypertension artérielle – Metabolic syndrome and arterial hypertension. *MISE AU POINT.* 2008;3.
37. Amar J, Fauvel J, Drouet L, Ruidavets JB, Perret B, Chamontin B, et al. Interleukin 6 is associated with subclinical atherosclerosis: a link with soluble intercellular adhesion molecule 1. *J Hypertens.* juin 2006;24(6):1083-8.
38. Wallin K, Solomon A, Kåreholt I, Tuomilehto J, Soininen H, Kivipelto M. Midlife rheumatoid arthritis increases the risk of cognitive impairment two decades later: a population-based study. *J Alzheimers Dis JAD.* 2012;31(3):669-76.
39. Jiménez-Fernández S, Gurpegui M, Díaz-Atienza F, Pérez-Costillas L, Gerstenberg M, Correll CU. Oxidative stress and antioxidant parameters in patients with major depressive disorder compared to healthy controls before and after antidepressant treatment: results from a meta-analysis. *J Clin Psychiatry.* déc 2015;76(12):1658-67.
40. Jorm AF. Is depression a risk factor for dementia or cognitive decline? A review. *Gerontology.* août 2000;46(4):219-27.

41. Maladie d'Alzheimer ou dépression? [Internet]. Medipedia. [cité 24 mai 2021]. Disponible sur: <https://fr.medipedia.be/alzheimer-news/maladie-dalzheimer-ou-depression>
42. Foulds J, Stapleton J, Swettenham J, Bell N, McSorley K, Russell MA. Cognitive performance effects of subcutaneous nicotine in smokers and never-smokers. *Psychopharmacology (Berl)*. sept 1996;127(1):31-8.
43. Aleman A, Muller M, de Haan EHF, van der Schouw YT. Vascular risk factors and cognitive function in a sample of independently living men. *Neurobiol Aging*. avr 2005;26(4):485-90.
44. Richards M, Jarvis MJ, Thompson N, Wadsworth MEJ. Cigarette Smoking and Cognitive Decline in Midlife: Evidence From a Prospective Birth Cohort Study. *Am J Public Health*. juin 2003;93(6):994-8.
45. Paganini-Hill A, Henderson VW. Estrogen deficiency and risk of Alzheimer's disease in women. *Am J Epidemiol*. 1 août 1994;140(3):256-61.
46. Kawas C, Resnick S, Morrison A, Brookmeyer R, Corrada M, Zonderman A, et al. A prospective study of estrogen replacement therapy and the risk of developing Alzheimer's disease: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Neurology*. juin 1997;48(6):1517-21.
47. Phillips C. Lifestyle Modulators of Neuroplasticity: How Physical Activity, Mental Engagement, and Diet Promote Cognitive Health during Aging. *Neural Plast*. 2017;2017:3589271.
48. van Praag H, Christie BR, Sejnowski TJ, Gage FH. Running enhances neurogenesis, learning, and long-term potentiation in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 9 nov 1999;96(23):13427-31.
49. Ferris LT, Williams JS, Shen C-L. The effect of acute exercise on serum brain-derived neurotrophic factor levels and cognitive function. *Med Sci Sports Exerc*. avr 2007;39(4):728-34.
50. Colbert LH, Visser M, Simonsick EM, Tracy RP, Newman AB, Kritchevsky SB, et al. Physical activity, exercise, and inflammatory markers in older adults: findings from the Health, Aging and Body Composition Study. *J Am Geriatr Soc*. juill 2004;52(7):1098-104.
51. Crowe M, Andel R, Pedersen NL, Johansson B, Gatz M. Does participation in leisure activities lead to reduced risk of Alzheimer's disease? A prospective study of Swedish twins. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. sept 2003;58(5):P249-255.
52. Paggi ME, Jopp D, Hertzog C. The Importance of Leisure Activities in the Relationship between Physical Health and Well-Being in a Life Span Sample. *Gerontology*. 2016;62(4):450-8.
53. Gorgoni M, D'Atri A, Lauri G, Rossini PM, Ferlazzo F, De Gennaro L. Is Sleep Essential for Neural Plasticity in Humans, and How Does It Affect Motor and Cognitive Recovery? *Neural Plast*. 11 juin 2013;2013:e103949.

