THÈSE POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

En Santé Publique, Environnement et Société

École doctorale CBS2 Sciences Chimiques et Biologiques pour la Santé

IGF - Institut de Génomique Fonctionnelle

Impact d'une alimentation riche en glucides raffinés dans la maladie d'Alzheimer et le déclin cognitif : une étude de cohorte

Présentée par Mélissa GENTREAU

Le 14 décembre 2021

Sous la direction de Sylvaine ARTERO
et le co-encadrement de Claire BERTICAT

Devant le jury composé de

Sylvaine ARTERO, Chargée de recherche INSERM, IGF, Montpellier	Directrice de thèse
Claire BERTICAT, Ingénieure de recherche CNRS, ISEM, Montpellier	Co-encadrante de thèse
Valentina ANDREEVA, Maître de Conférences, EREN, Université Sorbonne Paris Nord	Rapporteure
Catherine HELMER, Directrice de recherche INSERM, ISPED, Bordeaux	Rapporteure
Guillaume FERREIRA, Directeur de recherche INRA, NutriNeuro, Bordeaux	Examinateur
Bernard GODELLE, Professeur, ISEM, Université de Montpellier	Président

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

Remerciements

La thèse est une aventure. Certes, c'est une expérience professionnelle mais c'est aussi et avant tout une expérience humaine et personnelle. Cette expérience m'a fait grandir et prendre confiance en moi et cela n'aurait pas été possible sans toutes ces rencontres et amitiés incroyables.

À ma directrice de thèse, **Sylvaine Artero**,
Merci de m'avoir fait découvrir l'épidémiologie, d'abord dans le cadre de mon stage de Master 2 puis, en m'offrant la possibilité de réaliser cette thèse. Je tiens à te remercier pour avoir partagé ton expérience professionnelle, pour tes conseils et surtout pour m'avoir laissé le champ libre sur la réalisation de cette thèse qui m'a permis d'acquérir une grande autonomie. Enfin, merci pour ta relecture consciencieuse de ce manuscrit.

À ma co-encadrante de thèse, **Claire Berticat**,
Je te remercie pour ton implication dans cette thèse, ta positivité à toute épreuve qui m'a permis de ne pas baisser les bras. Merci d'avoir partagé avec moi tes connaissances sur la charge glycémique et d'avoir donné un regard évolutionniste à cette thèse. Je te remercie également pour ta relecture de ce manuscrit et la correction de mes (nombreuses) fautes d'orthographe !

À l'ensemble des membres du jury,
Je tiens à remercier **Valentina Andreeva** et **Catherine Helmer** d'avoir accepté d'être rapporteures de cette thèse et de m'avoir fait l'honneur d'évaluer ce travail. Je remercie également **Guillaume Ferreira** et **Bernard Godelle** qui ont accepté de participer à mon jury de thèse.

À l'ensemble de mes co-auteur.e.s,
Merci pour vos retours et vos conseils qui ont permis d'améliorer ce travail de thèse et m'ont fait progresser. **Virginie Chuy**, **Catherine Féart** et **Cécilia Samieri**, je vous remercie pour vos remarques pertinentes dans la rédaction des articles qui ont fortement contribué à la qualité de ce travail. **Michel Raymond**, je te remercie en particulier pour ton aide dans la formulation des réponses aux *reviewers*. **Christelle Reynes** et **Robert Sabatier**, merci d'avoir pris le temps de m'aider sur les analyses d'imagerie.

Aux membres de mon comité de suivi de thèse,
Je vous remercie d'avoir suivi ces travaux de thèse et leur avancement. Merci à **Caroline Méjean** et **Robert Sabatier** pour vos conseils méthodologiques, **Sylvie Claeysen** pour ta vision biologie cellulaire et moléculaire de la maladie d'Alzheimer, **Michel Raymond** pour tes remarques toujours intéressantes.

Je remercie **France Alzheimer** d'avoir financé ces trois années de thèse et je remercie le **CoEN** (*Centres of Excellence in Neurodegeneration*) de Montpellier d'avoir financé les trois derniers mois de ma thèse.

À l'Institut de Génomique Fonctionnelle (IGF) et la nouvelle équipe « Environnement, biomarqueurs, neuropsychiatrie »,
Je remercie **Philippe Marin**, directeur de l'IGF, et l'ensemble des membres de mon équipe pour leur accueil au cours de ma dernière année de thèse.

Aux membres de l'ex-U1061 « Neuropsychiatrie : recherche épidémiologie et clinique »,
Je remercie sincèrement **Karen Ritchie** et **Marie-Laure Ancelin**, ex-directrices de l'unité, de m'avoir accueillie pendant ma thèse.
Je remercie également **Edith Moreno** et **Aurélie Nier** de m'avoir guidée dans les méandres de l'administration et également pour votre bonne humeur à toute épreuve.
Merci à **Isabelle Chaudieu** et **Catherine Gandubert** de m'avoir donné l'opportunité de participer à l'organisation de la Semaine du Cerveau et au Programme du 13 novembre mais aussi, d'avoir rendu les repas de midi très animés de discussions politiques, philosophiques, scientifiques et j'en passe !
Merci à **Jonathan Dubois** pour tes conseils statistiques, tes idées et d'avoir partagé tes fonctions R qui m'ont bien servi pour construire les miennes.
Merci à **Isabelle Carrière** de m'avoir permis de participer aux TPs SAS du Master SSS/SSV.
Merci à **Laure-Anne Gutierrez** et **Sophie Carles** pour ces discussions constructives.
Merci également à **Isabelle Jaussent** et **Joanna Norton** pour leur bienveillance.
Merci enfin à **Claudine Berr** de continuer à m'inclure dans la vie scientifique du bâtiment et de me faire participer au séminaire externe de l'INM.
Je vous remercie tous infiniment pour votre accueil chaleureux et votre convivialité. Merci !

À **Philippe Pourquier**,
Je te remercie de m'avoir accompagnée au cours de ma première année de thèse dans le cadre du programme Mentorat Femmes & Sciences. Merci pour ton écoute et tes conseils sur l'avancement de ma thèse et comment la mener. Merci d'avoir répondu présent pour la préparation de mon entretien de post-doc.

À la team doctorante,
Qu'aurait-été cette aventure sans vous ? Merci pour nos discussions passionnantes, pour tous nos moments partagés, nos rires, nos pleurs… Merci pour votre soutien sans faille ! Merci d'avoir été mes cobayes pour mes cours de yoga en visio, c'était une expérience intéressante ! **Noémie**, Merci d'avoir été là dès le début de la thèse et même avant. Tu m'as fait réaliser que la thèse n'était pas une expérience linéaire mais bien de véritables montagnes russes et que c'était normal de ne pas toujours être au top. Heureusement on finit par remonter la pente ! **Clémence**, merci d'avoir apporté ta joie de vivre et ton sourire qui ont largement contribué à la bonne humeur générale de ce groupe. Promis, je continuerai à te faire tes tresses jusqu'à mon départ ! **Jeanne**, ma copilote de bureau, nous avons eu plein de belles discussions que je n'oublierais pas, merci pour tous tes conseils. Ne te sous-estime pas, tu es une personne géniale !

