

### *Nutrition et vieillissement cérébral : approche épidémiologique\**

P. Barberger-Gateau et C. Berr

#### Résumé

La démence, dont la cause la plus fréquente est la maladie d'Alzheimer, touche 18 % des personnes de 75 ans et plus. En l'absence de traitement étiologique, il importe d'identifier des facteurs de risque environnementaux sur lesquels il serait possible d'agir pour retarder le déclin cognitif. La nutrition offre des pistes de recherche très prometteuses, avec en particulier un effet potentiellement protecteur des acides gras poly-insaturés oméga 3 et des anti-oxydants montré par des études épidémiologiques d'observation. Ces résultats pourraient être expliqués par plusieurs mécanismes physiopathologiques intervenant en synergie. Cependant, en l'absence d'études d'intervention probantes, il est encore prématuré de faire des recommandations nutritionnelles spécifiques pour la prévention de la maladie d'Alzheimer.

#### Abstract

Dementia, whose most frequent cause is Alzheimer disease, affects 18 % of 75 year old people or over. As there is no etiological treatment, it is important to identify the environmental risk factors which could be acted on, to delay the cognitive decline. Nutrition provides some promising leads, among others a potentially protective effect of omega 3 poly-unsaturated fatty acids, and of anti-oxidants, brought to light by observation epidemiological studies. Several physiopathological mechanisms that intervene in a synergy might account for those results. However, because there are no conclusive intervention studies, making specific nutritional recommendations to prevent the Alzheimer disease is still premature.

**Pascale Barberger-Gateau** est maître de conférences à l'université Victor Ségalen Bordeaux 2 et praticien hospitalier au CHU de Bordeaux. Elle est responsable de l'équipe "Epidémiologie de la nutrition et des comportements alimentaires" à l'Unité INSERM U593 (ex-U330).

Ses coordonnées : INSERM U 593, Université Victor Segalen Bordeaux 2, 146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux cedex.

\* Article paru sous le titre "Nutrition et risque de démence : données des études épidémiologiques PAQUID et EVA" dans *Age et Nutrition*, vol. 15, n° 3, 2004, pp. 133-138, reproduit ici avec l'aimable autorisation de cette revue.

## INTRODUCTION

Les données de l'étude PAQUID (QUID sur les Personnes Agées) [1] permettent d'estimer que plus d'une personne âgée de 75 ans et plus sur six serait actuellement atteinte de démence, dont la forme la plus fréquente est la maladie d'Alzheimer. Ce vieillissement cérébral pathologique, pour lequel il n'existe pas à l'heure actuelle de traitement étiologique, entraîne progressivement une dépendance croissante, génératrice d'un fardeau économique et social considérable.

Les facteurs de risque de la démence, et en particulier de la maladie d'Alzheimer, sont malheureusement mal connus. L'alimentation, facteur environnemental auquel l'individu est exposé sa vie durant, fait partie des nouvelles pistes de recherche. Si le rôle de certains nutriments, en particulier les lipides et les vitamines anti-oxydantes, est bien démontré pour les maladies cardiovasculaires ou le cancer, leur effet sur le vieillissement cérébral est beaucoup moins connu. Or une prévention axée sur des facteurs nutritionnels communs permettrait de prévenir simultanément un ensemble de pathologies dont la fréquence augmente avec l'âge, et de retarder la survenue de la démence ou du déclin cognitif. L'objectif de cet article est de montrer le rôle potentiel des facteurs nutritionnels dans la démence en s'appuyant sur les hypothèses actuelles sur l'effet du stress oxydant dans la pathogénie de la démence et plus particulièrement de la maladie d'Alzheimer [2], ainsi que sur les effets des acides gras poly-insaturés (AGPI) au niveau cérébral [3].