54. Mandolesi L, Gelfo F, Serra L, Montuori S, Polverino A, Curcio G, et al. Environmental Factors Promoting Neural Plasticity: Insights from Animal and Human Studies. *Neural Plast.* 2017;2017:7219461.
55. Diering GH, Nirujogi RS, Roth RH, Worley PF, Pandey A, Huganir RL. Homer1a drives homeostatic scaling-down of excitatory synapses during sleep. *Science.* 3 févr 2017;355(6324):511-5.
56. P. Cardinali D, M. Furio A, I. Brusco L. Clinical Aspects of Melatonin Intervention in Alzheimers Disease Progression. *Curr Neuropharmacol.* 1 sept 2010;8(3):218-27.
57. Kang JE, Lim MM, Bateman RJ, Lee JJ, Smyth LP, Cirrito JR, et al. Amyloid- β dynamics are regulated by orexin and the sleep-wake cycle. *Science.* 13 nov 2009;326(5955):1005-7.
58. in t' Veld BA, Ruitenberg A, Hofman A, Launer LJ, van Duijn CM, Stijnen T, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the risk of Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 22 nov 2001;345(21):1515-21.
59. Lau H, Mat Ludin AF, Rajab NF, Shahar S. Identification of Neuroprotective Factors Associated with Successful Ageing and Risk of Cognitive Impairment among Malaysia Older Adults. *Curr Gerontol Geriatr Res.* 2017;2017:4218756.
60. Eyles DW, Smith S, Kinobe R, Hewison M, McGrath JJ. Distribution of the vitamin D receptor and 1 alpha-hydroxylase in human brain. *J Chem Neuroanat.* janv 2005;29(1):21-30.
61. Neveu I, Naveilhan P, Jehan F, Baudet C, Wion D, De Luca HF, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 regulates the synthesis of nerve growth factor in primary cultures of glial cells. *Brain Res Mol Brain Res.* juill 1994;24(1-4):70-6.
62. Mizwicki MT, Liu G, Fiala M, Magpantay L, Sayre J, Siani A, et al. 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 JAD.* 2013;34(1):155-70.
63. Sonnenberg J, Luine VN, Krey LC, Christakos S. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 treatment results in increased choline acetyltransferase activity in specific brain nuclei. *Endocrinology.* avr 1986;118(4):1433-9.
64. Oberlin P, Mouquet M-C. Quel risque de décès un an après une fracture du col du fémur ? 2016;6.
65. Monacelli F, Acquarone E, Giannotti C, Borghi R, Nencioni A. Vitamin C, Aging and Alzheimer's Disease. *Nutrients.* 27 juin 2017;9(7).
66. Browne D, McGuinness B, Woodside JV, McKay GJ. Vitamin E and Alzheimer's disease: what do we know so far? *Clin Interv Aging.* 18 juill 2019;14:1303-17.
67. Schippling S, Kontush A, Arlt S, Buhmann C, Stürenburg HJ, Mann U, et al. Increased lipoprotein oxidation in Alzheimer's disease. *Free Radic Biol Med.* 1 févr 2000;28(3):351-60.