Aux Loutres Ambidextres de Zanzibars,
Je n'aurais jamais imaginé rencontrer des gens aussi géniaux ! Un beau groupe composé de personnes différentes et pourtant si soudées, si respectueuses les unes envers les autres ! Merci pour ces deux années de Master Biologie Santé, ces soirées, ces plages, ces randonnées, ces week-ends de retrouvailles à Lyon et à Nantes.

Merci à **Guillaume** et **Thomas** pour vos blagues et vos jeux de mots légendaires.
Merci à **Valentin** pour toujours savoir mettre l'ambiance, **Alan** pour être toujours partant pour suivre.
Merci à **Yolan** pour tes punchlines bien à toi et tes idées qui animent les discussions.
Merci à **Lucie** pour toutes ces soirées jeux de société organisées à la perfection, pour ton amitié sincère, nos discussions profondes et tes câlins.
Merci à **Lucile** et **Charlotte**, pour votre esprit non-conventionnel, votre folie et votre créativité. Je vous remercie de m'avoir apporté un peu de votre personnalité et de votre sens de vivre dans l'instant présent. J'espère avoir pris un peu exemple sur vous au cours de ces années.
Merci à **Céline** d'être toujours présente malgré la distance et pour ton rire communicatif !
Merci à **Mourad** d'être l'élément moteur de ce groupe, pour toutes ces soirées barbecues à la coloc' et nos discussions passionnantes.
Merci à **Yassine** de m'avoir accueillie à Hambourg, merci pour ta joie de vivre et ton amitié à toute épreuve.
Merci à **Sarah** pour toutes nos discussions, nos remises en question, nos fous rires. Merci pour ta bienveillance et ta compréhension. Merci d'être une amie incroyable !
Enfin, une mention spéciale pour Meufland, merci les copines d'avoir toujours été là quand j'en avais besoin. Je vous remercie infiniment pour tous ces moments de partage : simples, drôles, joyeux ou tristes et toujours bienveillants.

À la team stats,
J'ai eu la chance de vous rencontrer et d'apprendre à vous connaître au cours de ce deuxième Master. On a formé une belle équipe : entre les après-midis à réviser les partiels chez GuiTo et les soirées pour décompresser, on a passé de bons moments ! Merci pour ces après-midis studieuses et ces fous rires !
Merci à **GuiTo** pour ta convivialité lilloise hors-pair mais aussi ta capacité d'écoute.
Merci à **Yohan** et **Jean** pour ces soirées mémorables.
Merci à **Daisy** pour ton amitié et ta gentillesse.

À toutes les personnes rencontrées à Montpellier,
Merci à **Morgane** d'être toujours là après notre expérience commune de stage dans l'équipe Dalle.
Merci à **Myriam** pour ton sourire et ton amitié.
Merci à **Marin** pour ta simplicité et notre expérience partagée de vacation d'enseignement.
Merci à **Zoé**, **Sarah** et **Gwendoline** pour votre soupçon de folie et tous ces moments de convivialité.

À la Souca,
Un grand merci de m'avoir offert cette bouffée d'air frais, mon escapade hebdomadaire hors du temps. **Célia**, merci pour toutes ces moments partagés à cheval, pour toutes nos discussions et merci d'être toujours là. **Lise**, merci de ne jamais m'avoir abandonnée, d'avoir toujours cru en moi et de m'avoir soutenue. Ta ténacité est un véritable exemple pour moi. **Daniel**, merci de m'avoir transmis ta vision de l'équitation et de la relation Homme-Cheval, merci de m'avoir appris à appliquer ma pratique du yoga dans mon sport favori. Je remercie aussi chaleureusement CriCri (**Christelle**), **Suzanne** et **Olivia** pour leur gentillesse, leur écoute et leur partage d'expérience.

À **Baptiste** et **Manon**,
Je sais que je peux toujours compter sur vous. Merci d'être toujours là après toutes ces années et de toujours répondre présent dans les moments difficiles. Votre passage à Montpellier m'a fait énormément plaisir !

À **Mathilde**,
Je te remercie infiniment d'être toujours présente. Ni la distance, ni les mois de silence n'auront eu raison de notre amitié. Depuis nos 2 ans, nous en avons vécu des aventures ensemble ! Merci pour tous ces moments inoubliables, ces crises de rire, ces voyages… Merci d'être là dans les moments difficiles et de rester fidèle à toi-même. Ta détermination m'impressionnera toujours ! J'espère que la prochaine fois que tu viendras me voir, tu ne te retrouveras pas coincée par la neige !

À **Aurélie**,
Qui aurait dit qu'on serait toujours aussi proches après toutes ces années ? Merci infiniment pour cette complicité magique à l'épreuve du temps et pour ton soutien (émotionnel) infaillible. Tu sais trouver les mots et me faire entendre raison, même si je peux être parfois bornée tu y arrives toujours. Merci pour ta franchise, même si la vérité n'est pas toujours facile à entendre. Merci pour tout !

À mes parents, **Pascale** et **Alain**,
Merci pour votre soutien moral mais aussi financier qui m'ont permis d'arriver jusqu'ici. Merci aussi pour toutes les valeurs que vous avez pu me transmettre et pour tous les moments ensemble.

À **Tanguy**,
Merci à toi mon petit frère chéri pour toutes nos discussions enrichissantes et nos grands débats sur la vie. Tu m'as beaucoup appris et tu as contribué à nourrir ma réflexion. Je suis fière de toi et j'espère que tu réussiras quoique tu décides de faire.

À **Goldie** et **Alika**,
Merci pour toutes ces balades au grand air, à la plage et dans la campagne vendéenne.

À **Timothée**,
D'abord, je te remercie pour toutes les discussions qu'on a pu avoir sur cette thèse, pour tes remarques pertinentes et ton sens critique. Tu as fortement contribué à éclaircir mes idées dans les périodes de doute. Merci pour ton écoute et pour ton soutien dans les moments difficiles. Enfin, je te remercie d'être à mes côtés, merci pour ton amour, ta franchise et ton honnêteté.

« Ce n'est pas tant l'intervention de nos amis qui nous aide, mais le fait de savoir que nous pourrons toujours compter sur eux. »

Epicure

Valorisation Scientifique

Articles publiés

Gentreau M, Raymond M, Chuy V, Samieri C, Féart C, Berticat C*, Artero S*. High glycemic load is associated with cognitive decline in *Apolipoprotein E ε4* allele carriers. *Nutrients*. 2020; 12(12):3619.

*co-dernières auteures

Gentreau M, Chuy V, Féart C, Samieri C, Ritchie K, Raymond M, Berticat C*, Artero S*. Refined carbohydrate-rich diet is associated with long-term risk of dementia and Alzheimer's disease in apolipoprotein E ε4 carriers. *Alzheimer's & Dementia*. 2020; 16(7):1043-1053.

