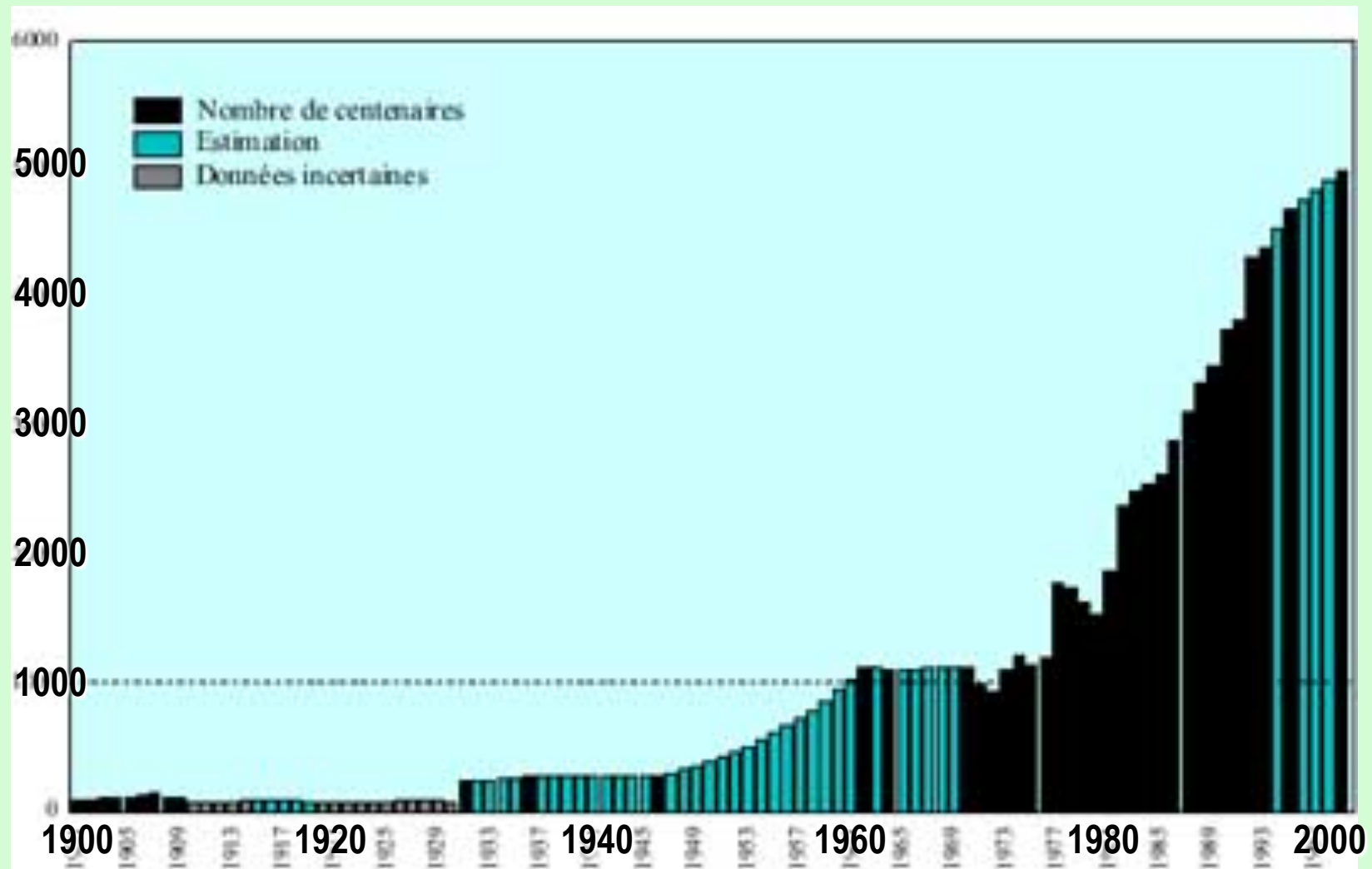


Nutrition et longévité cérébrale: de l'aliment à la cellule



Anne Marie Roussel
Professeure Emérite de Biochimie
PharmD, PhD
Université Grenoble Alpes

La longévité, un phénomène récent...

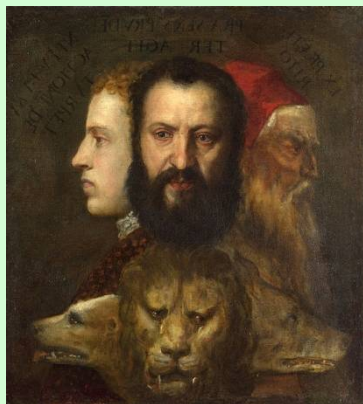


Le nombre des centenaires français a doublé en 10 ans...

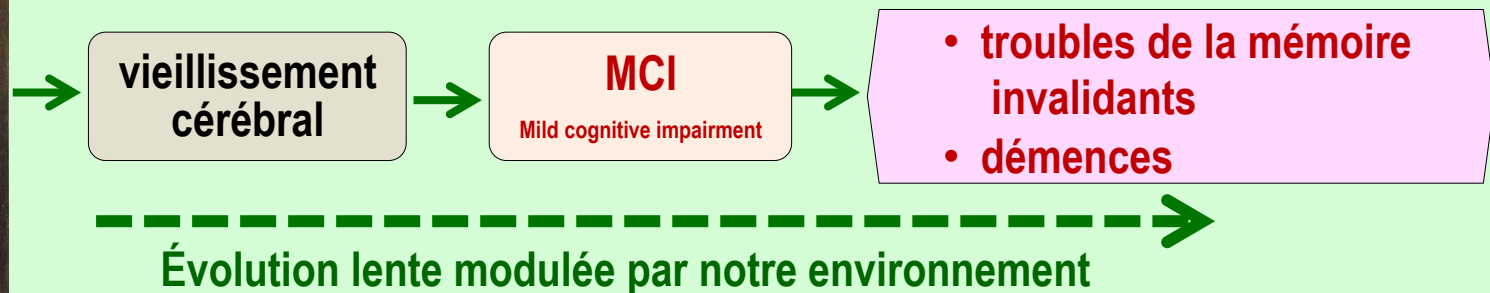


Longévité et vieillissement cérébral : le prix à payer peut être très lourd

- ❑ Après 65 ans, 1 personne sur 5, en France, est atteinte de troubles cognitifs légers (*Mild Cognitive Impairment* : MCI).
- ❑ 850000 cas de maladie d'Alzheimer, 2 millions en 2020.
- ❑ L'évolution vers la démence et les troubles majeurs dépend :
 - de facteurs individuels non modifiables,
 - mais aussi de facteurs environnementaux.

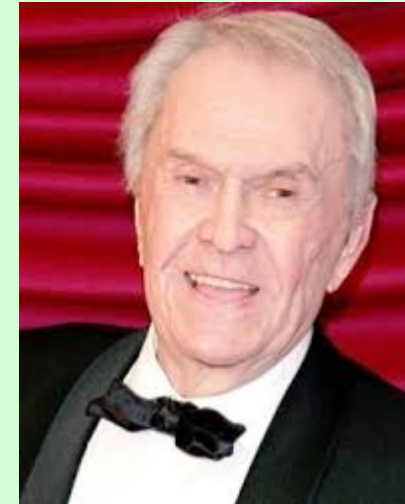


Le Titien L'âge



Enjeu médical, scientifique, social, économique majeur

Mais quel est leur secret?



Aliments et cerveau, une vieille histoire...

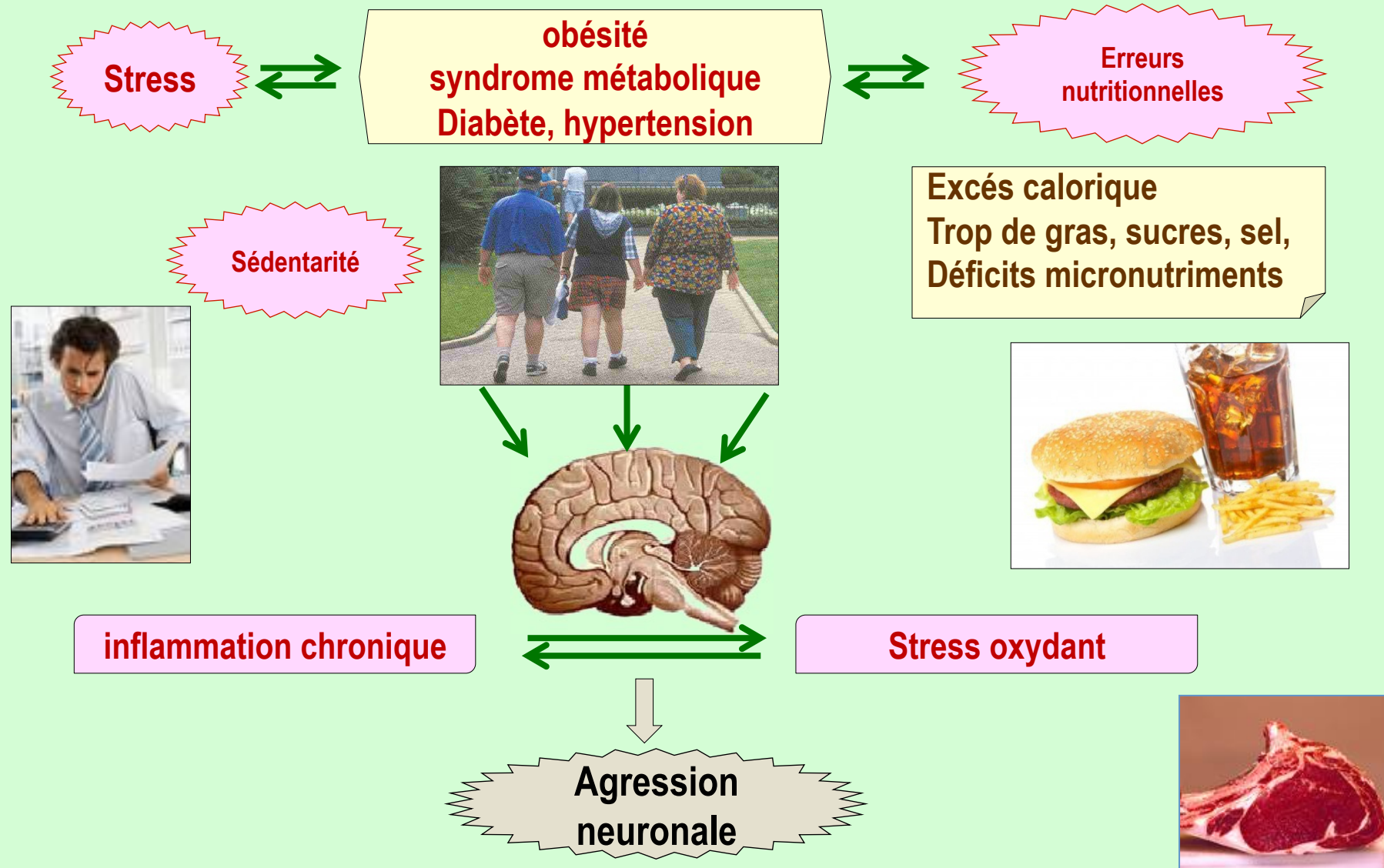
Notre nutrition participe à notre aptitude cognitive ...