68. Charlton KE, Rabinowitz TL, Geffen LN, Dhansay MA. Lowered plasma vitamin C, but not vitamin E, concentrations in dementia patients. *J Nutr Health Aging*. 2004;8(2):99-107.
69. Mas E, Dupuy AM, Artero S, Portet F, Cristol JP, Ritchie K, et al. Functional Vitamin E deficiency in ApoE4 patients with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2006;21(3):198-204.
70. von Arnim CAF, Herbolsheimer F, Nikolaus T, Peter R, Biesalski HK, Ludolph AC, et al. Dietary antioxidants and dementia in a population-based case-control study among older people in South Germany. *J Alzheimers Dis JAD*. 2012;31(4):717-24.
71. Zaman Z, Roche S, Fielden P, Frost PG, Niriella DC, Cayley AC. Plasma concentrations of vitamins A and E and carotenoids in Alzheimer's disease. *Age Ageing*. 1992;21(2):91-4.
72. Jiménez-Jiménez FJ, de Bustos F, Molina JA, Benito-León J, Tallón-Barranco A, Gasalla T, et al. Cerebrospinal fluid levels of alpha-tocopherol (vitamin E) in Alzheimer's disease. *J Neural Transm Vienna Austria* 1996. 1997;104(6-7):703-10.
73. Sinclair AJ, Bayer AJ, Johnston J, Warner C, Maxwell SR. Altered plasma antioxidant status in subjects with Alzheimer's disease and vascular dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1998;13(12):840-5.
74. Foy CJ, Passmore AP, Vahidassr MD, Young IS, Lawson JT. Plasma chain-breaking antioxidants in Alzheimer's disease, vascular dementia and Parkinson's disease. *QJM Mon J Assoc Physicians*. 1999;92(1):39-45.
75. González-Domínguez R, García-Barrera T, Gómez-Ariza JL. Characterization of metal profiles in serum during the progression of Alzheimer's disease. *Met Integr Biometal Sci*. 2014;6(2):292-300.
76. Zatta P, Drago D, Zambenedetti P, Bolognin S, Nogara E, Peruffo A, et al. Accumulation of copper and other metal ions, and metallothionein I/II expression in the bovine brain as a function of aging. *J Chem Neuroanat*. 2008;36(1):1-5.
77. Zhao J, Shi Q, Tian H, Li Y, Liu Y, Xu Z, et al. TDMQ20, a Specific Copper Chelator, Reduces Memory Impairments in Alzheimer's Disease Mouse Models. *ACS Chem Neurosci*. 2021;12(1):140-9.
78. Lam PK, Kritz-Silverstein D, Barrett Connor E, Milne D, Nielsen F, Gamst A, et al. Plasma trace elements and cognitive function in older men and women: the Rancho Bernardo study. *J Nutr Health Aging*. 2008;12(1):22-7.
79. Salustri C, Barbati G, Ghidoni R, Quintiliani L, Ciappina S, Binetti G, et al. Is cognitive function linked to serum free copper levels? A cohort study in a normal population. *Clin Neurophysiol*. 2010;121(4):502-7.
80. Du K, Liu M, Pan Y, Zhong X, Wei M. Association of Serum Manganese Levels with Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2017;9(3).

81. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for manganese [Internet]. Autorité européenne de sécurité des aliments. [cité 26 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.efsa.europa.eu/fr/efsajournal/pub/3419>
82. Zofkova I, Davis M, Blahos J. Trace elements have beneficial, as well as detrimental effects on bone homeostasis. *Physiol Res*. 18 juill 2017;66(3):391-402.
83. Martins AC, Morcillo P, Ijomone OM, Venkataramani V, Harrison FE, Lee E, et al. New Insights on the Role of Manganese in Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. oct 2019 [cité 26 mai 2021];16(19). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6801377/>
84. Kozłowski H, Janicka-Kłos A, Brasun J, Gaggelli E, Valensin D, Valensin G. Copper, iron, and zinc ions homeostasis and their role in neurodegenerative disorders (metal uptake, transport, distribution and regulation). *Coord Chem Rev*. 1 nov 2009;253(21):2665-85.
85. Bush AI, Pettingell WH, Multhaup G, d Paradis M, Vonsattel JP, Gusella JF, et al. Rapid induction of Alzheimer A beta amyloid formation by zinc. *Science*. 2 sept 1994;265(5177):1464-7.
86. Kalmijn S, van Boxtel MPJ, Ocké M, Verschuren WMM, Kromhout D, Launer LJ. Dietary intake of fatty acids and fish in relation to cognitive performance at middle age. *Neurology*. 27 janv 2004;62(2):275-80.
87. PRIME PubMed | Dietary omega-3 fatty acids normalize BDNF levels, reduce oxidative damage, and counteract learning disability after traumatic brain injury in rats [Internet]. [cité 26 mai 2021]. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/unbound/medline/citation/15672635/Dietary_omega_3_fatty_acids_normalize_BDNF_levels_reduce_oxidative_damage_and_counteract_learning_disability_after_traumatic_brain_injury_in_rats_
88. Grosso G, Galvano F, Marventano S, Malaguarnera M, Bucolo C, Drago F, et al. Omega-3 Fatty Acids and Depression: Scientific Evidence and Biological Mechanisms. *Oxid Med Cell Longev* [Internet]. 2014 [cité 26 mai 2021];2014. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3976923/>
89. McGahon BM, Martin DS, Horrobin DF, Lynch MA. Age-related changes in synaptic function: analysis of the effect of dietary supplementation with omega-3 fatty acids. *Neuroscience*. 1999;94(1):305-14.
90. Gupta SC, Patchva S, Koh W, Aggarwal BB. Discovery of curcumin, a component of golden spice, and its miraculous biological activities. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. mars 2012;39(3):283-99.
91. Kunnumakkara AB, Bordoloi D, Padmavathi G, Monisha J, Roy NK, Prasad S, et al. Curcumin, the golden nutraceutical: multitargeting for multiple chronic diseases. *Br J Pharmacol*. juin 2017;174(11):1325-48.
92. Giordano S, Darley-Usmar V, Zhang J. Autophagy as an essential cellular antioxidant pathway in neurodegenerative disease. *Redox Biol*. 1 janv 2014;2:82-90.

93. Maiti P, Hall TC, Paladugu L, Kolli N, Learman C, Rossignol J, et al. A comparative study of dietary curcumin, nanocurcumin, and other classical amyloid-binding dyes for labeling and imaging of amyloid plaques in brain tissue of 5 \times -familial Alzheimer's disease mice. *Histochem Cell Biol.* nov 2016;146(5):609-25.
94. Okuda M, Hijikuro I, Fujita Y, Teruya T, Kawakami H, Takahashi T, et al. Design and synthesis of curcumin derivatives as tau and amyloid β dual aggregation inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett.* 15 oct 2016;26(20):5024-8.
95. Wu A, Ying Z, Gomez-Pinilla F. Dietary curcumin counteracts the outcome of traumatic brain injury on oxidative stress, synaptic plasticity, and cognition. *Exp Neurol.* févr 2006;197(2):309-17.
96. Kim SJ, Son TG, Park HR, Park M, Kim M-S, Kim HS, et al. Curcumin Stimulates Proliferation of Embryonic Neural Progenitor Cells and Neurogenesis in the Adult Hippocampus. *J Biol Chem.* mai 2008;283(21):14497-505.
97. Cox KHM, Pipingas A, Scholey AB. Investigation of the effects of solid lipid curcumin on cognition and mood in a healthy older population. *J Psychopharmacol Oxf Engl.* mai 2015;29(5):642-51.
98. Wu Z, Zhu A, Takayama F, Okada R, Liu Y, Harada Y, et al. Brazilian Green Propolis Suppresses the Hypoxia-Induced Neuroinflammatory Responses by Inhibiting NF- κ B Activation in Microglia. *Oxid Med Cell Longev.* 1 août 2013;2013:e906726.
99. Banskota AH, Tezuka Y, Kadota S. Recent progress in pharmacological research of propolis. *Phytother Res PTR.* nov 2001;15(7):561-71.
100. Ni J, Wu Z, Meng J, Zhu A, Zhong X, Wu S, et al. The Neuroprotective Effects of Brazilian Green Propolis on Neurodegenerative Damage in Human Neuronal SH-SY5Y Cells. *Oxid Med Cell Longev.* 6 févr 2017;2017:e7984327.
101. Lau FC, Bielinski DF, Joseph JA. Inhibitory effects of blueberry extract on the production of inflammatory mediators in lipopolysaccharide-activated BV2 microglia. *J Neurosci Res.* avr 2007;85(5):1010-7.
102. Joseph JA, Fisher DR, Carey AN. Fruit extracts antagonize A β - or DA-induced deficits in Ca²⁺ flux in M1-transfected COS-7 cells. *J Alzheimers Dis JAD.* août 2004;6(4):403-11; discussion 443-449.
103. Casadesus G, Shukitt-Hale B, Stellwagen HM, Zhu X, Lee H-G, Smith MA, et al. Modulation of hippocampal plasticity and cognitive behavior by short-term blueberry supplementation in aged rats. *Nutr Neurosci.* déc 2004;7(5-6):309-16.
104. Goyarzu P, Malin DH, Lau FC, Tagliatalata G, Moon WD, Jennings R, et al. Blueberry supplemented diet: effects on object recognition memory and nuclear factor-kappa B levels in aged rats. *Nutr Neurosci.* avr 2004;7(2):75-83.
105. Russo A, Borrelli F. Bacopa monniera, a reputed nootropic plant: an overview. *Phytomedicine.* 20 avr 2005;12(4):305-17.