Le stress oxydant résulte d'un déséquilibre entre production de radicaux libres et mécanismes de défense, lors des réactions d'oxydo-réduction qui se produisent en permanence dans l'organisme. Les radicaux libres sont des espèces biochimiques très réactives possédant un électron célibataire. Ils vont entraîner une oxydation des lipides (lipoperoxydation), des protéines et de l'ADN. Les AGPI comportent plusieurs doubles liaisons et ils sont donc particulièrement sensibles à la peroxydation. Des systèmes de défense permettent de prévenir la formation radicalaire ou de limiter les lésions d'oxydation résultantes. Ces systèmes peuvent être endogènes (enzymes comme la superoxyde-dismutase ou SOD et la glutathion peroxydase dépendant du sélénium ou GSH-Px) ou exogènes, d'origine nutritionnelle. Le principal anti-oxydant nutritionnel est la vitamine E (essentiellement l' $\alpha$ -tocophérol), liposoluble, puissant anti-oxydant mais qui peut avoir des effets délétères à très forte dose. La vitamine E permet d'inhiber la lipoperoxydation dans les cellules. D'autres anti-oxydants nutritionnels sont la vitamine C, les caroténoïdes (notamment le lycopène et  $\beta$ -carotène, précurseurs de la vitamine A) et les polyphénols (en particulier les flavonoïdes), ainsi que les cofacteurs des enzymes impliquées dans les systèmes anti-oxydants endogènes comme le sélénium, le zinc et le manganèse.

Le cerveau est particulièrement sensible au stress oxydant en raison d'une part de la composition lipidique des membranes des neurones, riches en AGPI à longue chaîne très sensibles à la lipoperoxydation (acide arachidonique, EPA et DHA), d'autre

part du niveau élevé de production de radicaux libres par les mitochondries et de sa richesse en Fer et ascorbate pro-oxydants. Par ailleurs les systèmes de défense anti-oxydants sont assez peu présents dans le cerveau et ils semblent devenir moins efficaces avec le vieillissement. Dans la maladie d'Alzheimer la  $\beta$ -amyloïde peut conduire directement à une augmentation de la production de radicaux libres et une augmentation de la lipoperoxydation a été observée dans les cerveaux de malades atteints de cette maladie [2].

Nous présenterons une synthèse des résultats sur la relation entre facteurs nutritionnels (à partir de données sur les habitudes alimentaires ou de données biologiques) et détérioration cognitive ou démence obtenus à partir des études françaises PAQUID et EVA (Etude du Vieillissement Artériel) en les confrontant aux données de la littérature.

## METHODES

Dans PAQUID un échantillon de 3 777 personnes âgées de 65 ans et plus vivant à leur domicile a été constitué par tirage au sort dans 75 communes de Gironde et Dordogne. Lors de la visite initiale en 1988-89 et lors de suivis 1 an, 3, 5, 8 et 10 ans plus tard, une recherche active des cas de démence et l'identification de leur étiologie ont été effectuées. Les consommations d'eau et d'alcool, des questionnaires nutritionnels et des dosages biologiques ont été intégrés lors des différents suivis. Lors de la visite à 3 ans de l'étude PAQUID, 1 416 sujets non déments vivant en Gironde ont répondu à un questionnaire sur leur fréquence de consommation des grandes classes d'aliments, et ont ensuite été suivis. En Dordogne une enquête nutritionnelle détaillée (PAQUINUT) comportant un enregistrement des aliments ingérés sur 3 jours a été réalisée par une diététicienne auprès de 169 sujets. L'Indice de Masse Corporelle (IMC) a été calculé à partir du poids (P) et de la taille (T) rapportés par le sujet selon la formule  $IMC=P/T^2$ . Une sérothèque a été réalisée sur des sous-groupes de sujets avec des dosages de paramètres sanguins (vitamines A et E plasmatiques, et malondialdéhyde (MDA) marqueur de la lipoperoxydation), et le génotypage de l'apolipoprotéine E. Une étude biologique de type cas-témoin nichée dans la cohorte a ainsi été réalisée parmi les 626 sujets ayant eu un prélèvement sanguin lors de la visite à 1 an de PAQUID. Parmi ces sujets, 46 ont développé une démence au cours des 7 années suivantes et trois témoins ont été appariés si possible pour chacun de ces cas soit 136 sujets.