- Depuis des millions d'années,
 - le développement de notre cerveau et son fonctionnement sont étroitement liés à notre alimentation :
 - ❖ l'exemple de l'acide docosohexaénoïque (DHA) du poisson.

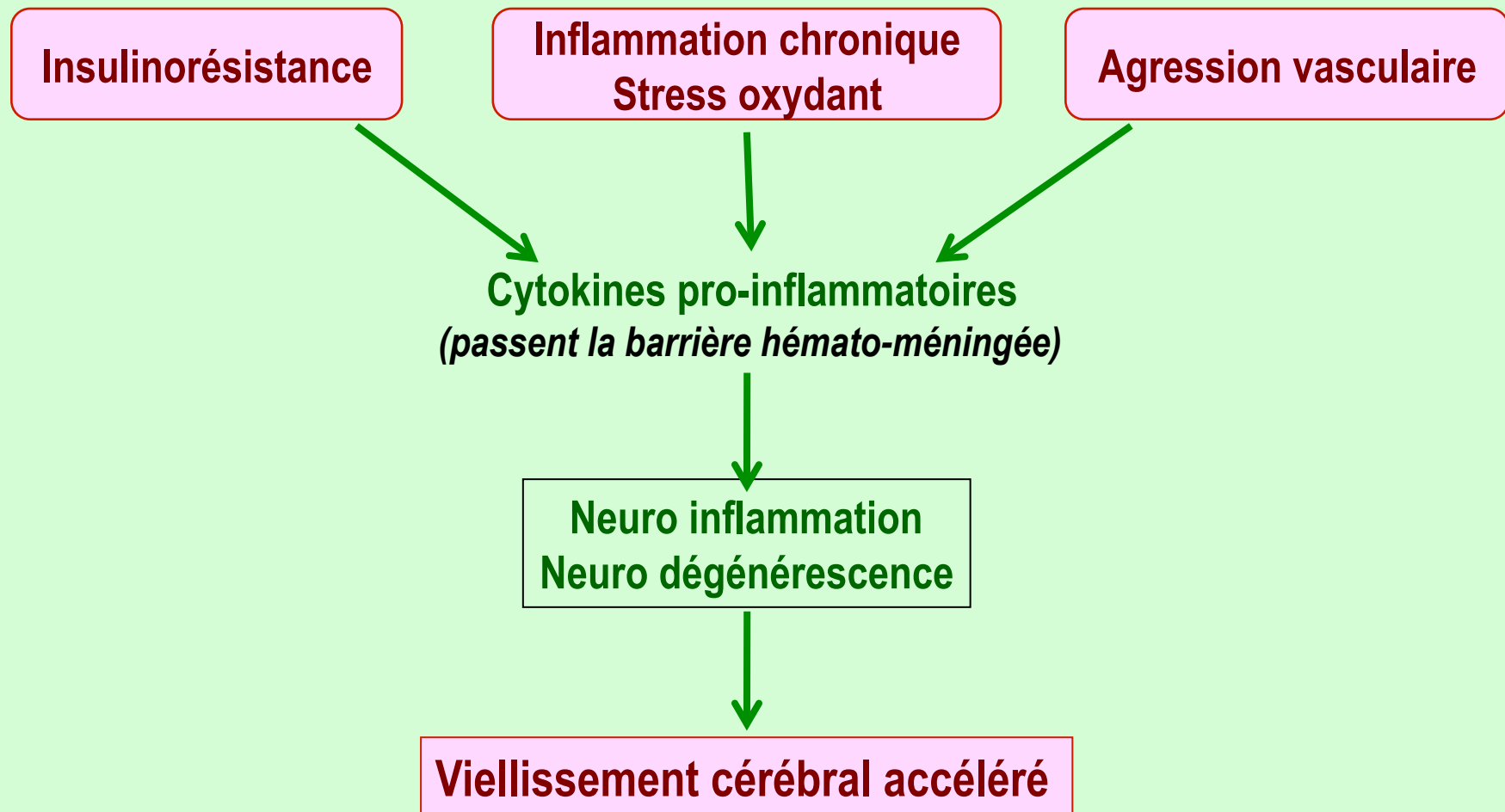


La nutrition comme mécanisme adaptatif pour le développement de l'aptitude cognitive

Principaux facteurs de risques environnementaux d'agression cérébrale



De l'obésité au risque accru de démence et de vieillissement cérébral accéléré...



Quelles fonctions neuroprotectrices pour nos aliments?



❖ **Énergie (mitochondrie)**

❖ **Neurogénèse, synaptogénèse**
synthèse et renouvellement neuronal

❖ **Prévention des pathologies
neurodégénératives?**

➤ Recherches récentes:

induction de mécanismes moléculaires impliqués dans le
fonctionnement cérébral (signaling cellulaire, expression de gènes).

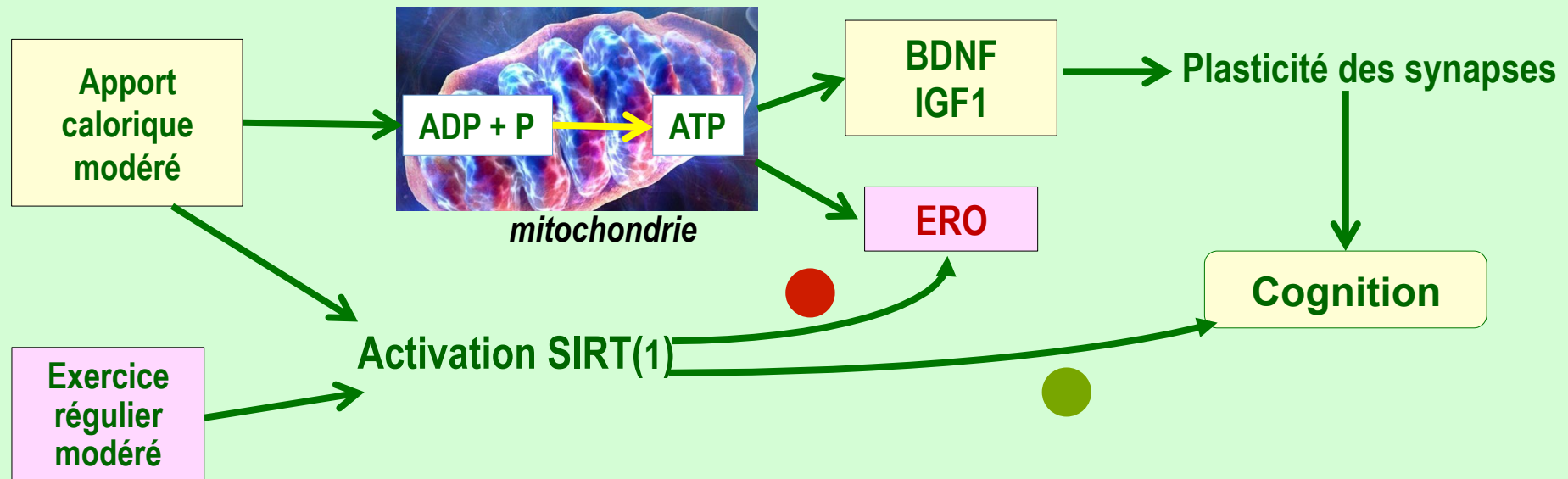
Prévention nutritionnelle : le plus tôt est le mieux...

- Cohorte Suvimax 2 : 2135 sujets 13 ans plus tard.
 - Les "middle-aged" sont devenus "senior"...
- Association positive entre leurs habitudes alimentaires
- et le suivi des recommandations du PNNS dans Suvimax 1,
 - et la cognition 13 ans plus tard dans Suvimax 2.

Kesse Guyot et al. 2011. Am J Clin Nutr; 93(1):200-10.



Règle 1: modérer les apports caloriques, bouger, c'est protéger nos neurones



- L'excès calorique entraîne la perte de l'homéostasie énergétique et l'inactivation des SIRT1.

Gomez-Pinilla F. Nat Rev Neuro Sci 2008; 9(7):568-78.

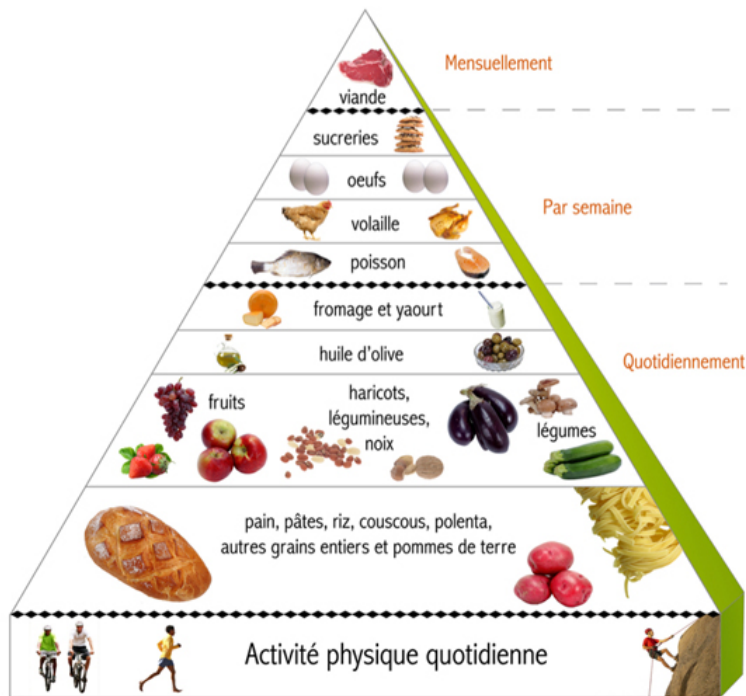


Règle 2: privilégier les bons aliments

- **Le régime méditerranéen (MeDi)** (mais aussi Okinawa, PNNS)
- Identifié dans l'Étude des 7 pays (1950-1960).
- Beaucoup d'études sur les bénéfices cardiovasculaires, mais seulement récemment sur la cognition et le risque de démence.
- Inscrit en 2013 par l'Unesco au Patrimoine mondial de l'humanité.