106. Abdul Manap AS, Vijayabalan S, Madhavan P, Chia YY, Arya A, Wong EH, et al. Bacopa monnieri, a Neuroprotective Lead in Alzheimer Disease: A Review on Its Properties, Mechanisms of Action, and Preclinical and Clinical Studies. *Drug Target Insights* [Internet]. 31 juill 2019 [cité 26 mai 2021];13. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6669844/>
107. Malishev R, Shaham-Niv S, Nandi S, Kolusheva S, Gazit E, Jelinek R. Bacoside-A, an Indian Traditional-Medicine Substance, Inhibits β -Amyloid Cytotoxicity, Fibrillation, and Membrane Interactions. *ACS Chem Neurosci*. 19 avr 2017;8(4):884-91.
108. Chaudhari KS, Tiwari NR, Tiwari RR, Sharma RS. Neurocognitive Effect of Nootropic Drug Brahmi (*Bacopa monnieri*) in Alzheimer's Disease. *Ann Neurosci*. mai 2017;24(2):111-22.
109. Chowdhuri DK, Parmar D, Kakkar P, Shukla R, Seth PK, Srimal RC. Antistress effects of bacosides of *Bacopa monnieri*: modulation of Hsp70 expression, superoxide dismutase and cytochrome P450 activity in rat brain. *Phytother Res PTR*. nov 2002;16(7):639-45.
110. Role of the Mediterranean Diet in the Brain and Neurodegenerative Diseases - 1st Edition [Internet]. [cité 26 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.elsevier.com/books/role-of-the-mediterranean-diet-in-the-brain-and-neurodegenerative-diseases/farooqui/978-0-12-811959-4>
111. Goswami S, Saoji A, Kumar N, Thawani V, Tiwari M, Thawani M. Effect of *Bacopa monnieri* on Cognitive functions in Alzheimer's disease patients. *Public Health*. 2011;3(4):10.
112. Conférence de Presse SYNADIET du 20 mars 2019 - Observatoire Synadinet et Chiffres du marché 2018 | Synadinet [Internet]. [cité 24 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.synadinet.org/actualites/conference-de-presse-synadinet-du-20-mars-2019-observatoire-synadinet-et-chiffres-du-marche>
113. EUR-Lex - 32002L0046 - FR [Internet]. Journal officiel n° L 183 du 12/07/2002 p. 0051 - 0057; OPOCE; [cité 24 mai 2021]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:32002L0046>
114. Décret n° 2011-329 du 25 mars 2011 modifiant le décret n° 2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires. 2011-329 mars 25, 2011.
115. Décret n°2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires. 2006-352 mars 20, 2006.
116. Les allégations | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 24 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/les-all%C3%A9gations>
117. Article L5111-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 24 mai 2021]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006689867/