*co-dernières auteures

Articles soumis

Gentreau M, Raymond M, Samieri C, Chuy V, Féart C, Lambert JC, Berticat C*, Artero S*. Dietary glycemic load and plasma amyloid-β biomarkers of Alzheimer's disease.

*co-dernières auteures

Gentreau M, Reynes C, Sabatier R, Maller JJ, Meslin C, Raymond M, Berticat C*, Artero S*. Glucometabolic changes are associated with structural grey matter alterations in prodromal dementia.

*co-dernières auteures

Autres productions scientifiques

Gentreau M, Maller JJ, Meslin C, Cyprien F, Ritchie K, Artero S. Reduced hippocampal volume is associated with an increased risk of dementia and cognitive decline in normal aging: a 15-year follow-up study. **En préparation**

Chuy V, Gentreau M, Artero S, Berticat C, Rigalleau V, Pérès K, Helmer C, Samieri C, Féart C. Simple carbohydrate intake and higher risk for physical frailty over 15 years in community-dwelling older adults. *The Journals of Gerontology: Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*. 2021; glab243.

Cyprien F, Berr C, Maller JJ, Meslin C, Gentreau M, Mura T, Gabelle A, Courtet P, Ritchie K, Ancelin ML, Artero S. Late-life cynical hostility is associated with white matter alterations and the risk of Alzheimer's disease. *Psychological Medicine*. 2021; 1-10.

Communications scientifiques

Gentreau M, Raymond M, Samieri C, Chuy V, Féart C, Lambert JC, Berticat C, Artero S. Charge glycémique et β-amyloïde plasmatique. *Club ALzheimer de Montpellier (CALM)*, Montpellier ; novembre 2021. **Communication orale.**

Gentreau M, Raymon M, Féart C, Samieri, Chuy V, Berticat C, Artero S. Afternoon-snack glycemic load is associated with plasma amyloid-β peptides in APOE4 carriers at risk of dementia. *Alzheimer Association International Congress (AAIC)*, congrès virtuel ; juillet 2021. **Session poster**.

Gentreau M, Chuy V, Féart C, Samieri C, Raymond M, Berticat C, Artero S. Short-and long-term effects of glycemic load on cognition, dementia risk and plasma amyloid-β levels. Résumé publié dans *Alzheimer's & Dementia* 16(Suppl. 10):e042546. *Alzheimer Association International Congress (AAIC)*, congrès virtuel ; juillet 2020. **Session poster**.

Gentreau M, Maller JJ, Meslin C, Cyprien F, Ritchie K, Artero S. Is hippocampal volume an accurate and reliable early marker of dementia? *Club ALzheimer de Montpellier (CALM)*, Montpellier; novembre 2019. **Session poster**.

Gentreau M, Maller JJ, Meslin C, Cyprien F, Ritchie K, Artero S. Is hippocampal volume an accurate and reliable early marker of dementia? *Centre of Excellence for Neurodegenerative disorders (CoEN)*, Lille; novembre 2019. **Session poster**.

Gentreau M, Raymond M, Berticat C, Artero S. High glycemic-load snack is associated with a long-term risk of dementia and Alzheimer's disease in APOE4 carriers: a 12-year follow-up study. 13th *Congress of Federation of European Nutrition Societies (FENS)*, Dublin, Irlande; octobre 2019. **Session poster**.

Gentreau M, Raymond M, Berticat C, Artero S. Sugars consumption is associated with dementia risk in APOE4 carriers: a 12-year follow-up study. *Journée CBS2*, Montpellier ; mai 2019. **Communication orale**.

Co-auteure de communications scientifiques

Contribution à la méthodologie du calcul de la charge glycémique

Chuy V, Gentreau M, Artero S, Berticat C, Rigalleau V, Pérès K, Helmer C, Samieri C, Féart C. Consommation de glucides simples et augmentation du risque de fragilité physique sur 15 ans chez le sujet âgé vivant en communauté. Journée Annuelles de la Société Française de Gériatrie et Gérontologie (JASFGG), novembre 2021.

Chuy V, Gentreau M, Artero S, Berticat C, Rigalleau V, Pérès K, Helmer C, Samieri C, Féart C. Simple carbohydrate intake and higher risk for physical frailty over 15 years in community-dwelling older adults. Virtual Congress of International Conference on Frailty and Sarcopenia research (ICFSR), octobre 2021.

Chuy V, Gentreau M, Artero S, Berticat C, Helmer C, Samieri C, Féart C. Consommation glucidique et fragilité physique chez le sujet âgé. Journées Francophones de Nutrition, novembre 2020.

Chuy V, Gentreau M, Artero S, Berticat C, Helmer C, Samieri C, Féart C. Prospective association between carbohydrate intake and physical frailty among elderly community-dwellers: The Three-City Bordeaux study. Virtual Congress of European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), septembre 2020.

Enseignements

- Vacation d'enseignement : Travaux dirigés (22,5h) dans le cadre de l'unité d'enseignement Bases de la biochimie (HLBI202, responsable : Stephano Trapani) pour les étudiants de 1ère de Licence Sciences de le Vie.
- Participation aux travaux pratiques donnés par Isabelle Carrière sur l'application du modèle logistique avec SAS pour les étudiants en 2ème année de Master Mathématiques parcours Statistiques pour les Sciences de le Vie et de la Santé.
- Participation aux cours de Claire Berticat sur l'alimentation et l'adaptation locale pour les étudiants en 3ème année de Licence Écologie, Biologie des organismes

Autres activités

- Mentorat *Femmes & Sciences*, 2019
- Vulgarisation scientifique *PhD Pub – Ma thèse en 10 min* pour l'édition de la Semaine du Cerveau, mars 2019

