



UNIVERSITÉ
TOULOUSE III
PAUL SABATIER



Université
de Toulouse

Instituts
thématiques



Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale



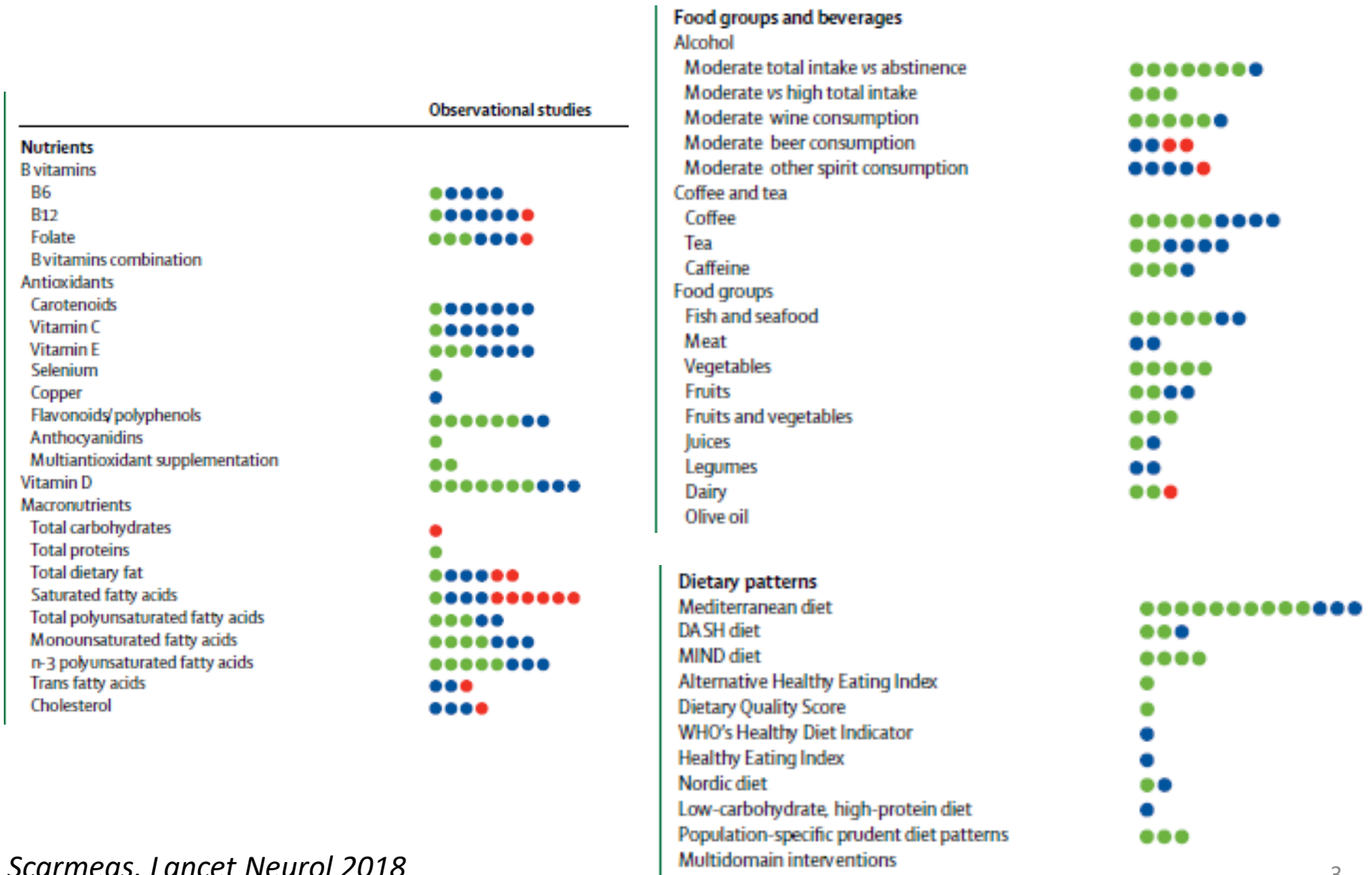
**Lipides, déclin cognitif et maladie
neurodégénérative (Maladie d'Alzheimer)**
*des données épidémiologiques aux résultats des essais
d'intervention*

Pr Sandrine ANDRIEU – CHU de Toulouse
UMR 1027 – INSERM Université Toulouse III

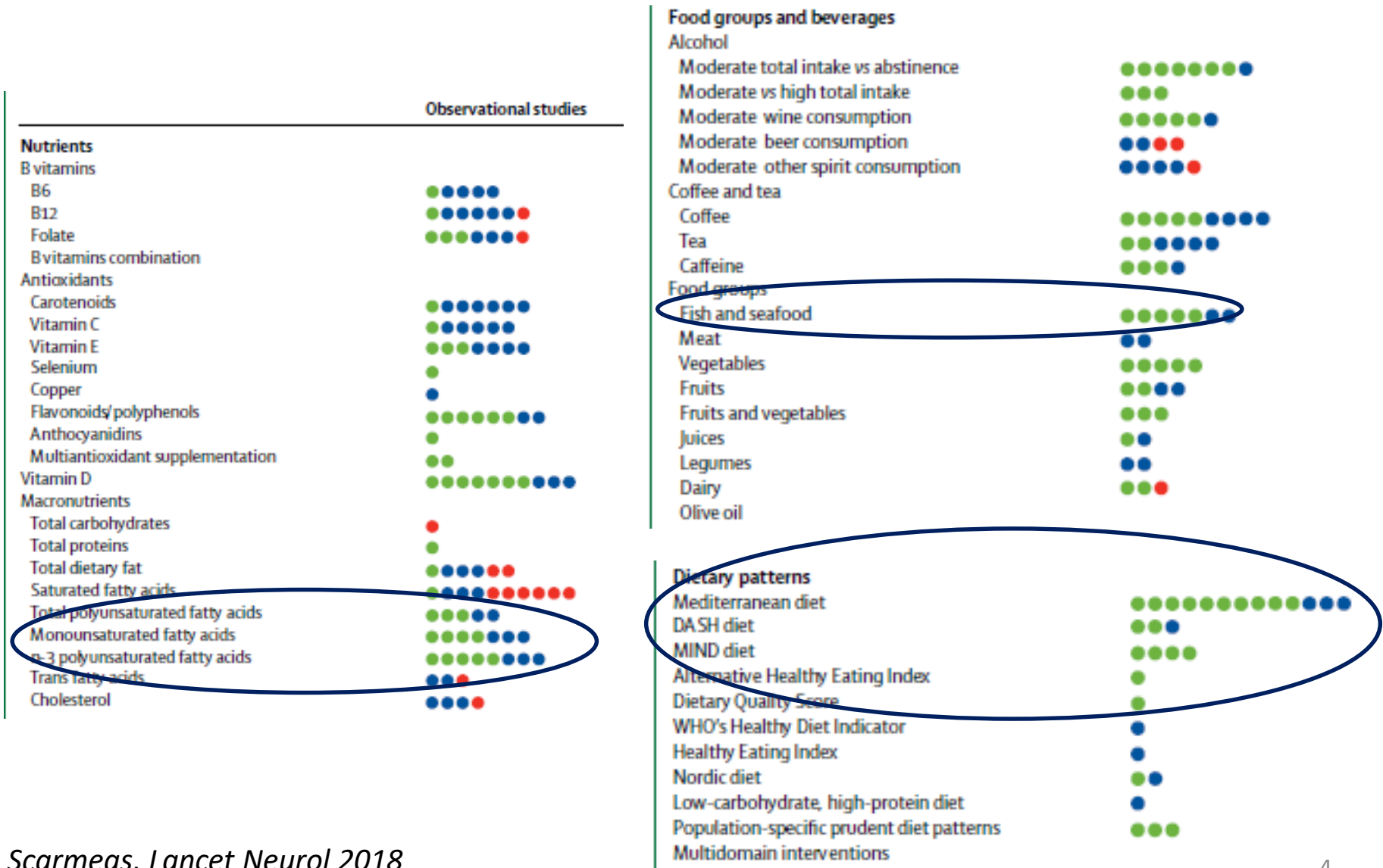
Une accumulation de données épidémiologiques