Les caractéristiques du régime méditerranéen (MeDi)



Recommandations de boissons quotidiennes :
Adulte { 6 verres d'eau Vin avec modération
Enfant { 6-8 verres d'eau ou du jus 100%

- peu de viandes rouges,
- peu de sucres d'absorption rapide,
- fruits, légumes, céréales,
- huile d'olive,
- poissons,
- vin rouge, modérément,
- noix, amandes.

- peu de graisses saturées et d'AGPI $\omega 6$,
- des AGPI oméga 3 et oméga 9,
- des polyphénols (flavonoïdes et resvératrol),
- des vitamines B,
- des micronutriments antioxydants.

Combinaison anti inflammatoire, antioxydante,
et protectrice de l'endothélium vasculaire.

L'évidence épidémiologique* : le MeDi est neuroprotecteur

- L'étude des 3 cités :

- 8000 Bordelais, ≥ 65 ans, 5 ans de suivi
- ralentissement significatif du déclin cérébral (MMSE)
 - ✓ score 5 : perte de 0,75 pts vs score 0 – 3 : perte de 1,2 pts .

Feart et al. Proc Nutr Soc 2013; 72(1):140-52.

- L'étude WHICAP : (Columbia Aging Project):

- 2258 sujets américains, ≥ 65 ans,
 - ✓ score 4 - 5 vs score 0 – 3 $\Rightarrow$ - 21 % risque d'Alzheimer,
 - ✓ score 6 - 9 vs score 0 – 3 $\Rightarrow$ - 40 % risque d'Alzheimer,

Scarmeas et al. Arch Neurol 2009; 66(2):216-25.

- L'étude Predimed-Navarra:

- 522 espagnols, ≥ 70 ans,
 - ✓ bénéfices cognitifs MeDi + noix vs contrôle (pauvre en graisses),
 - ✓ bénéfices cognitifs MeDi + huile d'olives vs contrôle (pauvre en graisses),

Vals-Pedret et al. J Alzheimer Disease 2012; 29:773-82.



Les acides gras qui nous veulent du bien et ceux qu'il faudrait éviter...



Les sources alimentaires d'acides gras

acides gras saturés



oméga 6

acides gras polyinsaturés



oméga 3



acides gras monoinsaturés
oméga 9

Nature des acides gras et déclin cognitif : le danger vient en partie de l'excès de graisses saturées

- Etude CAIDE (*pre aging puis aging*)

suivi de 21 ans – 1449 sujets,

- **Excès d'Acides Gras Saturés** $\Rightarrow$ **risque d'altération cognitive (OR = 2,86),**

Eskelinen et al. Int J Geriatr Psychiatry 2008;23(7):741-7.



L'excès d'oméga6 par rapport aux apports d'oméga 3 augmente le risque de démence

- Evidence épidémiologique à partir de 14 études chez l'homme

- Association positive entre le rapport n-6/n-3, déclin cognitif et l'incidence des démences.

Loef M, Wallach H., J Nutr Gerontol Geriatr., 2013,32(1):1-23.

- Le déficit en oméga 3 augmente la vulnérabilité au syndrome métabolique

- Le déficit en oméga 3 est aggravé par la consommation de fructose.
- Le déficit en oméga 3 augmente le risque de déclin cognitif.

Agrawal et al, J Physiol 2012, 590:2485-99

Rapport omega6/omega 3
idéal < 5
Actuel >14!!



Pourquoi les Acides Gras Poly-Insaturés à Longue Chaîne oméga 3 sont-ils des neuroprotecteurs ?

Anti-arythmiques,
Vasodilatateurs,
Anti-thrombotique
(inhibition agrégation plaquettaire).

Effets vasculaires

Fluidité membranaire,
Neurotransmission,
Plasticité synaptique.

Contrôle de l'activation des corticotropes par
le stress chronique (DHA)
Phospholipides des membranes (EPA/DHA)



Précurseurs d'eicosanoïdes
(résolvines, leucotriènes).
Neuroprotectine D1.

Effets anti-inflammatoires

Régulation de l'expression de
gènes.
Récepteurs nucléaires.
Inhibition NFκB.
Activation PPAR, RXR,

Bénéfices des apports en acides gras oméga 3 dans les difficultés cognitives: la prévention doit être précoce

❑ Etude Suvimax 2

- 3294 adultes Suvimax 1 - 13 ans après les tests cognitifs dans Suvimax 2.
- Les difficultés cognitives sont moins fréquentes chez les sujets ayant eu les apports en oméga 3 les plus élevés la décennie précédente.

Kesse Guyot et al. 2011. J Nutr Health Aging ;15(2):115-120.

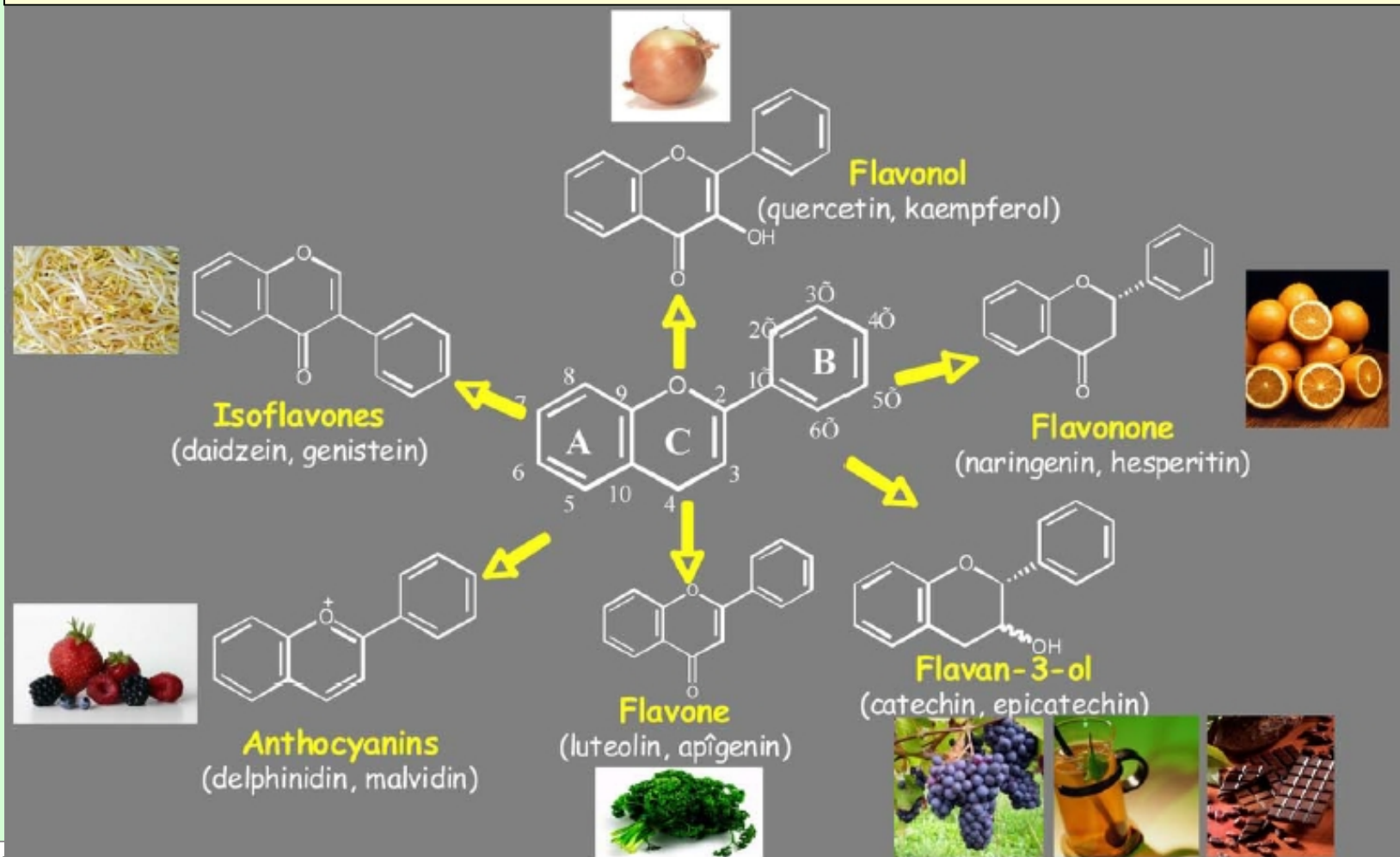
❑ Etude OmegAD (*Freund et al. 2006. Arch Neurol;63:1402-7*)

- double aveugle vs placebo.
- 204 malades : MMSE > 15 points.
- DHA + EPA vs placebo.
- 6 mois.
- La protection est effective si la supplémentation est précoce.

250 mg/j de DHA et de EPA sont neuroprotecteurs (ANC 2010)

Les Flavonoïdes

Fruits, légumes, thé, cacao, cannelle, épices, ...



Consommation de légumes et longévité cérébrale : des associations statistiques fortes

- Nurse's Health Study

13038 femmes, 70 ans et plus.

- un moindre déclin cognitif est observé quand l'apport de légumes à feuilles vertes est le plus élevé..

- CHAP (Chicago Health and Aging Project)

4000 pensionnaires de maisons de retraite, suivis 5 ans.

- le déclin cognitif est significativement retardé, s' il y a consommation d'au moins 3 portions de légumes par jour.

En France, aussi..bénéfices de la consommation de flavonoïdes

❑ Etude PAQUID, 1991-1996 Sud Ouest.