L'étude EVA a pour objectif principal d'identifier les facteurs de risque endogènes et exogènes d'un vieillissement vasculaire et cognitif plus précoce ou plus sévère. Elle a porté sur une population de 1 389 volontaires inscrits sur les listes électorales de Nantes, âgés initialement de 60 à 70 ans en 1991-1993 suivis pendant 9 ans avec des tests neuropsychologiques répétés. Différents paramètres de protection anti-oxydants ont été mesurés initialement dans le plasma (sélénium qui est un cofacteur de la GSH-Px, caroténoïdes totaux) ou les globules rouges (vitamine E). Les ThioBarbituric Acid Reactive Substances (TBARS), indicateur de peroxydation lipidique, ont été mesurés dans les globules rouges. Les activités enzymatiques SOD-1 et

GSH-Px ont été aussi mesurées dans les globules rouges. Des spectres d'acides gras des phospholipides des membranes de globules rouges ont été réalisés 4 ans après l'inclusion sur un sous groupe de 246 sujets qui ont eu deux évaluations cognitives par le Mini-Mental State Examination (MMSE).

Les données ont été analysées par régressions logistiques ou modèle de Cox sur le risque de démence incidente ou de déclin cognitif selon les cas. Les résultats sont présentés respectivement sous forme d'Odds Ratio (OR) ou de Risque Relatif (RR) avec un intervalle de confiance à 95 % (IC).

## RESULTATS

### Anti-oxydants et démence

Les premières études nutritionnelles au sein de PAQUID ont porté sur les relations entre consommation de vin et démence. Parmi les 2 273 sujets initialement non déments revus au suivi à 3 ans, les buveurs de vin modérés, soit  $\approx 1$  de vin par jour, y avaient un risque significativement diminué de développer une démence dans les 3 ans qui suivent (OR=0,17 IC= 0,05-0,59) dans le modèle ajusté pour l'âge, le sexe, le niveau d'études et la profession [4]. Une hypothèse pouvant expliquer l'effet apparemment protecteur du vin est que celui-ci contient des flavonoïdes qui ont un fort pouvoir anti-oxydant. L'étude de la relation entre ingestion de flavonoïdes et risque de démence à 5 ans, étudiée en combinant un questionnaire nutritionnel grossier de PAQUID et le questionnaire détaillé de PAQUINUT, a montré que les personnes ayant un apport faible de flavonoïdes (tercile inférieur) avaient un risque accru de démence, presque multiplié par deux [5].

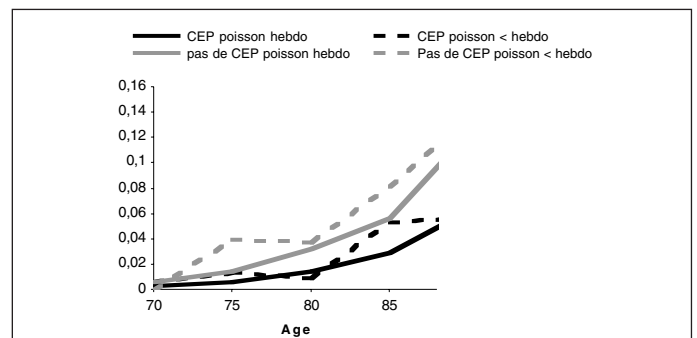
Ces données ont été confirmées par l'étude biologique, qui a montré que les taux plasmatiques de vitamines E et A étaient plus bas chez les 46 cas de démence que chez les 136 témoins [6]. Après ajustement sur différents facteurs de confusion potentiels (âge, sexe, niveau d'études, allèle e4, IMC, consommation de vin et d'alcool) le risque de démence était significativement augmenté (RR=2,9 IC=1,1-8,1) chez les sujets présentant les taux les plus bas de vitamine E (inférieur à 21  $\mu\text{mol/l}$ ). La même tendance était observée pour la vitamine A, mais n'atteignant pas la signification statistique. Le MDA était augmenté mais de façon non significative chez les futurs cas de démence.