- **Au cours du vieillissement**
 - Modification des apports alimentaires (quantitatif et qualitatif) et du métabolisme
 - L'ensemble de ces modifications peuvent avoir un impact sur les fonctions cognitives
 - Des troubles cognitifs peuvent aussi être à l'origine d'une modification du comportement alimentaire
- **Effet bénéfique de la nutrition sur la cognition et sur le risque de survenue de maladie neurodégénérative**
 - De certains nutriments (micro et macro)
 - De certains aliments
 - De certains régimes alimentaires (combinaison d'aliments)

Une synthèse récente des données d'observation

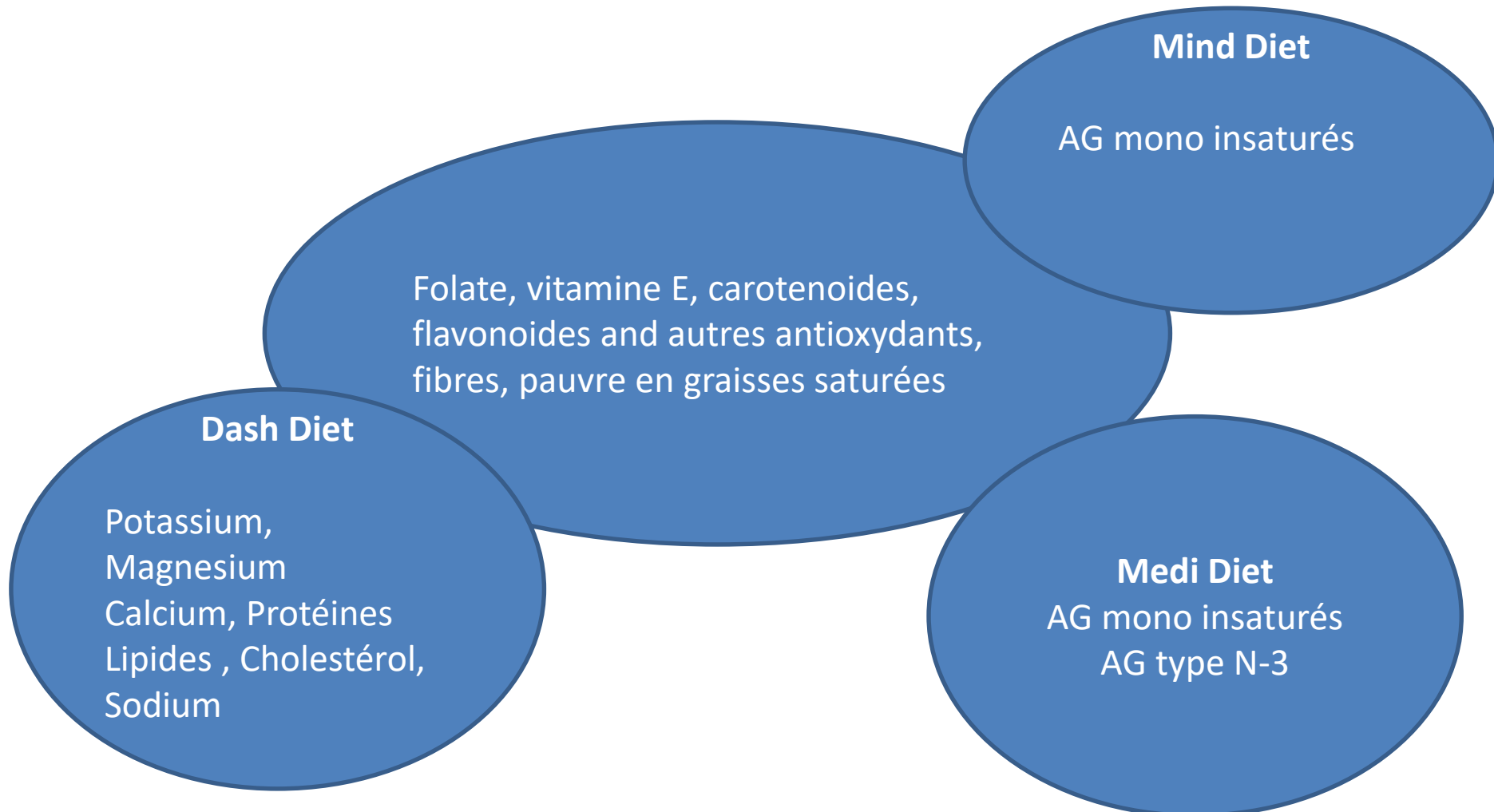


Une synthèse récente des données d'observation

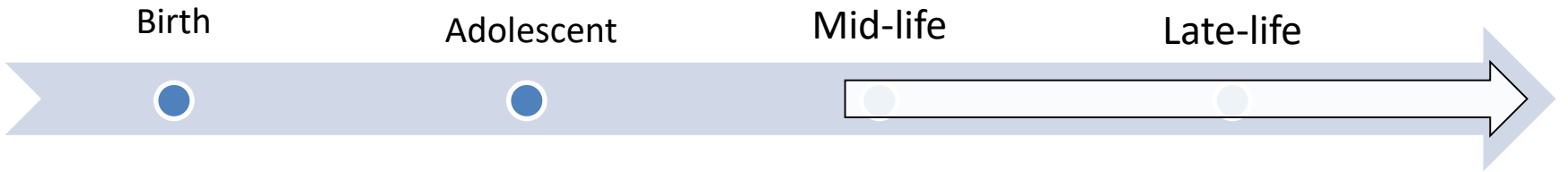
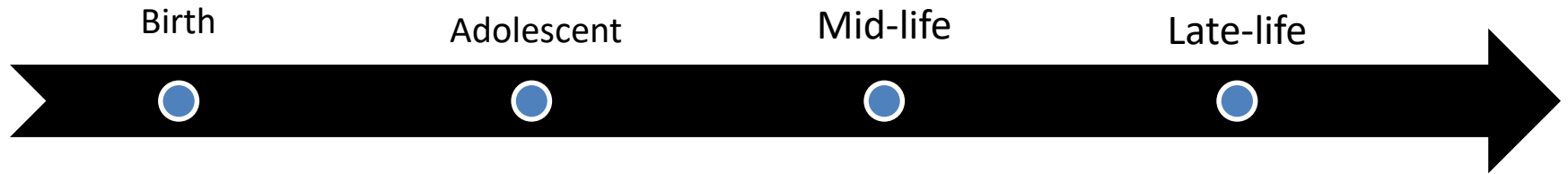


Scarmeas, Lancet Neurol 2018

Les régimes alimentaires



Etudes d'observation...