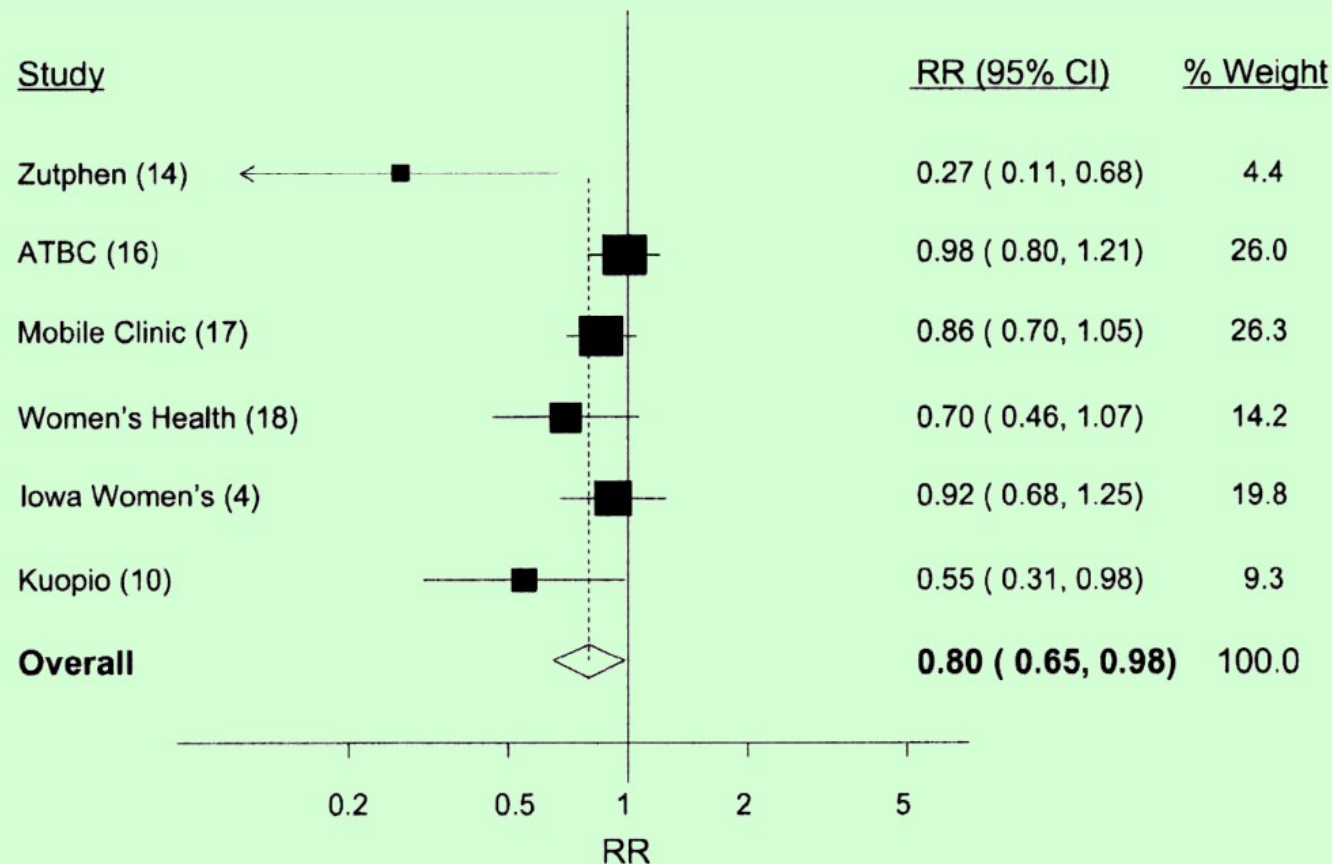
- 1367 sujets > 65 ans, 5 ans de suivi.
- **Incidence des démences :**
 - ✓ Petits consommateurs fruits/ légumes (<1)RR = 1
 - ✓ Grands consommateurs (>4) RR = 0.55

Commenges et al, Eur J Epidemiol, 2000,16:357-63

❑ Etude Suvimax 2.

- « Les apports en flavonoides en milieu de vie impactent positivement sur les fonctions cognitives 12 ans plus tard »
- *Kesse-Guyot et al, J Nutr 2012,142(1):76-83*

Apports en flavonoides et risque d'accident vasculaire cérébral



RR = 0,80

Le risque d'accident vasculaire cérébral est diminué de 20 % en relation avec la consommation de flavanols (330 à 170 mg/j)

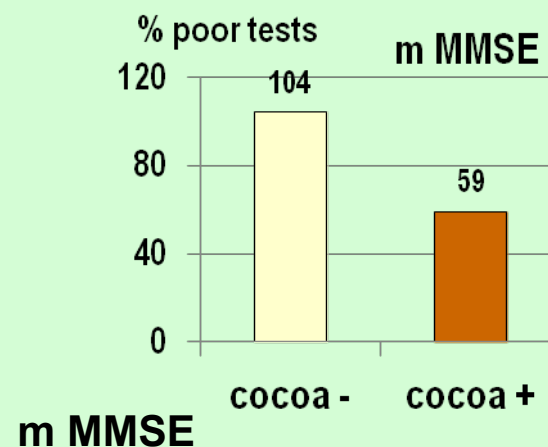
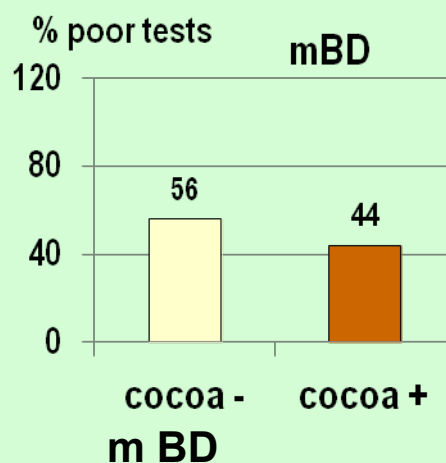
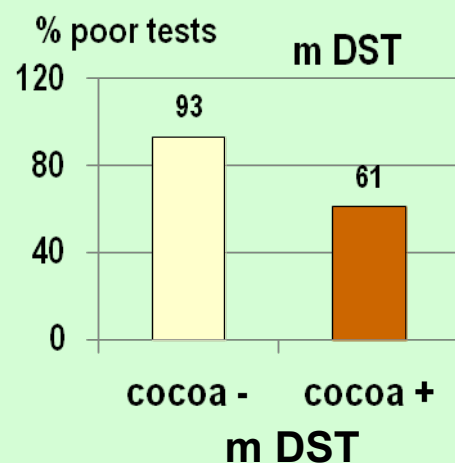
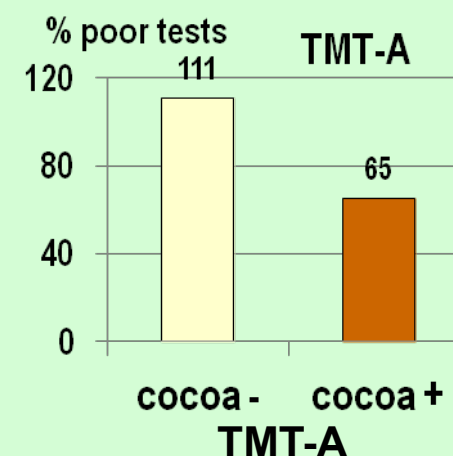
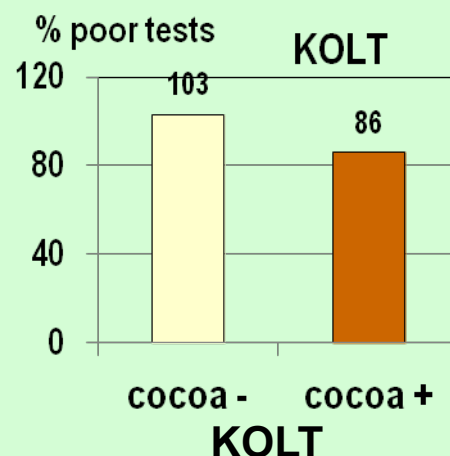
Hollman et al. 2010. J Nutr. 20:109.



Flavonoïdes du cacao et tests cognitifs

- HUSK Study (Oslo),
- 2840 participants,
- batterie de 6 tests.

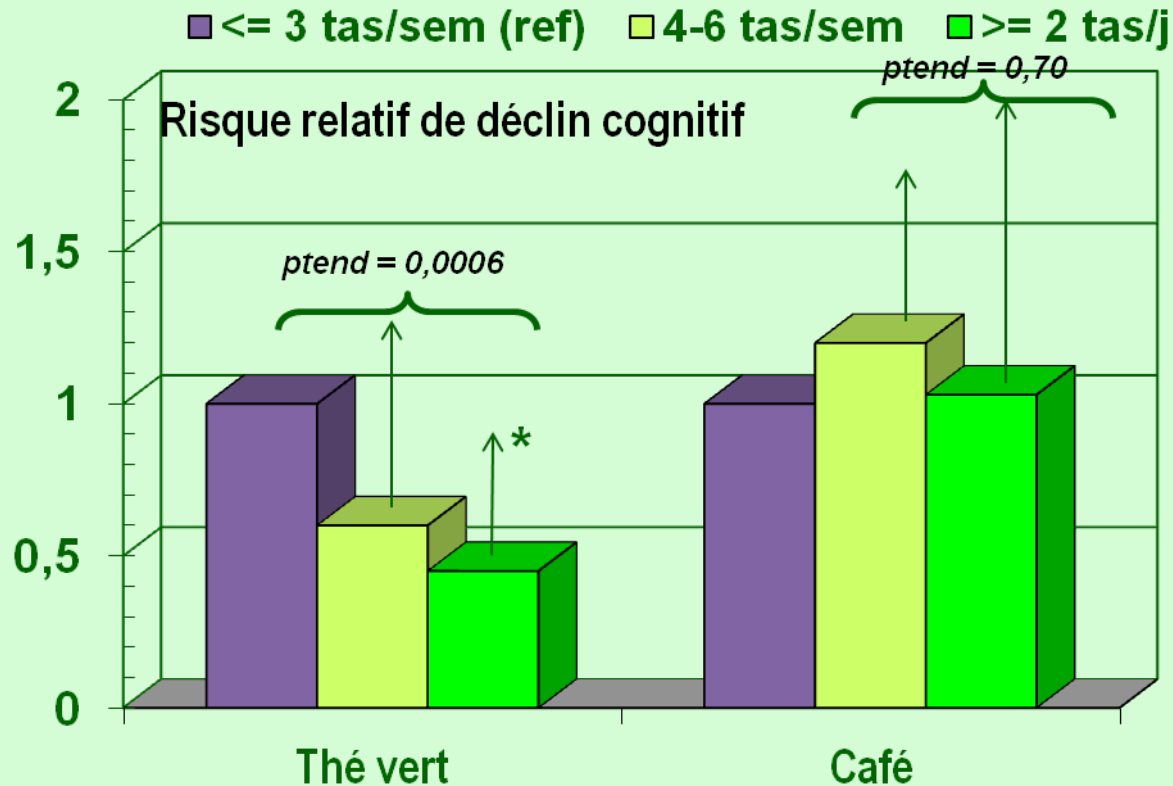
- Tous montrent un effet bénéfique.



Nurk et al. 2009. J Nutr;139:120-127.