Table des matières

Liste des abréviations xiii

Listes des tableaux xv

Listes des figures xvi

Liste des annexes xvii

INTRODUCTION 1

ÉTAT DES CONNAISSANCES 5

1. Diagnostic, pathologie et prévention de la maladie d'Alzheimer 7

1.1. Démence, maladie d'Alzheimer et déclin cognitif 7

1.1.1. Définition et diagnostic de la démence 7

1.1.2. Neuropathologie de la maladie d'Alzheimer 8

1.1.3. Le déclin cognitif précède la survenue de démence 12

1.2. Biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer 14

1.2.1. Modèle de la dynamique des biomarqueurs 14

1.2.2. Les biomarqueurs plasmatiques et cérébraux 15

1.3. Facteurs de risque ou de protection de la cognition 19

1.3.1. Le principal facteur génétique : l'allèle ε4 du gène *apolipoprotéine e* 19

1.3.2. Facteurs socio-démographiques 23

1.3.3. Facteurs liés à l'état de santé 24

1.3.4. Facteurs associés au mode de vie 25

2. Rôle physiologique des glucides dans le cerveau 28

2.1. Définitions des glucides, simples, complexes et raffinés 28

2.1.1. Glucides simples et complexes 28

2.1.2. Les glucides raffinés 29

2.2. Digestion des glucides et écologie des repas à l'échelle de l'organisme 31

2.2.1. Digestion des glucides en monosaccharides 31

2.2.2. L'effet matrice, approche holistique de l'alimentation 32

2.2.3. Utilisation des glucides dans le métabolisme cellulaire 35

2.3. Homéostasie du glucose et effet de l'insuline sur la cognition 38

2.3.1. La régulation de la glycémie au niveau central et périphérique 38

2.3.2. La charge glycémique : un estimateur de l'insulinémie post-prandiale 39

2.3.3. L'effet de l'insuline sur la cognition 41

3. Implication des glucides raffinés dans la maladie d'Alzheimer 43
3.1. L'insulinorésistance : un médiateur potentiel dans la relation entre la consommation de glucides raffinés et la maladie d'Alzheimer 43
3.1.1. La consommation excessive de glucides raffinés favorise l'insulinorésistance 43
3.1.2. L'insulinorésistance induit un environnement défavorable au métabolisme cérébral 44
3.1.3. Cet environnement hostile favorise le développement de la maladie d'Alzheimer 46
3.2. Associations entre les glucides raffinés et la démence, la maladie d'Alzheimer et les troubles cognitifs 49
3.2.1. Apport des études expérimentales chez les rongeurs 49
3.2.2. Études observationnelles : le risque de MA et de troubles cognitifs 53
3.2.3. Études observationnelles et expérimentales : les biomarqueurs de la MA 57
3.3. Facteur d'interaction potentiel : le statut APOE4 59
3.3.1. Des interactions statistiques entre le statut APOE4, l'alimentation et le métabolisme du glucose dans la relation avec la maladie d'Alzheimer 59
3.3.2. ApoE4 interagit avec l'insuline et le métabolisme du glucose 60
3.3.3. Ces interactions sont des facteurs aggravant de la maladie d'Alzheimer 61

OBJECTIFS DE LA THÈSE 63

MATERIEL ET MÉTHODES 65

1. La cohorte Trois-Cités 67
1.1. Contexte et objectifs de l'étude 67
1.2. Inclusion 67
1.3. Suivi 68

2. Données nutritionnelles 68
2.1. Questionnaire de fréquence de consommation alimentaire 68
2.2. Questionnaire de rappel des dernières 24h 69
2.3. Estimation de la charge glycémique 69
2.4. Estimation de l'apport énergétique 71
2.5. Corrélation de la CG et de l'apport énergétique avec le rappel de 24h 71
2.6. Score d'adhésion au régime méditerranéen 72

3. Données biologiques : estimation de l'indice Triglycérides-Glucose 73

4. Evaluation des performances cognitives 73
4.1. Mini Mental State Examination (MMSE) 74
4.2. Benton Visual Test Retention (BVRT) 74
4.3. Trail Making Test (TMT) 74
4.4. Isaacs Set Test (IST) 74
4.5. Le rappel des 5 mots de Dubois 74
4.6. Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT) 75

5. Identification des sujets *Mild Cognitive Impairment* 75

6. Diagnostic de démence 75

7. Quantification des peptides β-amyloïdes dans le plasma 76

8. Données d'imagerie structurale 76

8.1. Estimation du volume intracrânien avec SPM5 76
8.2. Volumes régionaux selon l'atlas de Desikan-Killiany 77

9. Covariables 78

9.1. Variables socio-démographiques 78
9.2. Le statut APOE4 78
9.3. Variables liées à l'état de santé 78
9.4. Variables liées au mode de vie 79

10. Analyses statistiques 79

10.1. Analyses descriptives 79
10.2. Traitement des données manquantes 80
10.3. Modélisation de l'association entre la charge glycémique et le risque de démence incidente 81
10.4. Modélisation de l'association entre la charge glycémique et le déclin cognitif 82
10.5. Modélisation de l'association entre la charge glycémique et les biomarqueurs de la MA 83
10.6. Sélection des volumes cérébraux avec *Random Forest* 84

RÉSULTATS 85

1. Association entre une alimentation riche en glucides raffinés et la survenue de la maladie d'Alzheimer et de déclin cognitif 87

1.1. Contexte scientifique et objectifs 87
1.2. Article : *Refined carbohydrate-rich diet is associated with long-term risk of dementia and Alzheimer's disease in apolipoprotein E ε4 allele carriers* 87
1.3. Article : *High glycemic load is associated with cognitive decline in apolipoprotein e ε4 allele carriers* 111
1.4. Discussion 135

2. Association entre une alimentation riche en glucides raffinés et les biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer 137

2.1. Consommation de glucides raffinés et peptides β-amyloïdes plasmatiques 137
2.1.1. Contexte scientifique et objectifs 137
2.1.2. Article : *Dietary glycemic load and plasma amyloid-β biomarkers of Alzheimer's disease* 137
2.1.3. Discussion 157
2.2. Consommation de glucides raffinés et neuroimagerie structurale 159

2.2.1. Contexte scientifique et objectifs 159
2.2.2. Article : *Glucometabolic changes are associated with structural grey matter alterations in prodromal dementia* 159
2.2.3. Discussion 185

DISCUSSION GÉNÉRALE ET PERSPECTIVES 187

1. Synthèse et discussion....189

1.1. Synthèse des principaux résultats 189
1.2. Interprétation et discussion des résultats 189
1.3. Nutrition et alimentation liées aux glucides raffinés 192

2. Considérations méthodologiques : limites des analyses....194

2.1. Validité des données nutritionnelles 194
2.2. Biais protopathique 195
2.3. Puissance statistique 196
2.4. Variables non mesurées 196

3. Perspectives de recherche....196

3.1. Exposition en perspective « vie-entière »....196
3.2. Vers une nutrition personnalisée 197
3.3. Expression différentielle des gènes au travers de l'alimentation 198

CONCLUSION....201

BIBLIOGRAPHIE 203

ANNEXES....225

Liste des abréviations

3C : Trois-Cités

Aβ : β-amyloïde

ADN : Acide désoxyribonucléique

AgRP : *Agouti-Related Peptide*

AMP_c : Adénosine monophosphate cyclique

ATP : Adénosine triphosphate

ARN : Acide ribonucléique

AICD : *APP Intracellular Domain*

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

AGEs : *Advanced Glycation End products*

AGMI : Acide gras monoinsaturé

AGPI : Acide gras polyinsaturé

AGS : Acide gras saturé

APOE4 : allèle ε4 du gène *apolipoprotéine e*

APP : *Amyloid Precursor Protein*

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

BOLD : *Blood Oxygen Level Dependant*

BVRT : *Benton Visual Retention Test*

CAIDE : *The Cardiovascular Risk Factors, Aging, and Dementia study*

CART : *Cocaine- and amphetamine-regulated transcript*

CES-D : *Center for Epidemiologic Studies - Depression*

CG : Charge Glycémique

CRP : *C-reactive protein*

DSM-IV : *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – IVth Edition*

EPIC : *European Prospective Study into Nutrition and Chronic disease*

ERO : Espèce Réactive de l'Oxygène

$FADH_2$: Flavine adénine dinucléotide

FCSRT : *Free and Cued Selective Reminding Test* (Test de Gröber et Buschke)