Et les essais cliniques (niveau supérieur de preuve) ?

Review

Prevention of sporadic Alzheimer's disease: lessons learned
from clinical trials and future directions

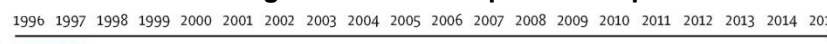


Sandrine Andrieu, Nicola Coley*, Simon Lovestone, Paul S Aisen, Bruno Vellas*

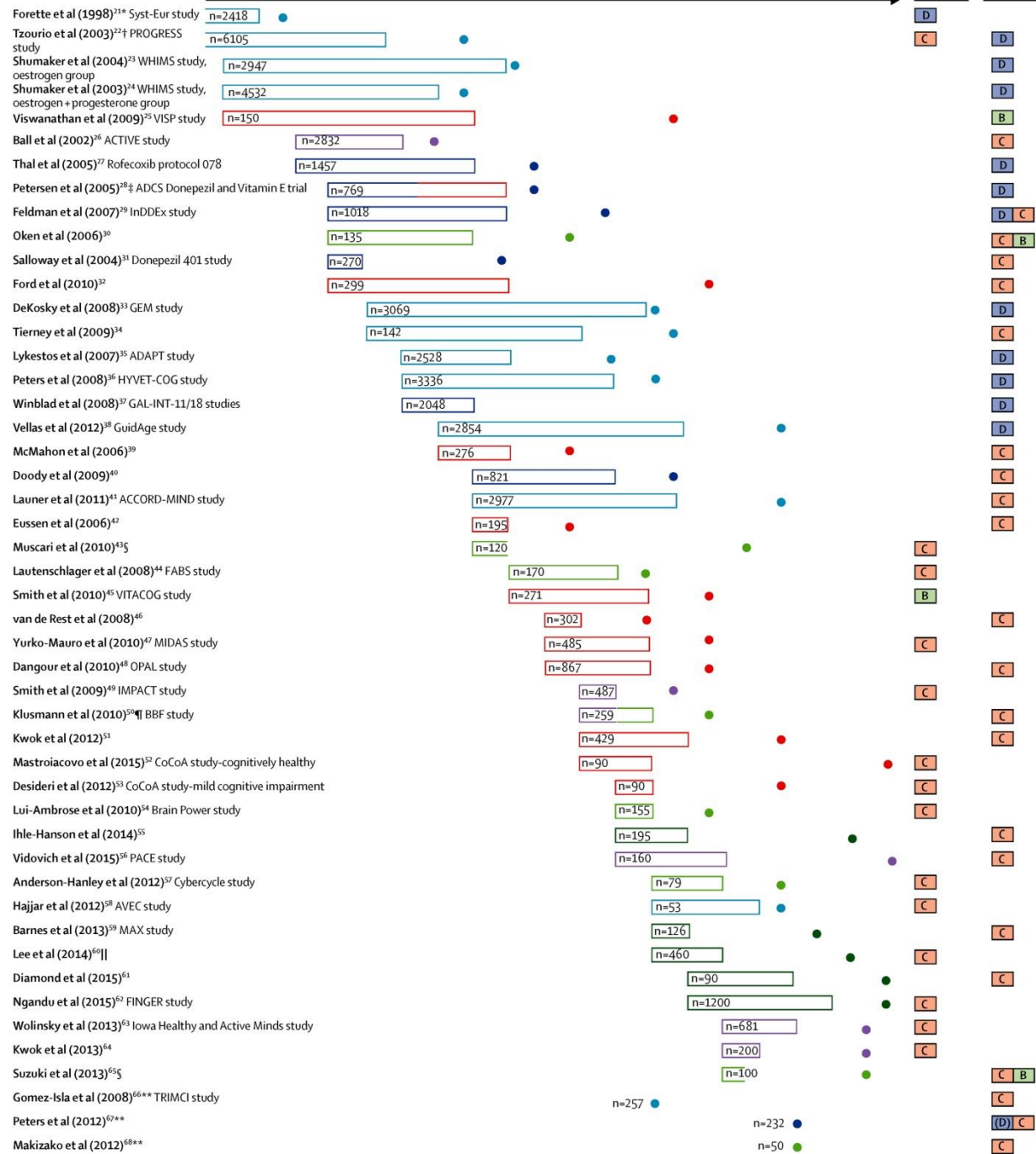
Lancet Neurol. 2015 Sep;14(9):926-44. Update(2018)

Chronologie des essais de prévention publiés

Type de critère de jugement principal et résultat principal



Positive Negative



Revue systématique de tous les essais de prévention publiés

Méthodologie correcte

Période 1998 – 2014

Actualisation en 2018

Type de critère de jugement principal:

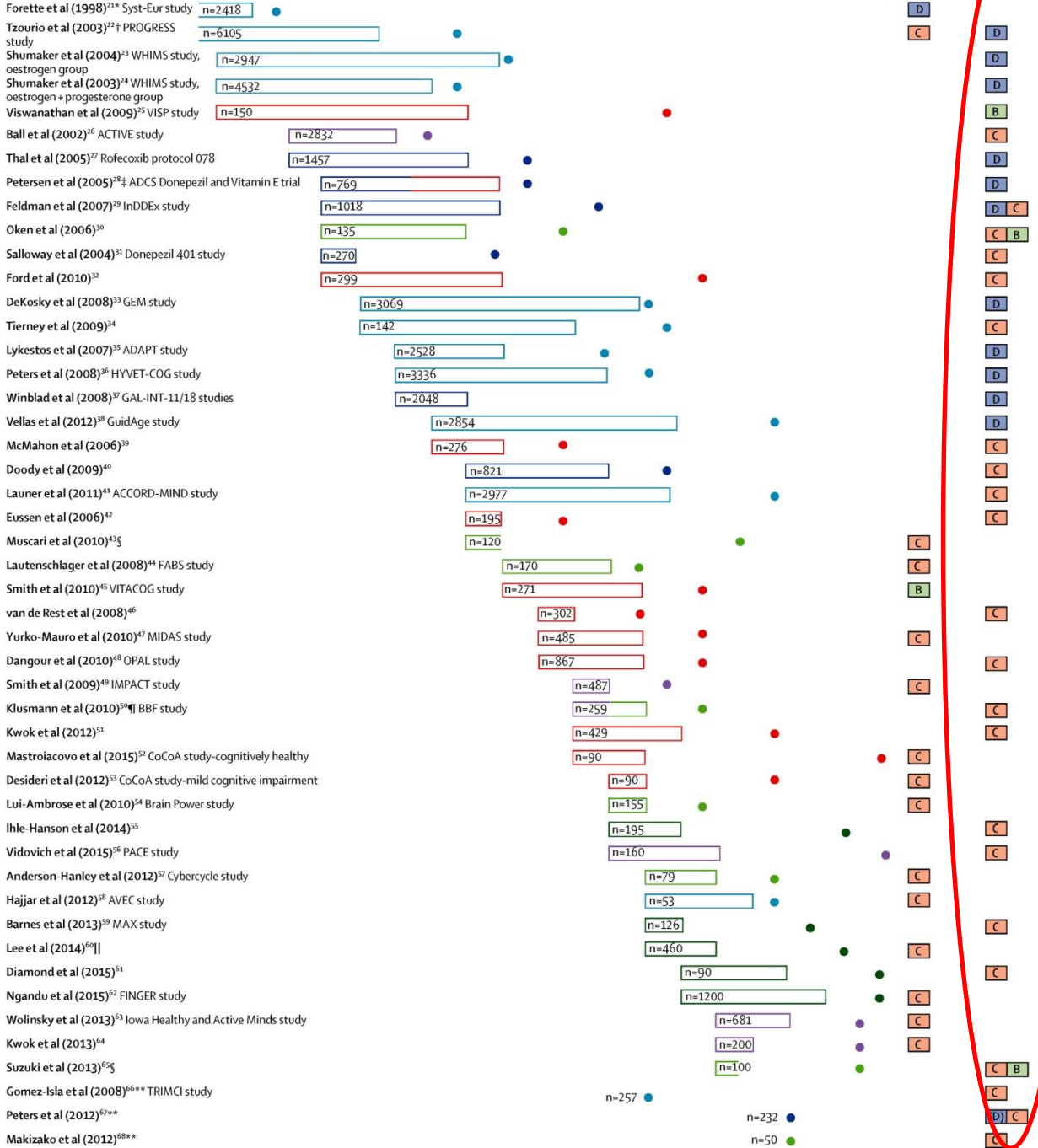
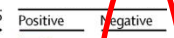
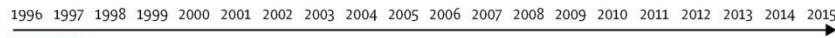
- Incidence de démence/MA
- Déclin cognitif/performance cognitive
- Biomarqueur