La consommation de thé vert diminue le déclin cognitif

- 1003 japonais, > 70 ans, MMSE < 26 + risque de déclin cognitif
(MMSE : Mini Mental State Examination).
- une tasse de thé vert = 100 mL



Kuriyama et al, Am J Clin Nutr, 2006, 83:355-61

Epices, herbes ... plusieurs pistes neuroprotectrices

Neuroprotecteurs



**Epices, herbes
et cerveau**

Hypotenseurs



Antioxydants

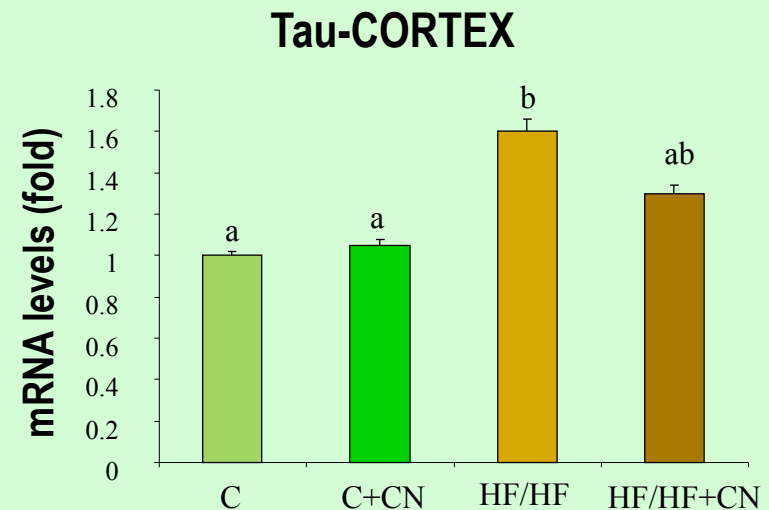
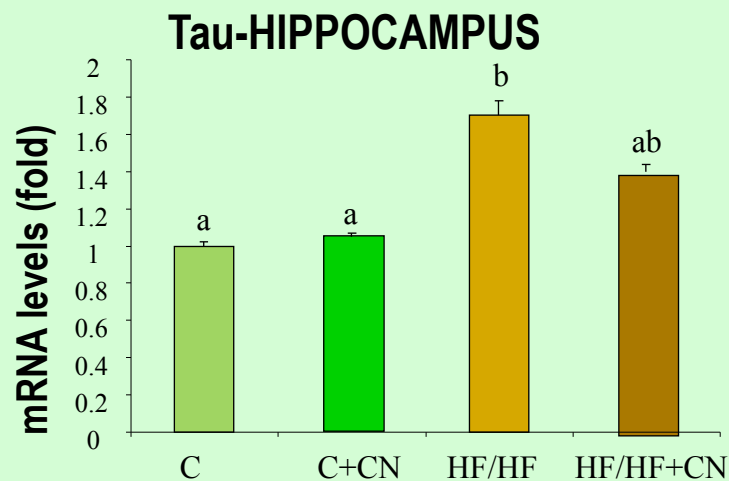
**Syndrome métabolique
et diabète**

Réduction du sel



Les polyphénols de la cannelle, insuline-like et neuroprotecteurs : une piste nouvelle

- augmentent la sensibilité à l'insuline et diminuent la glucotoxicité cérébrale.
- atténuent l'œdème des cellules gliales (procyanidine de type A).
- régulent la phosphorylation de la protéine TAU.



Panickar K et Anderson RA. Neuroscience 2012; 87-98

George et al. 2013; J Alzheimer Dis; 1:36(1):21-40

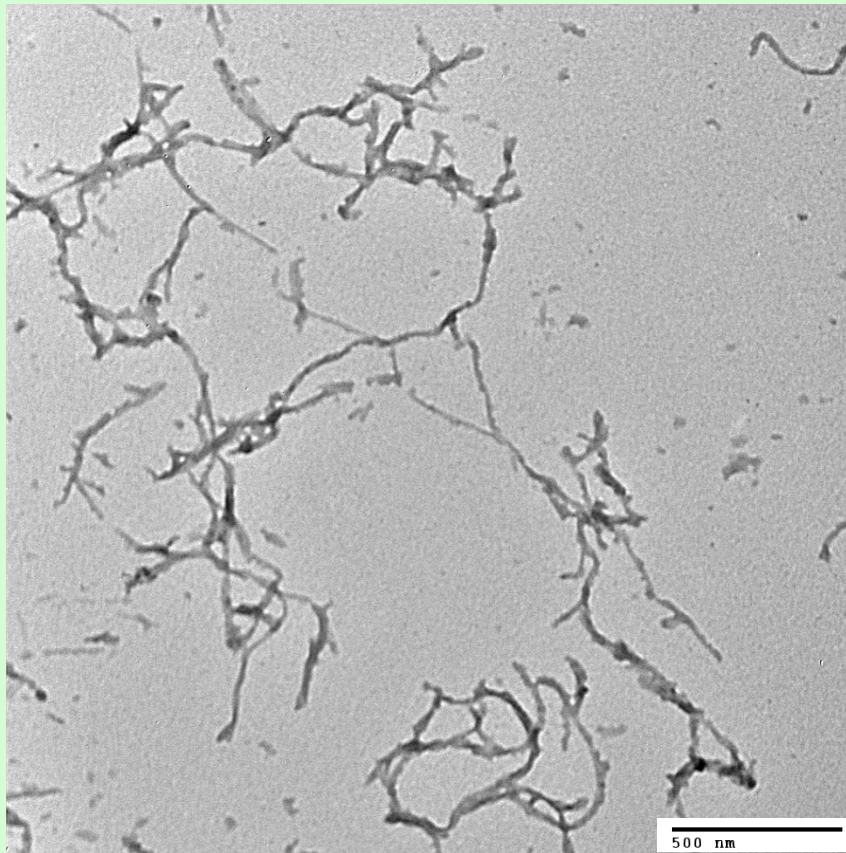
Anderson RA, Roussel AM, Canini F et al PLoSOne 2014



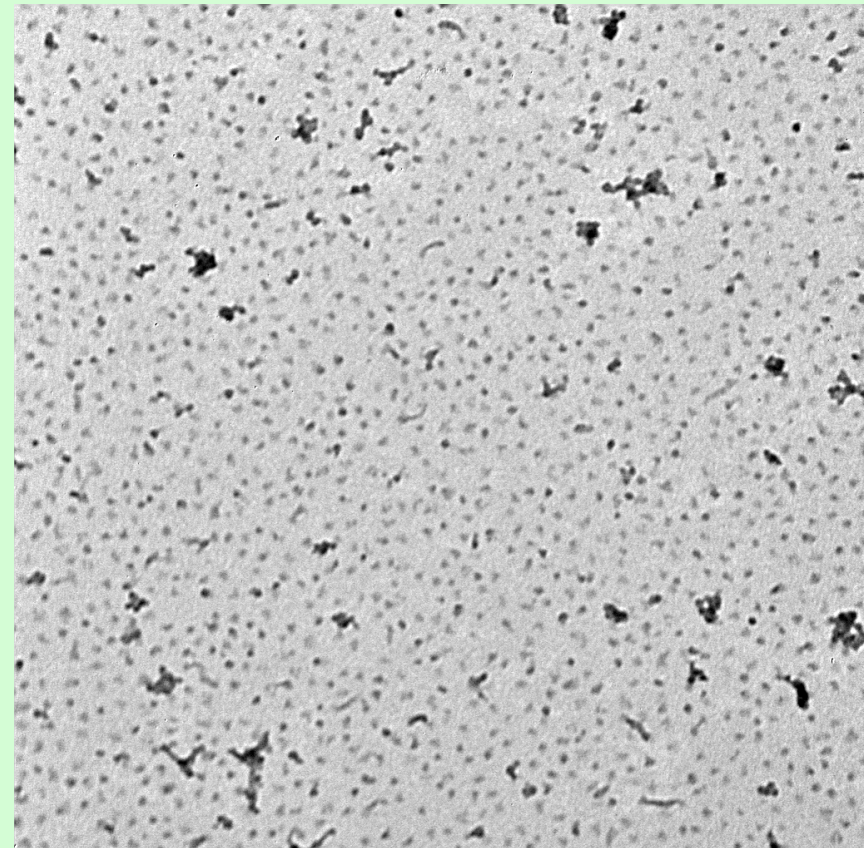
Les polyphenols de la cannelle inhibent l'agregation de la proteine TAU

(50 μ M Tau 187 + 0.1 mg/ml 18kDa heparin, RT, 12 h), test in vitro

Controles Alzheimer



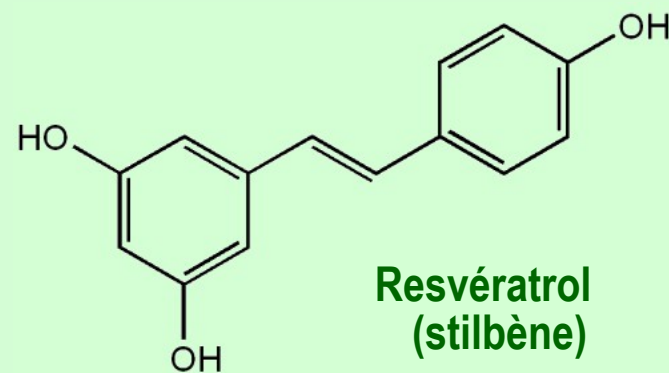
+ Cannelle



Et aussi, au côté des flavonoïdes, le resvératrol

Sources :

- raisin,
- vin rouge
- raisins secs,
- chocolat noir,
- canneberge
- rhubarbe, mûre, grenade.



❖ Antioxydant :

❖ Anti inflammatoire :

❖ Activateur des sirtuines, (*Silent information regulator activity*)
desacétylases mitochondriales activées par la restriction calorique.



Nakata et al. Recent advances in the study of resveratrol. Biol Pharm Bull 2012; 35(3):273-9.
Tenner et al. Cell 2012; 148(3):387-9.

www.resveratrol2010.com

Resvératrol et cerveau: la supplémentation de demain?