FDG: *Fluorodeoxyglucose*

FFQ : *Food Frequency Questionnaire*

FINGER : *Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability*

GABA : Acide γ-aminobutyrique

GIP : *Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide*

GLP-1 : *Glucagon-Like Peptide 1*

GLUT : *Glucose transporter*

GMP_c : Guanosine monophosphate cyclique

GSK3β : Glycogène synthase kinase 3β,

HbA_{1c} : Hémoglobine glyquée

HDL : *High Density Lipoprotein*

HOMA-IR : *Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance*

HR : *Hazard Ratio* (Rapport de risque)

HSB : Hypersignaux de la substance blanche

IDE : *Insulin-Degrading Enzyme*

IG : Index Glycémique

IL : Interleukine

IMC : Indice de Masse de Corporelle

IRM : Imagerie par Résonnance Magnétique

IRS-1/2 : *Insulin Receptor Substrate*-1/2

IST : *Isaacs Set Test*

LCR : Liquide céphalorachidien (CSF : *Cerebrospinal fluid*)

LDL : *Low Density Lipoprotein*

MA : Maladie d'Alzheimer

MAPK : *Mitogen-Activated Protein Kinase*

MAPT : *Multidomain Alzheimer Preventive Trial*

MCI : *Mild Cognitive Impairment* (Troubles cognitifs légers)

MeDi : *Mediterranean Diet* (Régime méditerranéen)

MMSE : *Mini Mental State Examination*

NADH : Nicotinamide adénine dinucléotide

NF-κB : *Nuclear Factor κB*

NINCDS-ADRDA : *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke - Alzheimer's Disease and Related Disorders Association*

NINDS-AIREN : *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke* - Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences

NMDA : acide N-méthyl-D-aspartique

NPY : Neuropeptide Y

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PET : *Positron Emission Tomography* (Tomographie par émission de positons)

PI3K : Phosphatidylinositol 3-Kinase

POMC : Proopiomelanocortine

PPAR-γ : *Peroxisomal Proliferator Activated Receptor γ*

PS1 : Préséniline 1

RR : Risque Relatif

SATSA : *Swedish Adoption Twin Study of Aging*

SNP : *single-nucleotide polymorphism*

TMT : *Trail Making Test*

TNF-α : *Tumor Necrosis Factor α*

VLDL : *Very Low Density Lipoprotein*

WHR : *Waist-to-Hip Ratio* (Rapport Tour de taille - Tour de hanche)

Listes des tableaux

Tableau 1. Études expérimentales chez les rongeurs caractérisant l'effet du sucre ou des glucides sur la neuropathologie de la Maladie d'Alzheimer.....51
Tableau 2. Études transversales explorant l'association entre la consommation de glucides raffinés et les troubles cognitifs 54
Tableau 3. Études longitudinales explorant l'association entre la consommation de glucides raffinés et le risque de démence, de MA et de déclin cognitif 56
Tableau 4. Études transversales ou expérimentales explorant l'association entre la consommation de glucides raffinés et les biomarqueurs de la MA 58
Tableau 5. Exemple de calcul de la charge glycémique selon différents items du FFQ. 70
Tableau 6. Exemple de calcul du rapport AGMI / AGS à partir des données de Ciqual 72
Tableau 7. Tests cognitifs aux différents suivis de l'étude 3C.....73
Tableau 8. Comparaison des caractéristiques des participants sans ou avec données manquantes ...80

Listes des figures

Figure 1. Plaques séniles et dégénérescences neurofibrillaires au niveau du cortex cérébral chez un patient atteint de la Maladie d'Alzheimer 8
Figure 2. Évolution spatio-temporelle des lésions cérébrales selon les stades de Thal et Braak. 9
Figure 3. Évolution des scores moyens du MMSE et du BVRT pendant les 9 années précédant la dernière visite (non MA) ou le diagnostic (MA) 12
Figure 4. Modèle révisé de la dynamique des biomarqueurs dans la pathologie de la maladie d'Alzheimer 15
Figure 5. Méta-analyse du rapport $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ et de la démence incidente. 17
Figure 6. Facteurs de risque et facteurs protecteurs de la démence tout au long de la vie 19
Figure 7. Activation de la voie de signalisation selon les isoformes ApoE amenant à la sécrétion d'Aβ 21
Figure 8. Prévalence des démences chez les hommes et chez les femmes 23
Figure 9. Pyramide du régime méditerranéen 26
Figure 10. Facteurs d'ajustement dans la relation entre la consommation de glucides raffinés et le risque de démence ou de déclin cognitif. 27
Figure 11. Exemples de glucides simples et complexes assimilables par l'Homme en projection de Haworth 28
Figure 12. Représentation schématique d'un grain de blé entier et raffiné 29
Figure 13. Consommation de saccharose par individu par an en Angleterre entre 1815 et 1970 30
Figure 14. De l'aliment non transformé à la biodisponibilité de ses nutriments 33
Figure 15. La glycolyse 36
Figure 16. Aire sous la courbe suite à la montée de la glycémie par le glucose ou par une pomme. 39
Figure 17. Influence de la CG sur la glycémie (bleu) et l'insulinémie (rouge) 40
Figure 18. Schéma hypothétique des conséquences d'une consommation excessive de glucides raffinés sur le développement de la Maladie d'Alzheimer 48
Figure 19. Schéma descriptif du recueil des données dans l'étude 3C 67
Figure 20. Charge glycémique ou apport énergétique total issus du FFQ en fonction de ceux issus du rappel des 24h 71
Figure 21. Atlas de Desikan-Killian 77

Liste des annexes

Annexe 1. Questionnaire de fréquence de consommation alimentaire 227
Annexe 2. Fréquence de consommation et CG moyenne pour chaque item du FFQ 235
Annexe 3. Tests cognitifs passés dans l'étude 3C 237
Annexe 4. Description des caractéristiques des participants selon le centre 249
Annexe 5. Association entre la charge glycémique de chaque repas et le risque de démence sur 12 ans de suivi, en excluant les déments au S4 (en plus des déments prévalents, S1 et S2). 250

INTRODUCTION

La maladie d'Alzheimer (MA) est une maladie neurodégénérative caractérisée par la présence de lésions cérébrales typiques (plaques séniles, dégénérescences neurofibrillaires), décrites pour la première fois pas Aloïs Alzheimer en 1911 (1). La MA s'exprime par une perte progressive de la mémoire et un déclin cognitif conduisant à des répercussions dans les activités de la vie quotidienne. Elle représente 60 à 70% des cas de démence (2,3), les autres formes étant principalement les démences vasculaires et mixtes. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), la démence toutes causes confondues touchait plus de 50 millions de personnes dans le monde, en 2015 et on estime que 10 millions de nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année (4). En France, le nombre de personnes atteintes de démence a été estimé à 1 200 000 en 2014 (5). Il n'existe pas de traitement curatif ce qui génère des coûts humains, sociaux et économiques évalués entre 41 et 45 milliards d'euros. Cette situation va s'aggraver dans les prochaines décennies par une augmentation rapide de la prévalence due au vieillissement de la population. La MA et les maladies apparentées constituent donc une priorité de santé publique et un défi sociétal majeur du XXIème siècle (6).