Type d'intervention testée:

- intervention pharmacologique non-spécifique (bleu clair) ou spécifique (bleu foncé)
- Entrainement cognitif (violet)
- Exercice physique (vert clair)
- Intervention nutritionnelle (rouge)
- Intervention multidomaine (vert foncé)

Chronologie des essais de prévention publiés

Type de critère de jugement et résultat principal

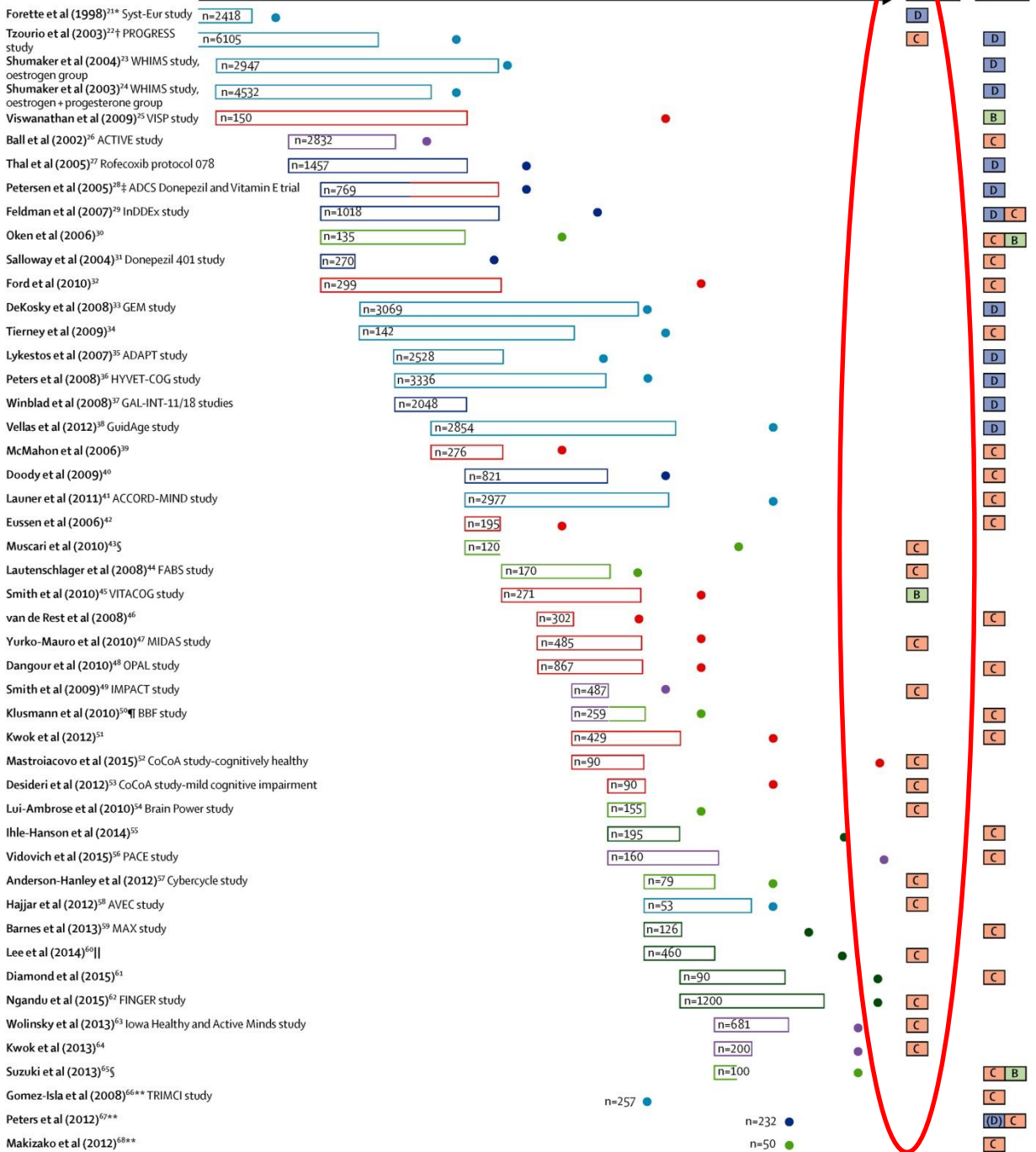


Résultat sur le critère principal

Essais négatifs

Chronologie des essais de prévention publiés

Type de critère de jugement et résultat principal

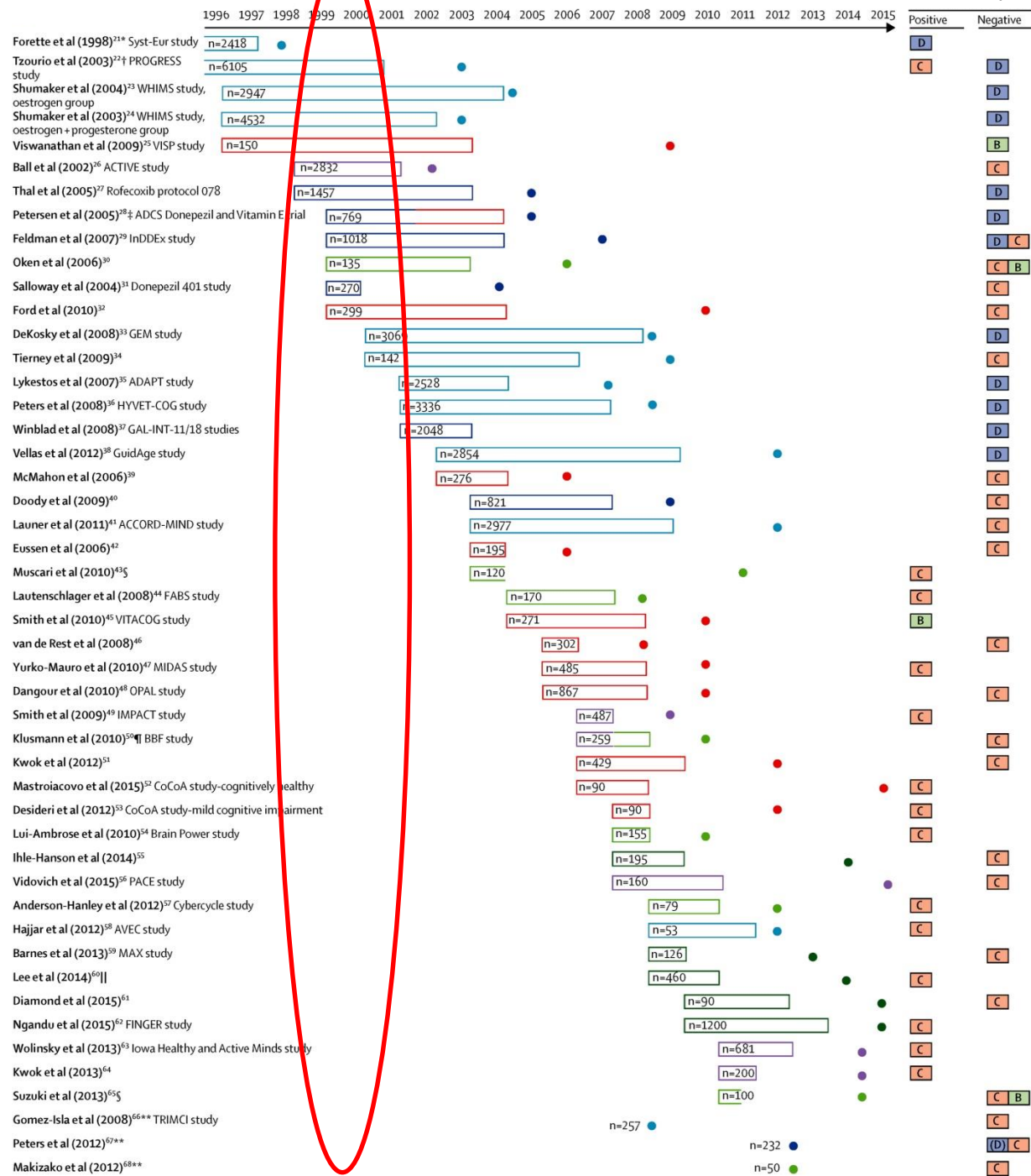


Résultat sur le critère principal

Essais positifs

Chronologie des essais de prévention publiés

Type de critère de jugement et résultat principal



Résultat sur le critère principal

- **Grande hétérogénéité des interventions**

Nutritional interventions

Nutritional supplements

Homocysteine-lowering vitamins:

- Vitamin B12 (1000 µg/day)⁴²
- Vitamin B12 (1000 µg/day) + folic acid (400 µg/day)⁴²
- Vitamin B12 (400–500 µg/day) + folic acid (2–2.5 mg/day) or folate (800–1000 µg/day) + vitamin B6 (10–25 mg/day)^{25,32,39,45}

Fish oil or omega-3 fatty acids:

- Docosahexaenoic acid (DHA; 900 mg/day)⁴⁷
- DHA (500 mg) + eicosapentaenoic acid (EPA; 200 mg/day)⁴⁸
- Fish oil (1800 or 400 mg/day EPA–DHA)⁴⁶

Other:

- High-dose (990 mg/day), medium-dose (520 mg/day), or low-dose (45 mg/day) flavanol supplement^{52,53}
- Vitamin E (2000 IU/day)²⁸

Advice or counselling

- Regular group dietary counselling and menu changes⁵¹



Essais positifs: nutrition

Trial name	N	Duration	Intervention	Main inclusion criteria	Primary result
VITACOG	271 (187 avec IRM)	24 mois	Hcy-lowering vitamins 0,8 mg acide folique, 0,5 mg vit B12, 20 mg vit B6 vs. Placebo	≥70y, MCI	Moins d'atrophie cérébrale dans le bras traité (<i>relevance Clinique, pas d'effet sur la cognition</i>)