- 200 mg/j de resvératrol vs placebo
- 46 sujets âgés 50 – 70 ans
- 26 semaines,

➤ Effet positif :

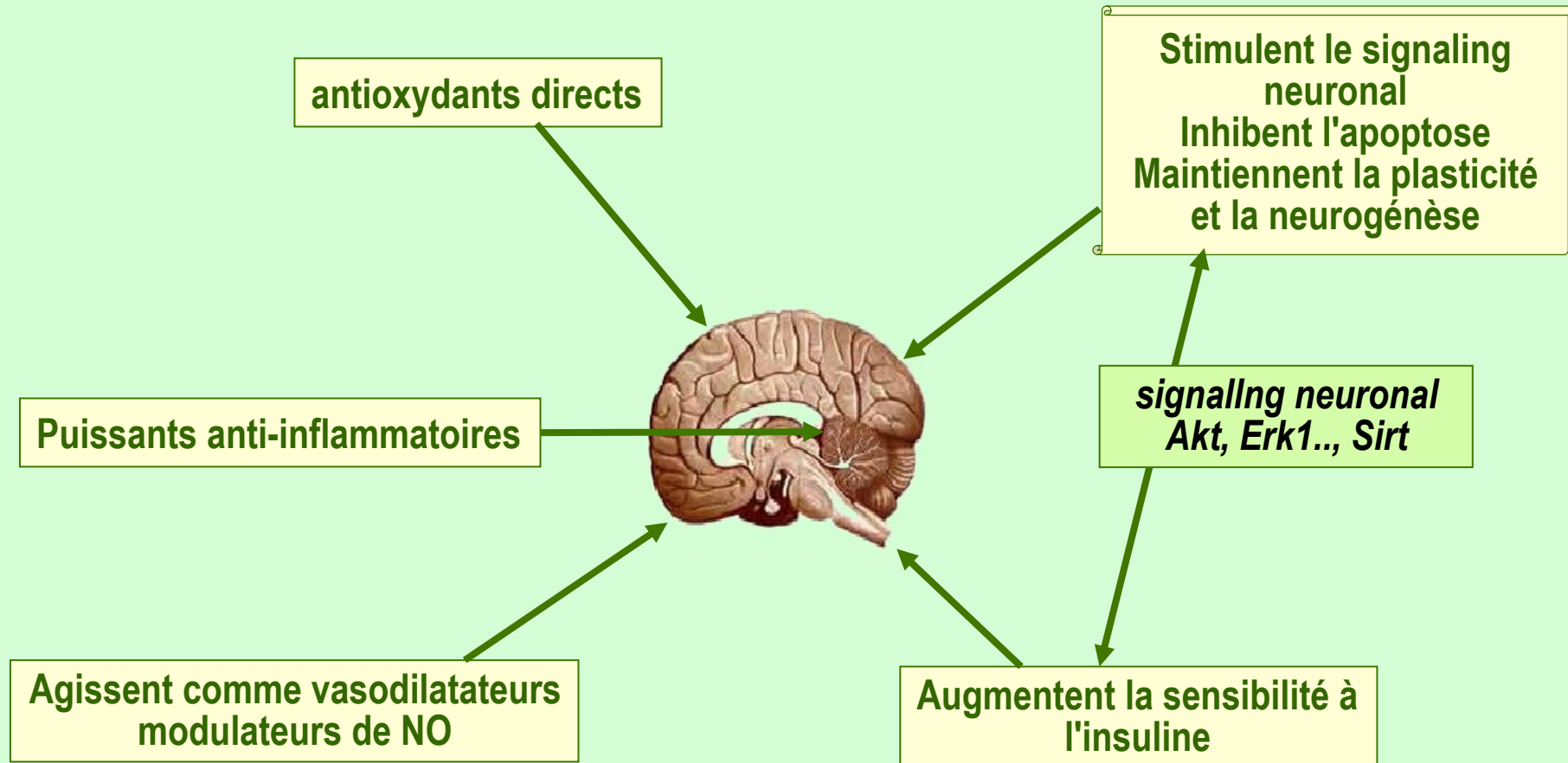
- ✓ sur la mémoire des mots,
- ✓ sur le fonctionnement de l'hippocampe,
- ✓ sur la glycémie et HbA_{1C}.

Witte AV. J Neurosci 2014; 34(23):7862-70

Harvard Medical School 2014: antiageing molecule of the year.

Quels mécanismes neuroprotecteurs?

Les polyphénols, modulateurs des facteurs de risque cérébraux



Spencer JP., 2008, Br J Nutr; 99:ES60-ES77.



Vitamines du groupe B, neuromédiateurs et protection contre la démence vasculaire ...

Fonctions essentielles :

- Métabolisme énergétique
- Cofacteurs des réactions de synthèses des neuromédiateurs,
- Nécessaires (B6, B9, B12) aux réactions de méthylation qui préviennent l'hyperhomocystéinémie.

Où trouver les vitamines B?

- **Légumes à feuilles vertes.**
 - cresson, laitue, mâche, endives, poireaux, choux, artichauts, épinards, persil, ...
- **Légumineuses et oléagineux.**
 - noix, châtaignes, lentilles, noisettes, ...
- **Œufs.**
- **Foie**
- **Fromages à pâtes affinées.**
 - le brie, les bleus, les chèvres,
 - Déficits très fréquents dans la population, en particulier chez les femmes

Deficits en vitamines B et Risques cognitifs liés à l'homocystéinémie élevée

- **Smith A. Food Nutr Bull 2008;29:S143-172:**

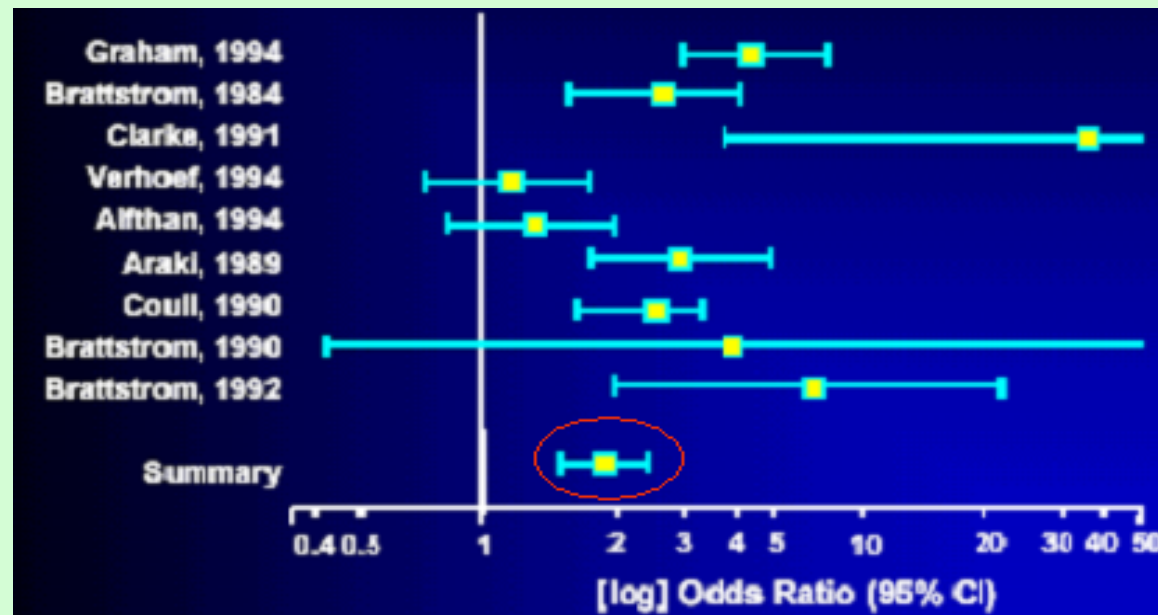
- 77 études, 34000 sujets, 12 sujets

⇒ Association deficit vitamines B / homocystéine élevée / troubles cognitifs

- **Cohorte de Framingham**

- sujets sains

⇒ si Hcys > 14 µmol/L : risque d'Alzheimer x 2



Homocystéine et accidents cérébrovasculaires

Pour la vitamine D, une nouvelle fonction?



Vitamine D et cerveau

« D » comme Dépression...



Vitamine D et cerveau

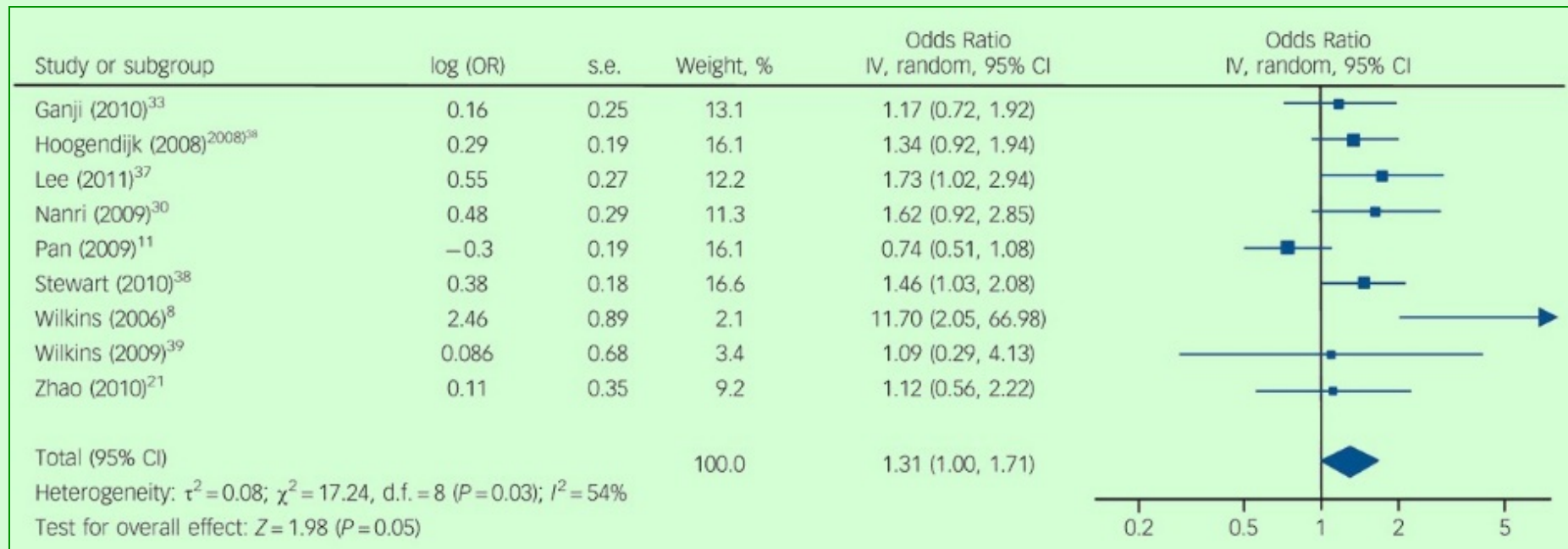
- Hormone neurostéroïdienne.
- Synthèse des neurotransmetteurs (sérotonine) et de la testostérone.
- Nécessaire à la plasticité neuronale.
- Déficits impliqués dans la dépression, la maladie de Parkinson* et d'Alzheimer**

**Shen L et al, Nutrients 2015*

***Little Johns TJ et al, Neurology 2014*



Déficits en Vitamine D et dépression



Cross-sectional studies: forest plot of the odds ratio (OR) of depression for the lowest v. highest vitamin D categories.