Dans l'étude EVA, l'analyse des relations transversales n'a montré qu'un faible effet protecteur des antioxydants sur le fonctionnement cognitif [7]. Un taux bas de caroténoïdes plasmatiques (<25<sup>ème</sup> percentile) est significativement associé à de moins bons scores pour deux des tests neuropsychologiques qui évaluent l'attention visuelle et le raisonnement logique : les codes de Weschler de la WAIS-R : OR=1,38 (IC=1,02-1,89) ; le Trail Making Test Part B OR=1,34 (IC=0,99-1,81). Aucune autre association avec le fonctionnement cognitif n'a été observée, en particulier avec le MMSE. Des associations beaucoup plus nettes ont été obtenues avec le suivi longitudinal qui a permis de définir un sous groupe de sujets présentant un déclin global des fonctions cognitives (perte de 3 points au MMSE en

4 ans de suivi, 15 % des sujets) [8]. Le risque de déclin cognitif était associé à un bas niveau d'anti-oxydants, significativement avec le sélénium et à la limite de la signification pour les caroténoïdes plasmatiques totaux. Aucune relation n'a été mise en évidence avec les taux de vitamine E. Un haut niveau de peroxydation lipidique était associé à une augmentation de risque de déclin cognitif: L'odds ratio (ajusté sur les variables socio-démographiques et de consommations) était égal à 1,8 (IC=1,2-2,7) pour un niveau de TBARS supérieur au 75<sup>ème</sup> percentile et à 2,2 (IC=1,3-4,0) pour un niveau supérieur au 90<sup>ème</sup> percentile. Ces risques étaient majorés chez les sujets ayant un bas niveau d'antioxydants, tant pour le sélénium, que pour les caroténoïdes ou la vitamine E. Les résultats obtenus avec la GSH-Px dont le cofacteur est le sélénium allaient dans le même sens avec une activité enzymatique plus basse initialement chez les sujets qui présentaient un déclin cognitif au cours du suivi [9].

### Lipides et démence

Les poissons gras sont très riches en AGPI de type  $\omega 3$ , notamment les dérivés à chaîne longue comme le DHA qui est aussi un constituant majeur de la membrane des neurones. Dans PAQUID il existait une relation inverse entre la fréquence de consommation de poisson ou de crustacés et le risque cumulé de démence incidente dans les 7 ans qui suivent, variant de 1,0 pour 100 personnes-années chez les consommateurs quotidiens à 6,6 chez les non consommateurs [10]. A âge égal, les sujets ayant au moins validé le Certificat d'Etudes Primaires (CEP) avaient un risque significativement diminué de développer une démence, mais à niveau d'études égal les consommateurs réguliers de poisson (au moins hebdomadaires) avaient également un risque diminué par rapport aux non consommateurs (Figure 1). Après ajustement sur l'âge et le sexe par un modèle de Cox à entrée retardée, la consommation au moins hebdomadaire de poisson était associée à un effet significativement protecteur contre la démence (RR=0,66 IC=0,47-0,93). Un niveau d'études élevé expliquait en partie cette relation. La même tendance, à la limite de la signification, était retrouvée pour les démences de type Alzheimer (RR=0,69 IC=0,47-1,01 après ajustement sur l'âge et le sexe).



**Figure 1** : Incidence de la démence en fonction de l'âge, du niveau d'études (CEP = Certificat d'Etudes Primaires) et de la consommation de poisson (au moins hebdomadaire *versus* moins souvent). PAQUID, 1991-1999.

Des mesures biologiques de la composition corporelle en acides gras ont été réalisées chez 246 sujets de l'étude EVA [11]. Si l'on considère le taux d'acide gras en continu, on observe une augmentation du risque de déclin cognitif, défini par une perte d'au moins 2 points au MMSE sur 4 ans, avec le taux d'acides gras  $\omega 6$  (OR=1,26 IC=1.02–1.55), et à l'inverse le taux d'acides gras  $\omega 3$  apparaît potentiellement comme un facteur protecteur (OR=0,74 IC=0.56–0.97). Les résultats longitudinaux obtenus pour les AGPI  $\omega 3$  vont donc dans le même sens que ceux obtenus avec les données alimentaires sur le poisson.