MIDAS	485	6 mois	DHA (900 mg /j) vs. Placebo	≥50y, plainte mnésique et déclin cognitif	Amélioration de certains tests cognitifs (reconnaissance visuelle)
CoCoA – MCI arm	90	2 mois	Flavonol Dose élevée (993 mg) ou modérée (520 mg) Vs. Dose faible (48 mg)	MCI	Bénéfice sur les tests executifs, la fluence verbale et le fonctionnement cognitive global (<i>petite étude</i>)
CoCoA – cognitively normal arm	90	2 mois	Flavonol Dose élevée (993 mg) ou modérée (520 mg) Vs. Dose faible (48 mg)	≥60y, MMSE≥27	Bénéfice sur les tests executifs, et la fluence verbale (<i>petite étude</i>)

4 essais négatifs avec vitamines B (400µg/j) + ac folique (2mg/j) + Vitamin B6 (25mg/j) durée 2 ans - (1000µg/j folate, 500µg/j vitamin B12, & 10 mg/j vitamin B6) durée 2 ans - (Vitamin B12 (1000µg/j) + ac folique (400µg/j) durée 6 mois sur les fonctions cognitives - (2.5mg acide folique, 0.4mg B12, 25mg B6) durée 2 ans sur des biomarqueurs (Ab42 et Ab40)

Trois essais avec les Omega3 : pas d'effet sur les fonctions cognitives

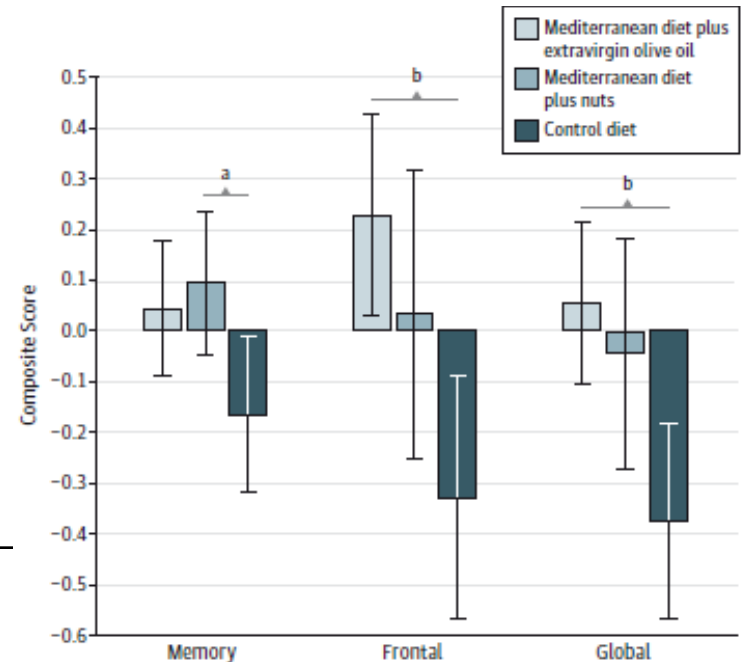
	Intervention	Target	Measures	Sujets	Int/FU
Van de rest Netherlands 2008	1,800 mg/j EPA-DHA, ou 400 mg/j EPA-DHA vs. Placebo	> 65 ans MMSE >21 Sans traitement Sans depression	Cognition	302	6 mois
Dangour UK Etude OPAL 2010	500mg DHA/j + 200 mg EPA/j vs. huile d'olive	70-79 ans MMSE > 24 Sans démence Sans diabète	Cognition CVLT	867	2 ans
Balestena Espagne Plos one, 2018	3 gel par jour DHA 250 mg EPA 40g Tryptophane 95 mg Phosphatidylserine 15 mg Vit E 5 mg Vit B12 5 microgr Folate 250 microgr Gingko 60 mg Vs. Placebo	Age >= 75 ans En institution Sans atteinte cognitive	Cognition; MMSE GDS SPMSQ Pfeiffer Fluence verbale test de l'horloge	99	1 y