Squares to the right of the vertical line indicate that low vitamin D was associated with increased odds of depression,

Squares to the left of the vertical line indicate that low vitamin D was associated with decreased odds of

depression.
Anglin et al, Br J Psychiatry 2014

Supplémentation en Vitamine D et dépression

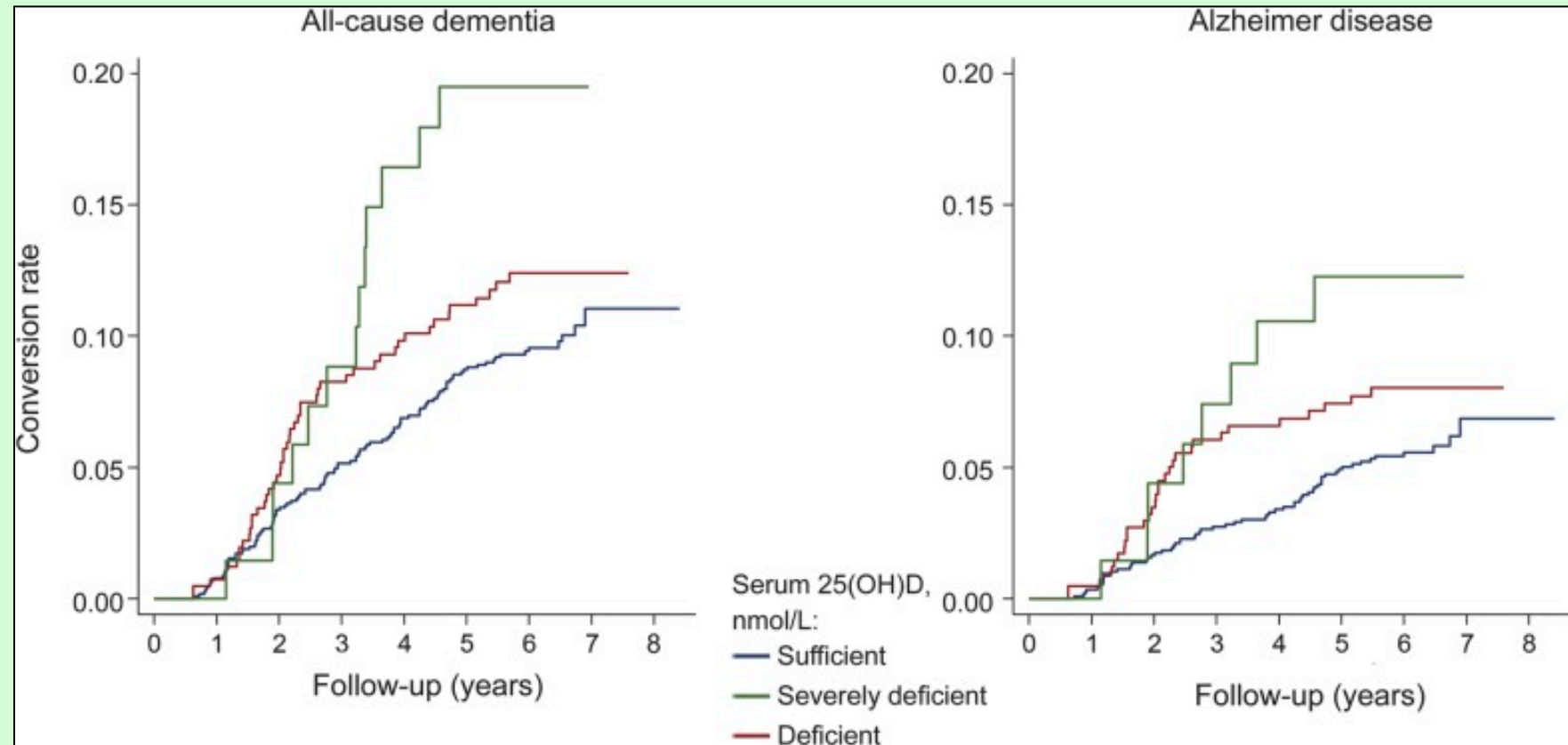
- Adolescents déprimés, taux bas de Vit D
- 3 mois de supplémentation 500UI/j Vitamine D3
- Estimation de l'état psychique par WHO-5 WBS(well being scale) et le MFQ (Mood Feeling Question)
- Bénéfices significatifs:

8 items améliorés:

- *sentiment de dépression*
- *irritabilité*
- *fatigue*
- *idées noires*
- *sommeil*
- *faiblesse*
- *capacité de concentration*
- *douleur*

Hogberg G et al. Acta Paediatr 2012

Vitamine D et démences



Vitamine D et cognition: une cible nouvelle

- Les récepteurs de la vitamine D (VDR) sont nombreux dans le tissu cérébral, dans l'hippocampe.
- 25(OH)D3, forme active dans :

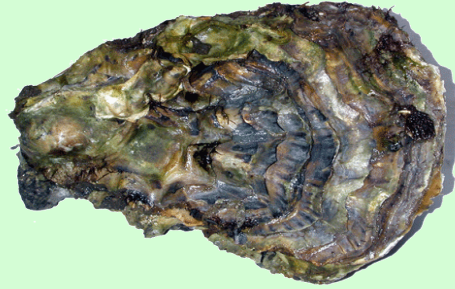
neurotransmission
neurogénèse
synaptogénèse
clearance de la plaque amyloïde
prévention de la mort neuronale

- association statut en vitamine D / meilleure performance cognitive
 - ✓ Risque de déclin multiplié par 4 si < 25 nmol/L comparé aux 75 nmol/L optimaux .
- Supplémentation vivement conseillée car déficits fréquents.

Soni M et al. Scan J Clin Lab Invest suppl 2012; 243:79-82.

Brouwer-Broloma EM et al. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2014 sept 15;

J Alzheimer's Dis 2014; 42 suppl 3:S71-80.



Les vitamines et oligoéléments antioxydants:

Vitamines C, E, caroténoïdes, Zinc, Sélénium



Stress oxydant et cerveau

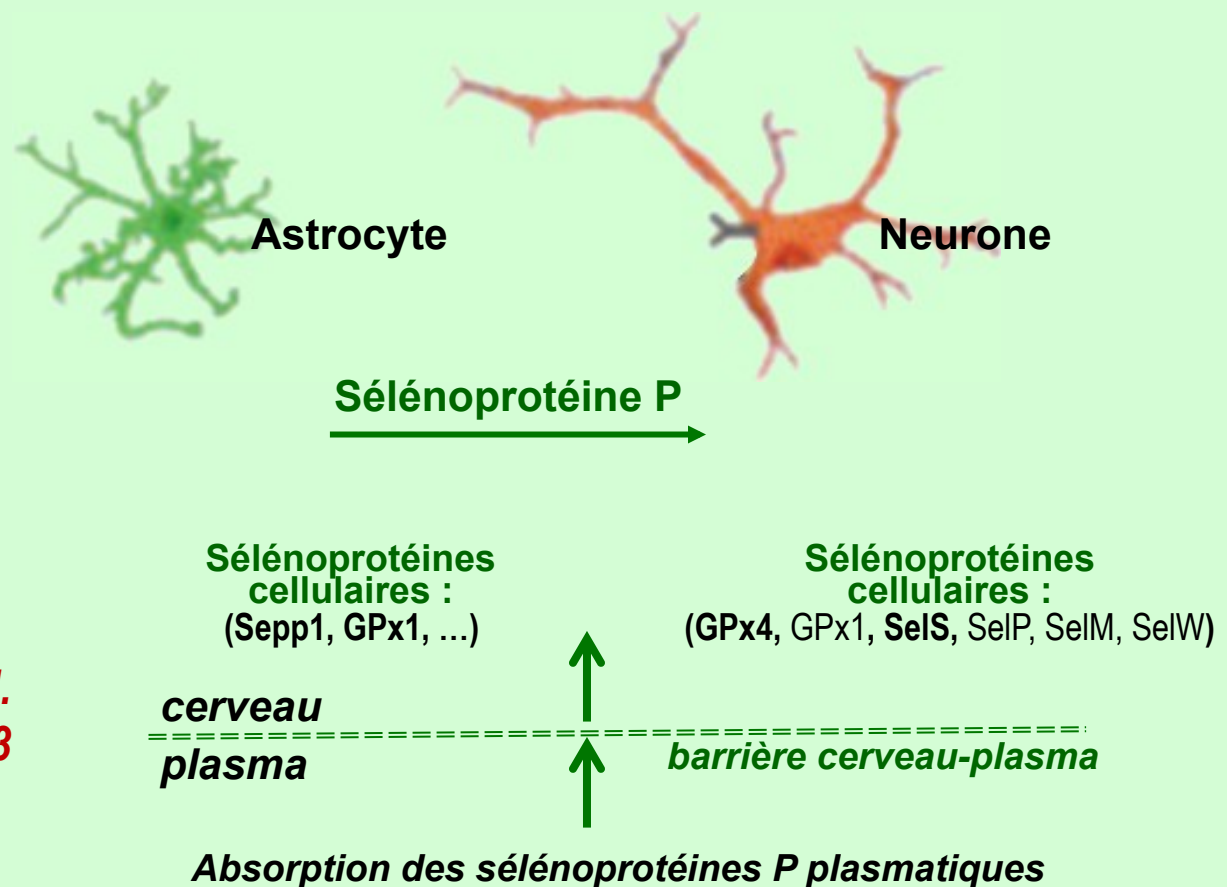
- Une des principales cibles du stress oxydant au cours du vieillissement est le cerveau
- Richesse des neurones et de la gaine de myéline en graisses oxydables
- Baisse des défenses antioxydantes avec l'âge



- les micronutriments antioxydants sont-ils neuro protecteurs ?
- Ont-ils un rôle spécifique au cours du vieillissement cérébral et dans les maladies neuro dégénératives ?

Le Sélénium, antioxydant majeur du cerveau : une relation privilégiée ...

- Le cerveau épargne le sélénium et une régulation des sélénoprotéines P cérébrales se met en place en situation de déficit.
- Cette hiérarchie tissulaire suggère un rôle majeur pour le sélénium.