## DISCUSSION

Ces résultats sont compatibles avec l'hypothèse du rôle protecteur contre la démence d'une alimentation riche en AGPI  $\omega 3$  et en composés anti-oxydants qui agissent en synergie : les vitamines anti-oxydantes protègent les AGPI de l'oxydation.

D'autres études d'observation longitudinales [12-15] ont retrouvé une liaison entre consommation d'anti-oxydants et moindre risque de démence ou de déclin cognitif avec des résultats parfois discordants quant aux doses ingérées, à l'utilisation des suppléments, et l'interaction avec le tabagisme ou l'apoE4. Une seule étude d'intervention sur des patients atteints de maladie d'Alzheimer s'est montrée positive, sur un critère de jugement complexe associant le décès, l'entrée en institution, la dépendance et la survenue d'une démence sévère, et uniquement après ajustement sur le niveau initial des fonctions cognitives [16]. Des essais en cours devraient permettre d'apporter des éléments plus convaincants. Il est donc encore prématuré d'envisager une supplémentation vitaminique dans la prévention de la maladie d'Alzheimer, d'autant plus qu'il existe une grande incertitude quant aux doses réellement efficaces sans être nocives. Il existe en effet un équilibre entre oxydants et anti-oxydants : un excès d'anti-oxydants exogènes tend à diminuer les niveaux d'anti-oxydants endogènes. Ils ont alors un effet pro-oxydant. Par ailleurs il est souvent fallacieux d'envisager isolément l'effet d'un nutriment alors qu'il est consommé de façon combinée à d'autres lors de la prise alimentaire. Le manque d'ajustement sur les autres nutriments et certains facteurs de confusion potentiels peuvent expliquer les disparités entre études.

Contrairement aux études sur les anti-oxydants, toutes les études publiées sauf une convergent pour montrer un rôle protecteur de la consommation de poisson ou d'acides gras  $\omega 3$  contre le risque de démence, et un effet délétère des  $\omega 6$ . L'effet protecteur de la consommation de poisson sur le risque de démence avait été trouvé dans la Rotterdam Study, avec un suivi moins long [17], et a été reproduit dans l'étude de Chicago, qui trouve également une relation avec la consommation totale d'acides gras  $\omega 3$  [18]. Une étude récente vient de trouver un effet protecteur sur le déclin cognitif chez des adultes d'âge moyen [19]. Certaines de ces études ont également ajusté sur la consommation de vitamine E.

Ces résultats ont une grande plausibilité biologique. Les AGPI se composent de deux grandes familles, dénommées en fonction de la position de leur dernière double liaison sur la chaîne d'atomes de carbone : les  $\omega 3$  (ou n-3) et les  $\omega 6$  (ou n-6). Dans la représentation Cx :y des acides gras x désigne le nombre d'atomes de carbone et y le nombre de doubles liaisons. A partir des acides gras essentiels que sont l'acide  $\alpha$ -linoléique C18:3(n-3) et l'acide linoléique C18:2(n-6) vont être synthétisés des dérivés à chaîne longue en ajoutant des atomes de carbone sous l'effet des élongases et en créant des liaisons insaturées sous l'effet des désaturases. On obtient ainsi l'acide arachidonique C20:4(n-6) à partir de l'acide linoléique, et l'EPA C20:5(n-3) et le DHA C22:6(n-3) à partir de l'acide  $\alpha$ -linoléique. Ce sont les mêmes enzymes qui interviennent pour les  $\omega 3$  et les  $\omega 6$ , donc tout déséquilibre d'apport entraîne une synthèse préférentielle des dérivés de l'acide gras précurseur apporté en excès. On estime ainsi que le rapport  $\omega 6/\omega 3$  doit être de l'ordre de 5 dans les apports nutritionnels. Or les AGPI  $\omega 3$  et  $\omega 6$  ont des effets opposés. Les  $\omega 3$  sont régulateurs du rythme cardiaque, ce qui expliquerait leur effet dans le risque de décès coronarien, anti-aggrégants plaquettaires et ils diminuent la vasoconstriction. Ces propriétés vasculaires pourraient expliquer leur effet protecteur contre la démence vasculaire, mais permettraient aussi peut-être de diminuer l'expression symptomatique des lésions de la maladie d'Alzheimer, favorisée par l'existence de micro-lésions vasculaires surajoutées. De plus les  $\omega 3$  qui composent en grande partie les membranes des neurones sont indispensables au développement cérébral de l'enfant. Ils auraient des propriétés dans la neuroprotection, voire la neuro-régénération. Ils sont également anti-inflammatoires. Inversement, les AGPI  $\omega 6$  sont pro-thrombotiques et ils favorisent l'inflammation par la synthèse de cytokines et prostaglandines pro-inflammatoires à partir de l'acide arachidonique. Or de nombreux travaux ont montré une association entre augmentation des processus neuroinflammatoires et pathologie neurodégénérative [2].