Essai positif avec le régime méditerranéen



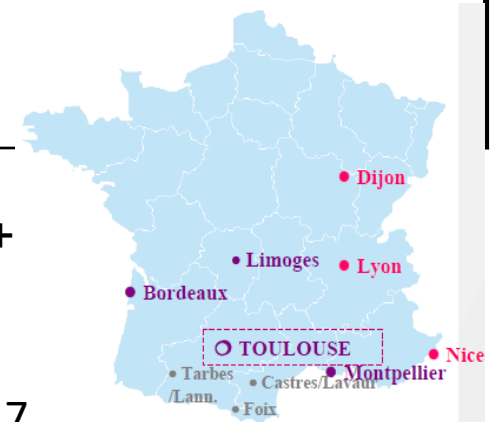
	Intervention	Target	Measures	Subjects	Int/FU
Sub PREDIMED PI E Ros (Espagne)	Medi diet + huile d'olive (1l/sem) Medi diet + noix (30g/j) vs Conseils pour réduire les graisses saturées	Age 55-80 (moy 67 ans) Haut risque CV	Cognition; NTB	447	4 y



Un essai français

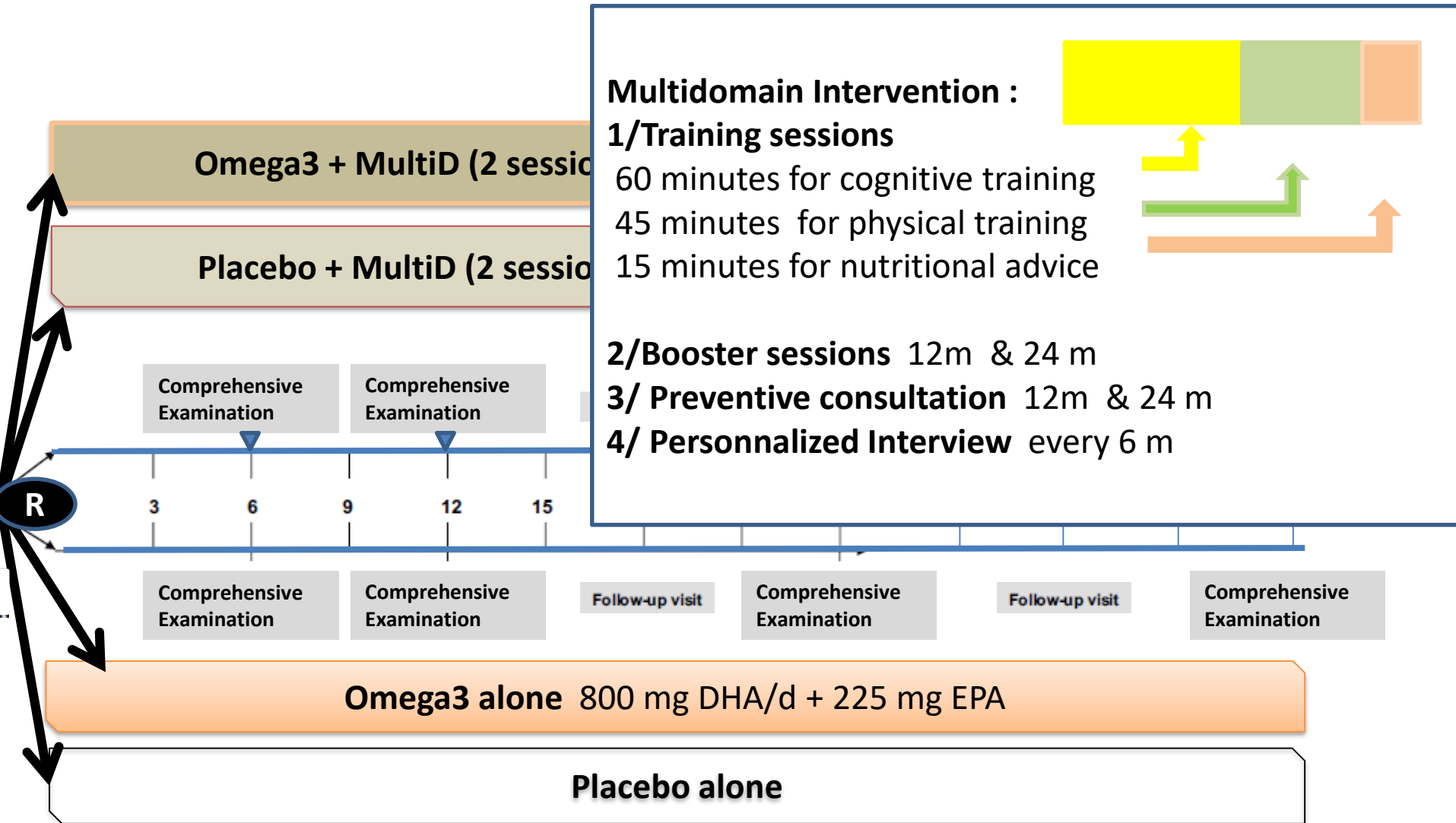
	Intervention	Cible	Mesures	Sujets	Durée
MAPT France PI Vellas	1. Multidomaine (Stimulation cognitive + Exercice physique + nutrition) 2. Omega3 (800 mg DHA et 225 mg EPA) 3. Association Versus : PBO	> 70 y Fragiles	Déclin cognitif IRM PET-FDG PET-AV45 Biobanque	1680	3ans/5ans