La MA est une maladie complexe qui peut être définie comme un continuum dans lequel le déclin cognitif apparaît tardivement au cours du processus physiopathologique. En effet, le processus neurodégénératif de la MA est initié 20 à 30 ans avant l'apparition des premiers symptômes cliniques (7), laissant ainsi la place à une large fenêtre d'intervention pour prévenir ou retarder l'apparition du déclin des fonctions cognitives. Ainsi, une part importante de la recherche sur la MA se focalise aujourd'hui sur l'identification de facteurs de risque ou de protection sur lesquels des politiques de prévention pourraient être appliquées pour réduire l'incidence de la pathologie

La MA est une maladie multifactorielle résultant d'une accumulation de facteurs de risque à la fois génétiques et environnementaux qui peuvent intervenir à différents âges de la vie. Parmi les facteurs de risque génétiques, être porteur de l'allèle ε4 du gène *apoe* (APOE4) augmente de 2 à 5 fois le risque de développer la MA, selon la population étudiée (8). Parmi les facteurs environnementaux, il est clairement établi que la sédentarité, le tabagisme (8), la consommation d'alcool à haute dose (9), le diabète (10), les antécédents de maladies cardiovasculaires (11), les lésions cérébrovasculaires (12), la dépression (8) mais aussi l'obésité, l'hypertension et l'hypercholestérolémie en milieu de vie (13) favorisent la survenue de MA s'ils ne sont pas compensés par des facteurs protecteurs comme par exemple, un niveau d'éducation élevé (14), une activité physique régulière (8), une alimentation

méditerranéenne (15) et un réseau social riche (16). En 2017, *The Lancet Commissions* indique que 35% des démences sont liées à des facteurs potentiellement modifiables (13). Parmi ces facteurs modifiables, l'alimentation joue un rôle crucial. En effet, l'alimentation a une action sur les fonctions cognitives tout au long de la vie (de la vie intra-utérine au vieillissement) et constitue une cible de prévention de choix dans le domaine du vieillissement cognitif, sur laquelle des politiques de prévention pourraient être appliquées. De nombreuses études d'observation et quelques études d'intervention ont été menées ces vingt dernières années sur les relations entre l'alimentation et le déclin cognitif. Ces études se sont focalisées sur le rôle des nutriments isolés incluant notamment les acides gras polyinsaturées (AGPI) ω3 ou les vitamines du groupe B6, B9, B12 et D mais aussi, sur le rôle d'une alimentation globale comme l'alimentation méditerranéenne qui regroupe l'ensemble de ces nutriments (17,18).

Après la Révolution Industrielle au XIXème siècle, et plus particulièrement après la 2ème Guerre mondiale, les habitudes alimentaires ont évolué rapidement dans le monde entier, passant d'une alimentation riche en glucides complexes et en fibres à une alimentation riche en glucides raffinés et plus pauvre en fruits, légumes et fibres (19). Les glucides raffinés sont des glucides transformés appauvris en fibres et micronutriments qui sont rapidement absorbés dans la circulation sanguine. Ils incluent les amidons raffinés et les glucides simples (ou sucres) comme le saccharose, le glucose, le fructose ou encore le sirop de glucose-fructose. Plus un glucide est raffiné, plus sa réponse glycémique et insulinique sera importante. En 200 ans, la consommation de glucides raffinés a drastiquement augmenté. Par exemple, en Angleterre, la consommation de saccharose est passée de 6,8 kg par personne et par an en 1815 à 54,5 kg en 1970 (20). Cependant, les effets d'une alimentation riche en glucides raffinées sur la santé n'ont reçu que peu d'attention. En effet, depuis plusieurs décennies, les recommandations nutritionnelles ciblent la réduction de la consommation de graisses saturées et de cholestérol pour prévenir le risque d'athérosclérose et de maladies cardiovasculaires (21). Ces recommandations ont entraîné une diminution de l'apport énergétique provenant des lipides totaux et saturés. En parallèle, elles ont entraîné une augmentation compensatoire de la consommation de glucides raffinés. Un article publié dans la revue *JAMA* en 2017 a révélé que la Fondation de la Recherche sur le Sucre (*Sugar Research Foundation*) avait financé des projets de recherche sur les maladies cardiovasculaires entre 1960 et 1970 qui désignaient les graisses et le cholestérol comme les causes alimentaires des maladies cardiovasculaires tout en minimisaient les preuves que la consommation de glucides raffinés était également un facteur de risque de ces pathologies (22). Ceci a alors semé le doute sur les dangers associés à la consommation de glucides raffinés, tout en faisant la promotion des graisses en tant que responsables alimentaires des maladies cardiovasculaires.

Aujourd'hui, un nombre croissant d'études cible les glucides raffinés comme un déterminant néfaste à la santé (23). Une consommation excessive de boissons sucrées est associée aux maladies cardiovasculaires (24) qui sont elles-mêmes associées à des risques de lésions vasculaires cérébrales (25). Une consommation de glucides raffinés supérieure aux recommandations (<10% de l'apport énergétique) est associée à une augmentation du risque de mortalité (26). Plus particulièrement, une alimentation riche en glucides raffinés est associée au risque de diabète de type 2 (27,28) et de syndrome métabolique (29), tous deux caractérisés par la résistance à l'insuline, également appelée insulinorésistance, qui se traduit par la non-réponse des organes à l'action de l'insuline (30). L'insuline est une hormone hypoglycémiante essentielle à la régulation de la concentration de glucose dans le sang (glycémie). Or, une consommation excessive et chronique de glucides raffinés, riche en glucose, induit une sécrétion d'insuline aigüe et répétée pouvant favoriser à terme le développement de l'insulinorésistance. Contrairement au glucose, le fructose ne stimule pas la sécrétion d'insuline. Sa consommation chronique sous forme raffinée conduit toutefois à l'insulinorésistance par d'autres mécanismes (lipogenèse et stéatose hépatique)(31). L'insuline favorise l'absorption du glucose par les cellules cibles et son stockage sous forme de glycogène ou de triglycérides. Elle est également essentielle dans l'apprentissage et la mémoire (32,33). Elle a donc une action bénéfique sur le fonctionnement cérébral. Cependant, lorsque le système est dérégulé, l'insuline ne peut plus exercer ses actions bénéfiques.