Par ailleurs il semblerait que l'activité des désaturases diminue avec l'âge, les dérivés à chaîne longue deviennent alors également indispensables chez les personnes âgées. Ces acides gras à longue chaîne, notamment l'EPA et le DHA, que l'on retrouve dans le poisson, sont particulièrement sensibles à l'oxydation. L'apport en AGPI doit donc s'accompagner d'un apport en anti-oxydants, ce qui montre la cohérence de l'ensemble des résultats observés.

Des études d'observation sont encore nécessaires avant la mise en place d'essais d'intervention sur des populations ciblées, à haut risque de démence comme par exemple les sujets atteints de Mild Cognitive Impairment mais aussi ceux présentant des déficiences d'apport de certains nutriments. L'identification du rôle de l'alimentation dans la démence est complexe et nécessairement multidisciplinaire. En effet, la relation entre aliments et état de santé s'explique d'une part par les nutriments qui les composent et leurs interactions, mais aussi d'autre part par les

caractéristiques du consommateur, son mode de vie, qui peuvent influencer à la fois ses comportements alimentaires et son état de santé. Ainsi la relation entre consommation de poisson et démence était en partie expliquée par le niveau d'études plus élevé des consommateurs de poisson. Cette recherche sera donc faite au mieux en associant la recherche fondamentale, in vivo et in vitro, et la recherche épidémiologique et anthropologique permettant d'analyser les relations entre comportements alimentaires et vieillissement cérébral en population générale.

Peu d'enquêtes épidémiologiques comportant des données nutritionnelles en population générale, et particulièrement chez le sujet âgé, sont disponibles en France. Nos travaux actuels dans l'étude des 3 Cités menée à Bordeaux, Dijon et Montpellier (investigateur principal A. Alperovitch) vont permettre d'affiner ces résultats et devraient nous aider à orienter de futures études d'intervention. De telles études sont encore rares ADDINet il est prématuré d'envisager des recommandations nutritionnelles par rapport à la pathologie démentielle. L'apport simultané par l'alimentation des acides gras dans un rapport favorable et d'anti-oxydants à dose nutritionnelle serait sans doute la meilleure approche pour une prévention nutritionnelle de la démence. En attendant les résultats d'études d'intervention spécifiques, les recommandations du Programme National Nutrition Santé de consommer cinq fruits et légumes par jour, riches en anti-oxydants, et du poisson riche en EPA et DHA au moins deux fois par semaine sont actuellement le meilleur moyen de retarder par l'alimentation la démence ou le déclin cognitif.