Modèle original : recrutement via des CHU et des CHG +++



Andrieu S et al, Lancet Neurol 2017

MAPT design

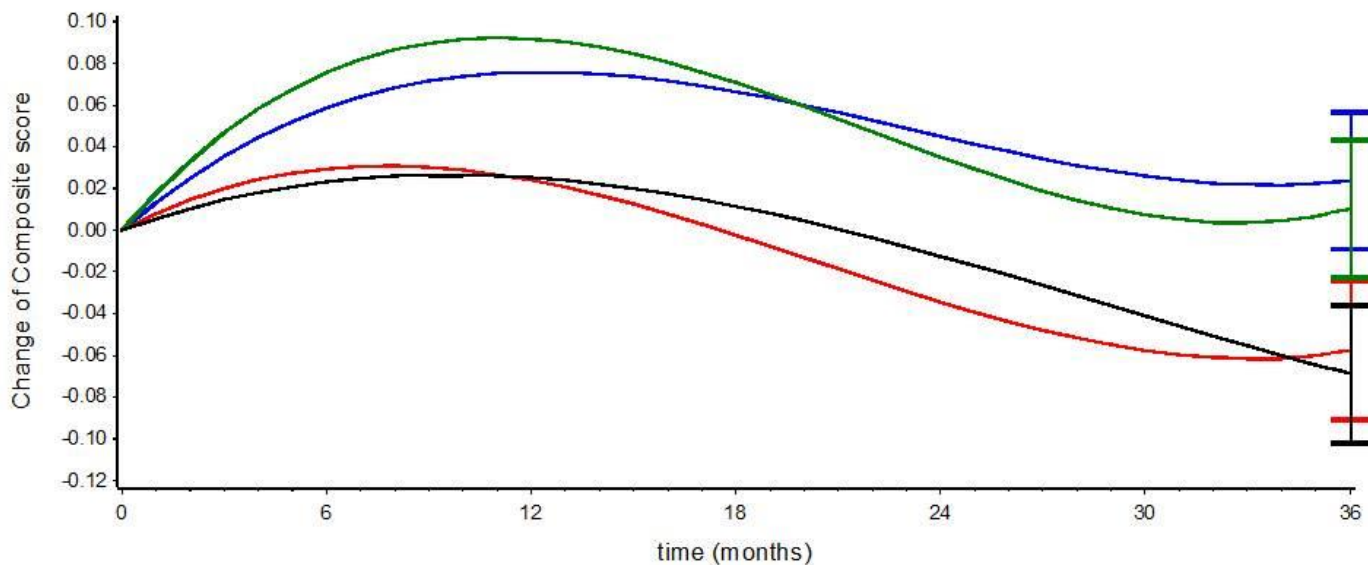


Analyse principale, en ITT (N=1525)

Group	Mean difference (95% CI) vs placebo	P value (raw)	P value (Hochberg)
Omega3 + Multid	0.09 (0.00 ; 0.18)	0.0473	0.1419
Multid	0.08 (-0.01 ; 0.17)	0.0896	0.1792
Omega3	0.01 (-0.08 ; 0.10)	0.8121	0.8121

- Composite Score

Population modified ITT

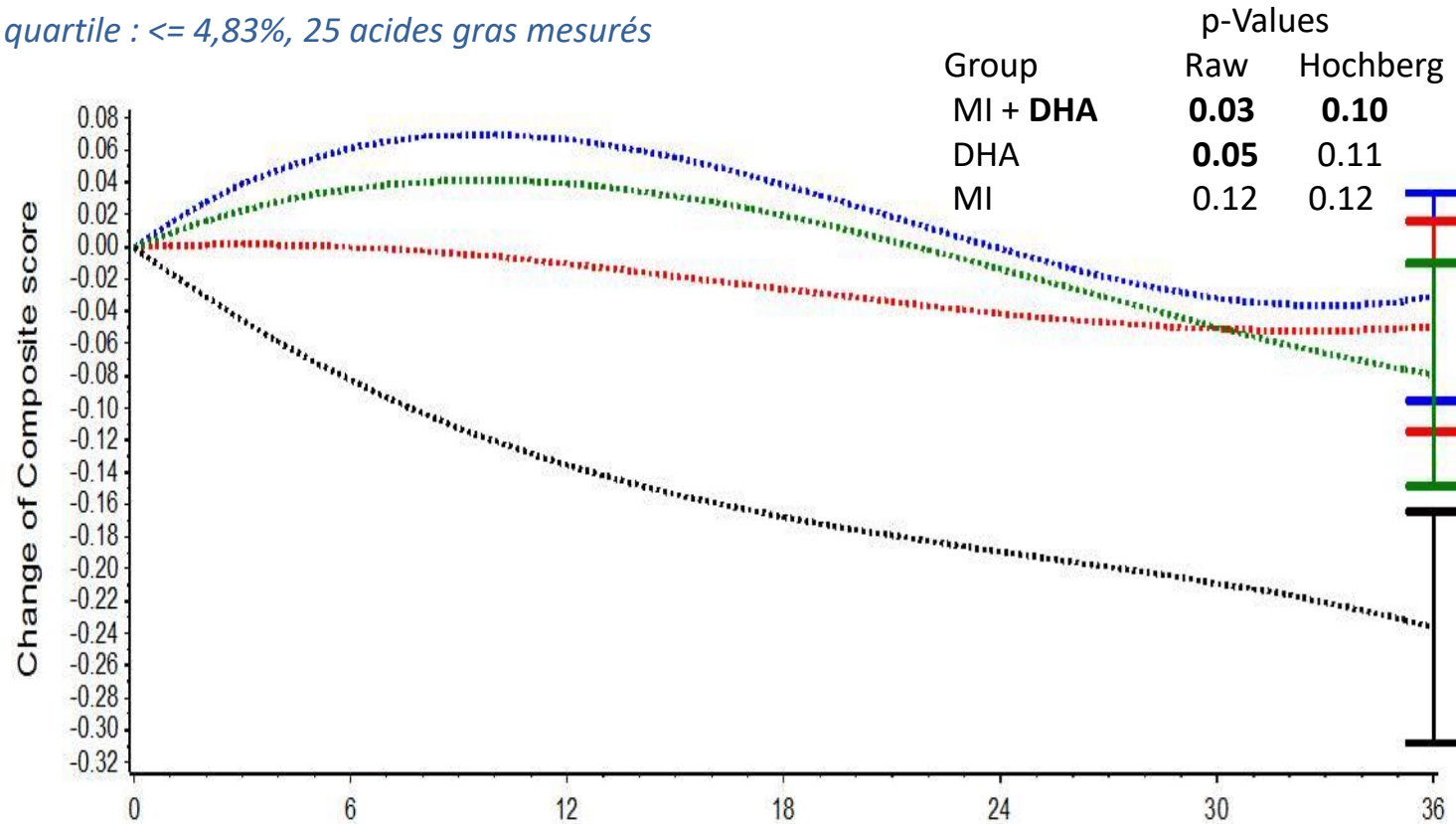


Group :	omega3+MI	omega3	MI	Control
M0:	n=374	n=381	n=390	n=380
M36:	n=304	n=301	n=301	n=308

Une valeur positive est en faveur de l'intervention, une valeur negative est en faveur du placebo

Une analyse Post-hoc : dans le groupe ayant le plus bas niveau de DHA (mesuré au niveau des globules rouges)