118. EUR-Lex - 32006R1924 - EN - EUR-Lex [Internet]. [cité 24 mai 2021]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2006/1924/oj>
119. EUR-Lex - 32011R1169 - EN - EUR-Lex [Internet]. [cité 24 mai 2021]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/fr/ALL/?uri=CELEX%3A32011R1169>
120. Directive 2002/46/CE du Parlement européen et du Conseil du 10 juin 2002 relative au rapprochement des législations des États membres concernant les compléments alimentaires (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) - Légifrance [Internet]. [cité 24 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000000337464>
121. EUR-Lex - 32002R0178 - EN - EUR-Lex [Internet]. [cité 24 mai 2021]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/ALL/?uri=CELEX%3A32002R0178>
122. EUR-Lex - 02004R0852-20090420 - EN - EUR-Lex [Internet]. [cité 24 mai 2021]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:02004R0852-20090420&qid=1449674405114&from=FRA>
123. Tremaroli V, Bäckhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature*. 13 sept 2012;489(7415):242-9.
124. Butler MI, Mörkl S, Sandhu KV, Cryan JF, Dinan TG. The Gut Microbiome and Mental Health: What Should We Tell Our Patients?: Le microbiote Intestinal et la Santé Mentale : que Devrions-Nous dire à nos Patients? *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr*. nov 2019;64(11):747-60.
125. Dinan TG, Cryan JF. The impact of gut microbiota on brain and behaviour: implications for psychiatry. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. nov 2015;18(6):552-8.
126. Petra AI, Panagiotidou S, Hatziagelaki E, Stewart JM, Conti P, Theoharides TC. Gut-Microbiota-Brain Axis and Its Effect on Neuropsychiatric Disorders With Suspected Immune Dysregulation. *Clin Ther*. 1 mai 2015;37(5):984-95.
127. Through Ageing, and Beyond: Gut Microbiota and Inflammatory Status in Seniors and Centenarians [Internet]. [cité 24 mai 2021]. Disponible sur: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0010667>
128. Claesson MJ, Cusack S, O'Sullivan O, Greene-Diniz R, de Weerd H, Flannery E, et al. Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 15 mars 2011;108 Suppl 1:4586-91.
129. Rera M, Clark RI, Walker DW. Intestinal barrier dysfunction links metabolic and inflammatory markers of aging to death in *Drosophila*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 26 déc 2012;109(52):21528-33.
130. Mueller S, Saunier K, Hanisch C, Norin E, Alm L, Midtvedt T, et al. Differences in fecal microbiota in different European study populations in relation to age, gender, and country: a cross-sectional study. *Appl Environ Microbiol*. févr 2006;72(2):1027-33.