## REFERENCES

1. Ramarosan H, Helmer C, Barberger-Gateau P, Letenneur L, Dartigues JF. Prévalence de la démence et de la maladie d'Alzheimer chez les personnes de 75 ans et plus : données réactualisées de la cohorte PAQUID. *Rev Neurol* 2003; 159: 405-411.
2. Floyd RA, Hensley K. Oxidative stress in brain aging. Implications for therapeutics of neurodegenerative diseases. *Neurobiol Aging* 2002; 23: 795-807.
3. Yehuda S, Rabinovitz S, Mostofsky DI. Essential fatty acids are mediators of brain biochemistry and cognitive functions. *J Neurosci Res* 1999; 56: 565-570.
4. Orgogozo JM, Dartigues JF, Lafont S *et al.* Wine consumption and dementia in the elderly: a prospective community study in the Bordeaux area. *Rev Neurol* 1997; 153: 185-192.
5. Commenges D, Scotet V, Renaud S *et al.* Intake of flavonoids and risk of dementia. *Eur J Epidemiol* 2000; 16: 357-363.
6. Helmer C, Peuchant E, Letenneur L *et al.* Association between antioxidant nutritional indicators and the incidence of dementia: results from the PAQUID prospective cohort study. *Eur J Clin Nutr* 2003; 57: 1555-61.
7. Berr C, Richard MJ, Roussel AM, Bonithon-Kopp C. Systemic oxidative stress and cognitive performance in the population-based EVA study. *Free Radic Biol Med* 1998; 24: 1202-1208.
8. Berr C, Balansard B, Arnaud J, Roussel AM, Alperovitch A. Cognitive decline is associated with systemic oxidative stress: the EVA study. *Etude du Vieillissement Arteriel. J Am Geriatr Soc* 2000; 48: 1285-91.
9. Berr C, Richard MJ, Gourlet V, Garrel C, Favier A. Enzymatic antioxidant balance and cognitive decline in aging--the EVA study. *Eur J Epidemiol* 2004; 19: 133-8.
10. Barberger-Gateau P, Letenneur L, Deschamps V *et al.* Fish, meat, and risk of dementia: cohort study. *BMJ* 2002; 325: 932-933.
11. Heude B, Ducimetiere P, Berr C. Cognitive decline and fatty acid composition of erythrocyte membranes--The EVA Study. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 803-808.
12. Morris MC, Beckett LA, Scherr PA *et al.* Vitamin E and vitamin C supplement use and risk of incident Alzheimer disease. *Alz Dis Assoc Disorder* 1998; 12: 121-126.
13. Morris MC, Evans DA, Bienias JL, Tangney CC, Wilson RS. Vitamin E and cognitive decline in older persons. *Arch Neurol* 2002; 59: 1125-1132.
14. Engelhart MJ, Geerlings MI, Ruitenberg A *et al.* Dietary intake of antioxidants and risk of Alzheimer disease. *Jama J Am Med Assn* 2002; 287: 3223-3229.
15. Grodstein F, Chen J, Willett WC. High-dose antioxidant supplements and cognitive function in community-dwelling elderly women. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 975-984.
16. Sano M, Ernesto C, Thomas RG *et al.* A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *N Engl J Med* 1997; 336: 1216-22.
17. Kalmijn S, Launer LJ, Ott A *et al.* Dietary fat intake and the risk of incident dementia in the Rotterdam study. *Ann Neurol* 1997; 42: 776-782.
18. Morris MC, Evans DA, Bienias JL *et al.* Consumption of Fish and n-3 Fatty Acids and Risk of Incident Alzheimer Disease. *Arch Neurol* 2003; 60: 940-946.
19. Kalmijn S, van Boxtel MP, Ocke M *et al.* Dietary intake of fatty acids and fish in relation to cognitive performance at middle age. *Neurology* 2004; 62: 275-80.





Conférence du 14 juin 2005

*La Lettre Scientifique de l'IFN engage la seule responsabilité de ses auteurs.*

Institut Français pour la Nutrition  
71 Avenue Victor Hugo  
75116 PARIS  
Tél : 01 45 00 92 50  
Institut.nutrition@ifn.asso.fr  
Président : Jean-Paul Laplace  
Secrétaire Générale : Florence Strigler