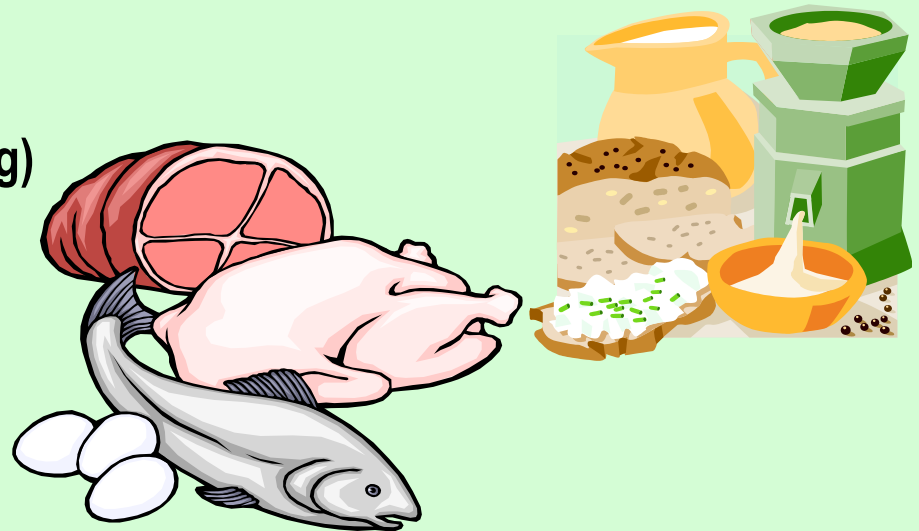
*Steinbrenner H et Sies H.
Arch Biochem Biophys 2013*

Apport recommandé et sources

Apport recommandé journalier:	75 µg/j
activité optimale des sélénoprotéines :	100 µg/j

Apport bas en Europe (< 50 µg/j)
risques important de subdéficit

- Sources :
 - Noix du Bresil ++ (600 µg/100g)
 - Huitres et fruits de mer (50 µg/100g)
 - Viande, poisson (20 µg/100g)
 - Céréales complètes (6 to 10 µg/100g)



Relation Sélénium et score cognitif

❑ Plus le taux de sélénium plasmatique diminue, plus la probabilité de déclin cognitif augmente (Etude EVA, France)

- 1389 sujets 60-71ans
- 4 ans de suivi du MMSE (MiniMental Status Evaluation)

Akbaraly et al., Epidemiology, 2007, 18(1):52-8.

❑ Les scores cognitifs les plus bas sont rencontrés chez les sujets les plus déficients en Sélénium (Etude chinoise)

- 2000 sujets, ≥ 65 yr old, population rurale

Gao et al., Am J Epidemiol, 2007, 165(8):955-65.

Le Zinc, l'autre élément trace antioxydant du cerveau

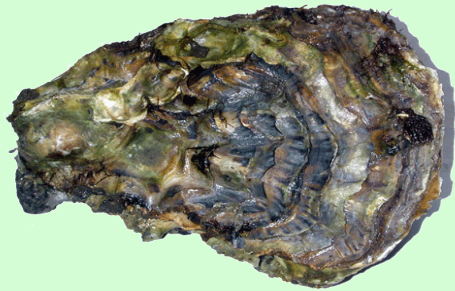
- 10 % du zinc se trouve dans l'hippocampe (vésicules synaptiques).
- On trouve les métalloprotéines à zinc dans les neurones et les cellules gliales.
- **Le zinc est un neuromodulateur dans la transmission synaptique et axonale.**

Sanstead et al, J Nutr, 2000,130 (2S suppl) : 496S-502S

Déficits d'apports en zinc et déclin cognitif

❑ Sources

- huîtres, viande, poisson, noix et amandes, thé (huîtres 20 mg/100 g)
- Cereales completes
- Tres basses concentrations dans les fruits et légumes.



❑ Apports recommandés :

- 10 à 12 mg/j.

corrélation entre zinc plasmatique < 11 $\mu\text{mol/L}$) et déclin cognitif,
corrélation entre apports faibles (< 10 mg/j) et déclin cognitif.

Zinc et cerveau, en résumé ...

- Les déficits d'apports favorisent le déclin cognitif
- . En prévention, le zinc est un élément central du maintien des fonctions cognitives.
- . **Benéfices de la Supplémentation à dose nutritionnelle, combinée aux autres micronutriments antioxydants**
- . pas de supplémentation à fortes doses (baisse de l'immunité et du cholHDL)

Vitamine E, vitamine C, caroténoïdes : Multiples études : où en sommes nous ?

- Des apports bas en vitamines E , C et β carotènes (régime cafétéria) sont associés aux altérations précoces du fonctionnement cérébral.
- Inversement, les sujets dont le statut est optimal (régime méditerranéen) ont un risque significativement abaissé de déclin cognitif.

Morris M, Proc Nutr Soc, 2012, 71,1-13.

- Effets protecteurs de l'alimentation.
- Efficacité des compléments pour les groupes déficitaires
- Dangers de l'automédication à très fortes doses

Wengreen et al. 2007. J Nutr Health Aging ;11(3):230-7.

Du bon usage des compléments alimentaires...



La complémentation est-elle utile?

- **OUI, La complémentation est utile**
- Pour combattre les conséquences des déficits d'apports et accompagner la mise en place de l'éducation nutritionnelle,
- Pour assurer la couverture de besoins lorsqu'ils sont augmentés (malnutrition, surpoids, stress, pathologies,..)

OUI... MAIS !!!

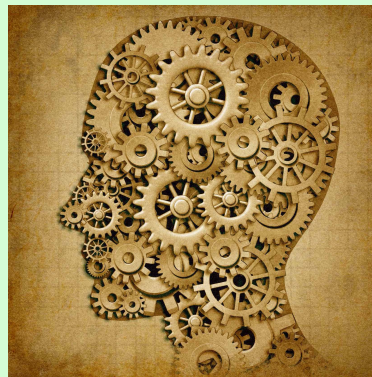
OUI MAIS des critères de qualité et d'efficacité sont nécessaires

La complémentation doit

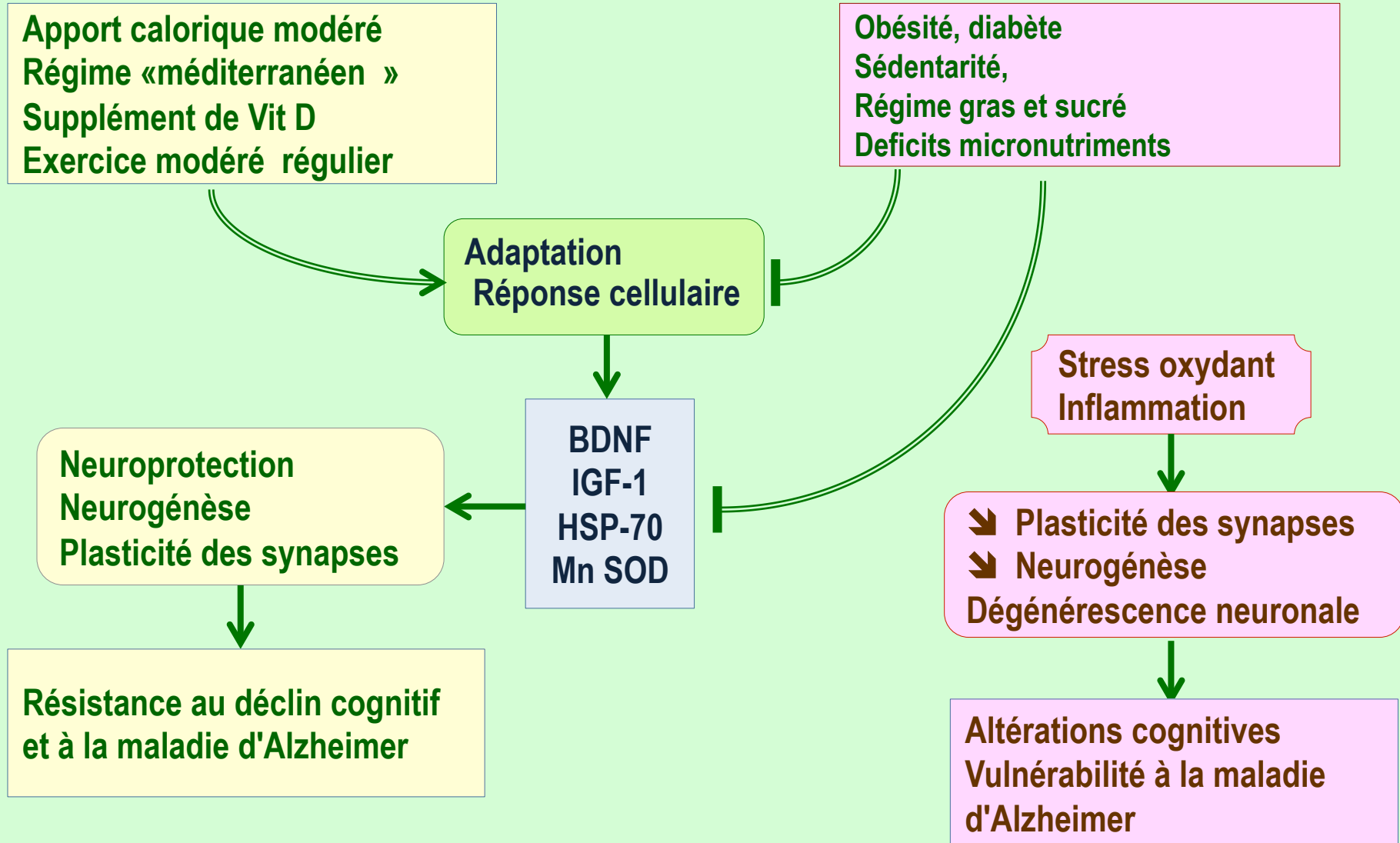
- **répondre à des critères scientifiques de qualité** : efficacité des nutriments validée par des études cliniques, formulation adaptée, choix de formes biodisponibles, doses nutritionnelles, prise en compte des interactions.
- **Rester sous contrôle des professions de Santé**
 - Rôle du Médecin pour dépister les statuts précaires
 - **Dangers de l'automédication**
 - Inutilité des apports trop bas
 - **Dangers des apports supra nutritionnels**
- Toujours d'être associée à **l'éducation nutritionnelle**, et à **la recherche d'un équilibre de vie** (lutte contre le stress, le surpoids et la sédentarité).



En conclusion...



Résilience ou vulnérabilité des neurones: à vous de jouer...



En conclusion: des règles simples

- Notre cerveau réclame une alimentation saine, de type méditerranéen MAIS sans excès (ds les 2 sens!)
- Notre cerveau demande un environnement social régulier
- Notre cerveau ne peut se passer de nos jambes...



Et de l'humour!!

Jeanne Calmant: « Je n'ai jamais eu qu'une ride et je suis assise dessus »