131. Jeffery IB, O'Toole PW. Diet-microbiota interactions and their implications for healthy living. *Nutrients*. 17 janv 2013;5(1):234-52.
132. Borre YE, O'Keefe GW, Clarke G, Stanton C, Dinan TG, Cryan JF. Microbiota and neurodevelopmental windows: implications for brain disorders. *Trends Mol Med*. sept 2014;20(9):509-18.
133. Kau AL, Ahern PP, Griffin NW, Goodman AL, Gordon JI. Human nutrition, the gut microbiome, and immune system: envisioning the future. *Nature*. 15 juin 2011;474(7351):327-36.
134. Braniste V, Al-Asmakh M, Kowal C, Anuar F, Abbaspour A, Tóth M, et al. The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice. *Sci Transl Med*. 19 nov 2014;6(263):263ra158.
135. Al-Asmakh M, Hedin L. Microbiota and the control of blood-tissue barriers. *Tissue Barriers*. sept 2015;3(3):e1039691.
136. Dinan TG, Cryan JF. Melancholic microbes: a link between gut microbiota and depression? *Neurogastroenterol Motil Off J Eur Gastrointest Motil Soc*. sept 2013;25(9):713-9.
137. Wang H, Lee I-S, Braun C, Enck P. Effect of Probiotics on Central Nervous System Functions in Animals and Humans: A Systematic Review. *J Neurogastroenterol Motil*. 30 oct 2016;22(4):589-605.
138. Akbari E, Asemi Z, Daneshvar Kakhaki R, Bahmani F, Kouchaki E, Tamtaji OR, et al. Effect of Probiotic Supplementation on Cognitive Function and Metabolic Status in Alzheimer's Disease: A Randomized, Double-Blind and Controlled Trial. *Front Aging Neurosci*. 2016;8:256.
139. Miquel S, Martín R, Rossi O, Bermúdez-Humarán LG, Chatel JM, Sokol H, et al. Faecalibacterium prausnitzii and human intestinal health. *Curr Opin Microbiol*. juin 2013;16(3):255-61.
140. Matsumoto M, Benno Y. Anti-inflammatory metabolite production in the gut from the consumption of probiotic yogurt containing *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* LKM512. *Biosci Biotechnol Biochem*. juin 2006;70(6):1287-92.
141. Kobayashi Y, Sugahara H, Shimada K, Mitsuyama E, Kuhara T, Yasuoka A, et al. Therapeutic potential of *Bifidobacterium breve* strain A1 for preventing cognitive impairment in Alzheimer's disease. *Sci Rep* [Internet]. 18 oct 2017 [cité 24 mai 2021];7. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5647431/>
142. Athari Nik Azm S, Djazayeri A, Safa M, Azami K, Ahmadvand B, Sabbaghziarani F, et al. Lactobacilli and bifidobacteria ameliorate memory and learning deficits and oxidative stress in β -amyloid (1-42) injected rats. *Appl Physiol Nutr Metab Physiol Appl Nutr Metab*. juill 2018;43(7):718-26.

MOQUET, Anne-Charlotte.- Place de la micronutrition dans la prévention du déclin cognitif

91 feuilles., 32 illustrations., 8 tableaux., 30 cm.- Thèse : Pharmacie ; Rennes 1; 2021 ;

N° .

Résumé français :

Le déclin cognitif, processus de vieillissement du cerveau, est un phénomène physiologique, initié très tôt au cours de la vie. Lorsque cette affection neurodégénérative est amplifiée au niveau de ses mécanismes physiopathologiques, cela amène à des démences, à l'instar de la maladie d'Alzheimer.

La problématique de cette pathologie est l'absence de traitement symptomatique, et ce malgré une forte prévalence – plus de 4% des sujets de plus de 65 ans en France.

L'idée de ce travail est d'essayer d'apporter des réponses de prévention à défaut d'avoir des solutions curatives. Parmi ces solutions préventives, l'influence de la micronutrition (dont les patients sont de plus en plus demandeurs) a été étudiée. Après l'étude non exhaustive de plusieurs vitamines, minéraux, oligo éléments, ou plantes, il en ressort plusieurs pistes intéressantes, amenant également à la discussion du développement d'une formulation de complément alimentaire.

Rubrique de classement : MICRONUTRITION, NEUROLOGIE.

Mots-clés : Déclin cognitif, maladie d'Alzheimer, micronutrition, complément alimentaire.

Mots-clés anglais MeSH : Brain aging, Alzheimer's disease, micronutrition, dietary supplement.

JURY :

Président : Madame Françoise LE DEVEHAT

Assesseurs : Monsieur Vincent LAGENTE
Madame LE MOING Morgane
Madame LOISEL Anne-Sophie