Seuil du quartile : $\leq 4,83\%$, 25 acides gras mesurés



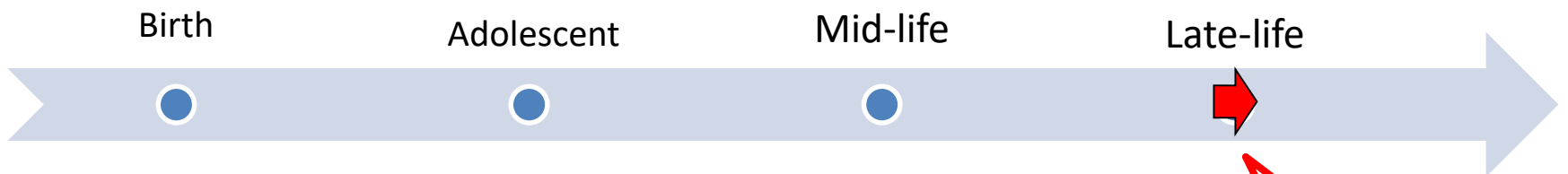
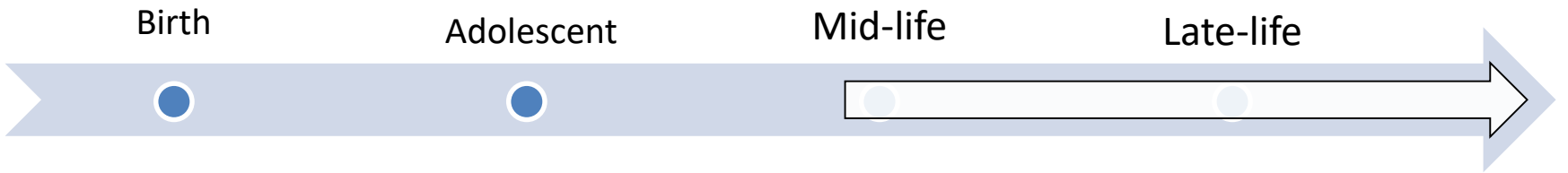
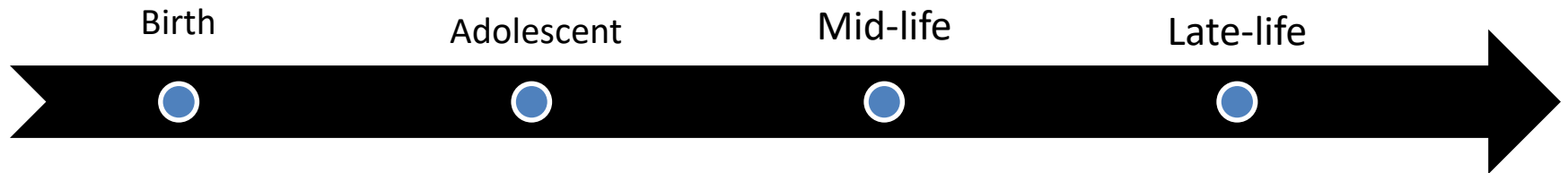
Group :
..... omega3+MI DHAprusEPAinf
..... omega3 DHAprusEPAinf
..... MI DHAprusEPAinf
..... control DHAprusEPAinf

M0:	n=96	n=98	n=83	n=85
M36:	n=75	n=73	n=64	n=59

La controverse au sein de la communauté scientifique ...

- De nombreux facteurs protecteurs sont évoqués dans la littérature mais peu sont confirmés par les essais cliniques
 - Aucune recommandation ne peut être donnée en l'absence d'un essai de prévention positif
 - Les essais cliniques restent le « gold standard » ou la référence en matière de niveau de preuve
 - Les études d'observations apportent suffisamment d'évidence pour ne pas attendre avant de faire des recommandations
 - Les essais sont trop longs et difficiles à mettre en place, ils ont leurs limites

Observation / essai clinique

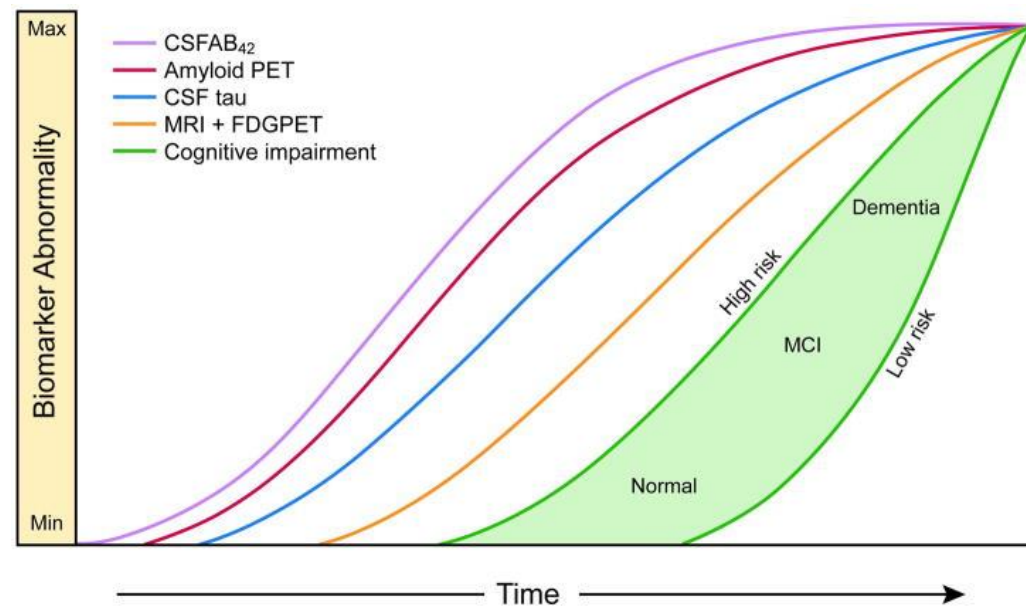
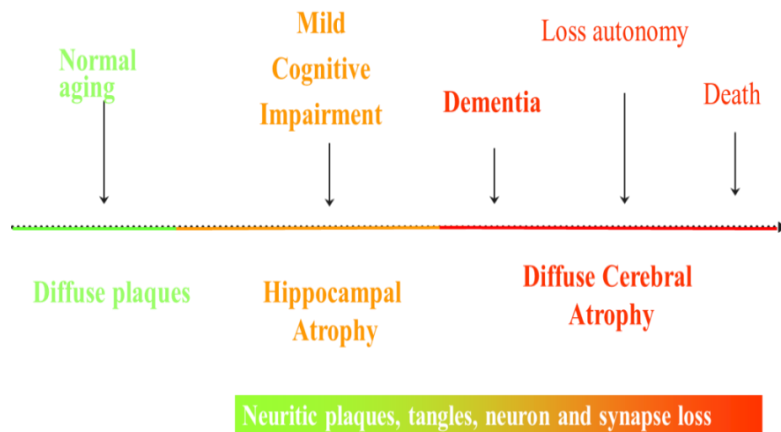


fenêtre d'intervention limitée, intensité fixée a priori, population cible précise

Essai Clinique

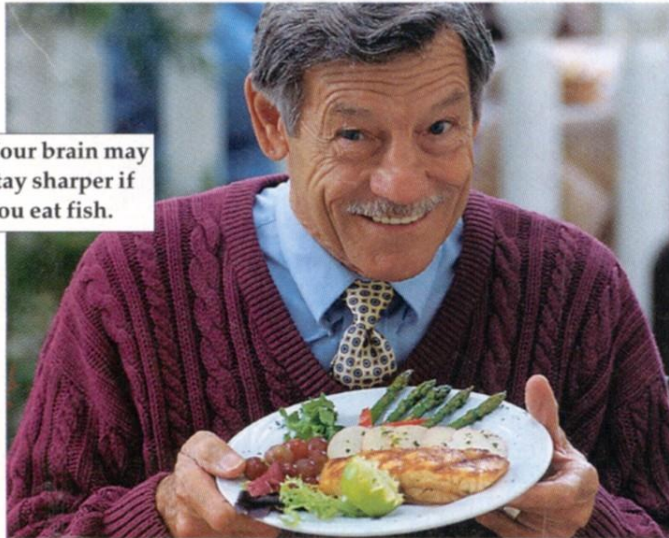
Une amélioration des essais à venir ?

- Les nouveaux essais pourront se baser sur les essais publiés (et pas sur des études d'observation)
- Des améliorations méthodologiques sont nécessaires
- Une nouvelle définition de la maladie d'Alzheimer basée sur les biomarqueurs remet en question les travaux anciens (30% faux positifs)



Dubois D, Lancet neurol 2007 & Alz dementia 2016
Jack CR, Lancet Neurol 2013 & Alz dementia 2018

NutritionNews



Your brain may stay sharper if you eat fish.

Fight Alzheimer's Disease with Fish



LIVING

Eat these foods to avoid Alzheimer's

By Molly Shea

January 23, 2017 | 7:41pm | Updated



Back up

MAPT design