Une dérégulation du système de l'insuline a pu être constatée chez des patients atteints de MA (34) et l'insulinorésistance est un facteur de risque de cette pathologie (35–37). L'insulinorésistance induite par une alimentation riche en glucides raffinés pourrait contribuer silencieusement au développement de la MA des décennies avant les premiers symptômes cliniques de démence. Chez les rongeurs, des études suggèrent que la consommation d'eau sucrée aggrave la pathologie de la MA (38,39). Néanmoins, peu d'études épidémiologiques ont étudié l'implication directe d'une alimentation riche en glucides raffinés dans le développement de la MA et du déclin cognitif. Ce type de preuve est pourtant crucial pour informer le grand public et les instances de santé publique sur l'impact négatif d'une alimentation riche en glucides raffinés sur les fonctions cognitives au cours du vieillissement.

L'objectif général de la thèse est donc d'étudier l'impact d'une alimentation riche en glucides raffinés dans la maladie d'Alzheimer et le déclin cognitif en population générale par une approche épidémiologique.

PARTIE 1 :

ÉTAT DES CONNAISSANCES

1. Diagnostic, pathologie et prévention de la maladie d'Alzheimer

1.1. Démence, maladie d'Alzheimer et déclin cognitif

1.1.1. Définition et diagnostic de la démence

Selon l'OMS, la démence est un syndrome d'altération des fonctions cognitives touchant principalement la mémoire, le raisonnement, l'orientation, la compréhension, le calcul, la capacité d'apprentissage, le langage et le jugement. Elle est associée à des troubles comportementaux et des difficultés dans la réalisation des activités quotidiennes. La démence n'est pas une conséquence inéluctable du vieillissement. Elle est le résultat d'une accumulation de facteurs de risque à la fois génétiques et environnementaux ainsi que leurs interactions que nous détaillerons plus loin.

Dans le DSM-V (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – Vth Edition*), la démence est appelée trouble neurocognitif majeur (40). Les critères du DSM-V stipulent que la personne suspectée de démence doit présenter un déclin cognitif significatif par rapport à un niveau cognitif antérieur dans un domaine cognitif ou plus (apprentissage et mémoire, attention complexe, fonctions exécutives, langage, perception-motricité). Ces altérations cognitives doivent être suffisamment importantes pour interférer avec l'indépendance dans les activités de la vie quotidienne (au minimum un besoin d'aide dans les activité instrumentales complexes de la vie quotidienne). Dans ce travail de thèse, la version antérieure au DSM-V a été utilisée du fait de l'ancienneté de notre étude.

Une fois le diagnostic posé, le diagnostic étiologique est déterminé à l'aide des antécédents du patient, de ses données cliniques, de l'évaluation cognitive, des troubles psychocomportementaux et des activités instrumentales de la vie quotidienne (40). On distingue les démences primaires dégénératives et secondaires non dégénératives qui sont la conséquence d'autres pathologies.

La MA est la forme de démence dégénérative la plus répandue et représente 60 à 70 % des cas (2,3). Parmi les cas de MA, 1 à 5 % sont des formes familiales précoces (apparition avant 65 ans), provoquées par des mutations autosomales dominantes de gènes impliqués dans la biosynthèse du peptide β-amyloïde (Aβ) (41). Le diagnostic de la MA peut être affiné selon les critères du NINCDS-ADRDA (*National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke - Alzheimer's Disease and Related Disorders Association*) (42) par MA possible, probable ou certaine. La MA certaine ne peut être attribuée qu'après analyses histologiques *post-mortem*. Les autres démences dégénératives sont la démence à corps de Lewy, la démence de type Parkinson, la maladie de Huntington, la démence fronto-temporale et l'aphasie progressive primaire.

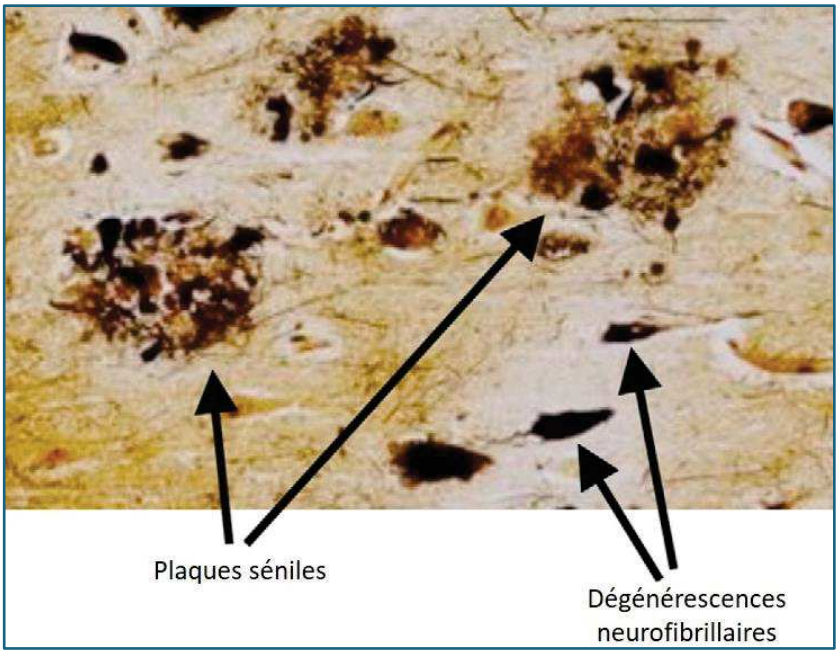
La démence vasculaire est la première cause de démence non dégénérative. Elle peut survenir à la suite d'un accident vasculaire cérébral (AVC) ou d'autres lésions cérébrales de type ischémique ou hémorragique (43). La démence vasculaire est diagnostiquée selon les critères NINDS-AIREN (*National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke* - Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences) (44). Les autres démences non dégénératives, moins fréquentes, peuvent être causées par une tumeur cérébrale ou encore le virus de l'immunodéficience humaine (45).

Il est parfois difficile de distinguer l'étiologie de type MA de la démence vasculaire car les patients présentent à la fois des lésions caractéristiques de la MA et des lésions vasculaires. Cette étiologie est appelée démence mixte (46).

1.1.2. Neuropathologie de la maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer est une maladie neurodégénérative caractérisée par des lésions cérébrales qui sont généralement constatées lors d'un examen *post-mortem* (47). Ces lésions cérébrales sont les plaques séniles et les dégénérescences neurofibrillaires (48) (Figure 1). Elles sont accompagnées d'une atrophie cérébrale.

Figure 1. Plaques séniles et dégénérescences neurofibrillaires au niveau du cortex cérébral chez un patient atteint de la Maladie d'Alzheimer

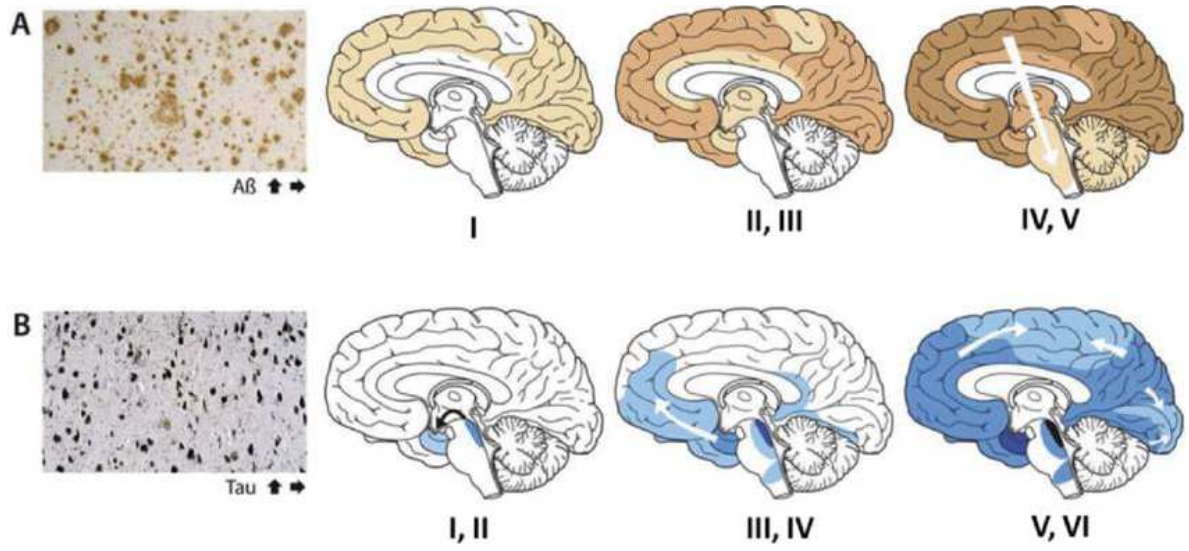


Tiré de Blennow et coll. 2006 (2).

Les plaques séniles résultent de l'agrégation de peptides β-amyloïdes

La propagation progressive des plaques séniles s'effectue du néocortex (Figure 2 ; stade de Thal I) à la région entorhinale et hippocampique (stade II et III) pour atteindre les structures sous-corticales, le tronc cérébral et enfin le cervelet (stade IV et V) (49). Les plaques séniles ou plaques amyloïdes sont principalement constituées de l'agrégation de peptides Aβ en quantité anormalement élevée dans le milieu extracellulaire du tissu cérébral. Ces peptides résultent de la dégradation anormale de la protéine transmembranaire APP (*Amyloid Precursor Protein*). La protéine APP (plusieurs isoformes dont APP695, 751 et 770) peut être clivée selon deux voies : la voie anti-amyloïdogénique et la voie amyloïdogénique (50). La voie anti-amyloïdogénique fait intervenir l'α-secrétase qui clive l'APP en un fragment extracellulaire sAPP-α et un fragment C-terminal intracellulaire α. Ce fragment α est ensuite clivé par la γ-secrétase en un fragment p3 extracellulaire et un fragment AICD (*APP Intracellular Domain*) intracellulaire. La voie amyloïdogénique fait intervenir la β-secrétase qui clive l'APP en un fragment extracellulaire sAPP-β et un fragment C-terminal intracellulaire β. Ensuite, le clivage du fragment β par la γ-secrétase engendre des peptides Aβ extracellulaires et des fragments AICD intracellulaires de tailles variables. L'isoforme long $A\beta_{42}$ est hydrophobe et s'agrège plus facilement que l'isoforme plus court $A\beta_{40}$ (51,52). Il en résulte la formation précoce de plaques composées principalement de peptides $A\beta_{42}$ et une formation tardive de plaques composées de peptides $A\beta_{40}$ (53).

Figure 2. Évolution spatio-temporelle des lésions cérébrales selon les stades de Thal et Braak.



Tiré de Jouanne et coll. 2017 (54).

***A** : Progression des plaques amyloïdes (stade de Thal) ; **B** Progression des lésions neurofibrillaires (stade de Braak).*

L'hypothèse de la cascade amyloïde suppose un déséquilibre entre la production et la clairance des peptides Aβ, entraînant une accumulation d'Aβ dans le cerveau. Les principales enzymes responsables de la dégradation de l'Aβ sont la néprilysine et l'IDE (*Insulin-degrarding enzyme*). La néprilysine est une endopeptidase dégradant les monomères et les oligomères d'Aβ (55). L'IDE est une thiol Zn-metalloendopeptidase de 110 kDa, localisée dans le cytosol, les peroxysomes et les endosomes mais aussi à la surface des cellules. L'IDE est essentielle pour dégrader et éliminer les effets neurotoxiques d'Aβ dans les neurones et la microglie[1]. L'IDE clive également d'autres petites protéines de diverses séquences ayant des similarités avec les peptides Aβ comme l'insuline (56) dont nous discuterons plus loin (partie 3.1.3, page 46).

Les dégénérescences neurofibrillaires sont causées par l'hyperphosphorylation de la protéine Tau

En général, les dégénérescences neurofibrillaires commencent au niveau de la région entorhinale (Figure 2 ; stades I et II de Braak), puis se poursuivent au niveau hippocampique (stades III et IV, seuil de manifestation de la démence) et au niveau de la région néocorticale (stades V et VI) (57). La progression des lésions neurofibrillaires dans le cortex correspond à la progression des symptômes (54). La dégénérescence neurofibrillaire correspond à une accumulation de faisceaux intra-neuronaux de protéines Tau anormalement phosphorylées (P-Tau), formant des filaments hélicoïdaux appariés qui s'agrègent à l'intérieur des neurones (52). La formation de ces enchevêtrements neurofibrillaires entraîne une perturbation de la fonction microtubulaire, une altération du transport axonal et des lésions synaptiques et neuronales (48).

Ces lésions favorisent la neurodégénérescence cellulaire et la mort neuronale

Ces deux évènements engendrent des dommages oxydatifs et inflammatoires favorisant l'altération progressive des neurones et des synapses. D'abord, la protéine P-Tau et l'agrégation d'Aβ perturbent la fonction mitochondriale diminuant la consommation d'O_2 et la production d'énergie. Ce dysfonctionnement mitochondrial induit la libération d'espèces réactives de l'oxygène (EROs), tels que l'anion superoxyde $O_2^{\cdot -}$. Ces EROs réagissent avec les glucides, les lipides, les protéines et l'ADN. Elles sont responsables de la peroxydation des lipides, de l'augmentation de la perméabilité au calcium, et de l'altération du transport du glucose (55). En parallèle, la microglie est activée pour éliminer en partie l'Aβ. Cependant, une activation chronique de la microglie libère des chimiokines et des cytokines pro-

[1] La microglie sont des cellules gliales spécialisées dans la défense immunitaire, ces cellules sont les macrophages du système nerveux central.

inflammatoires (55). Ensuite, l'accumulation d'Aβ perturbe l'activité synaptique. Étant donné que les patients MA semblent atteindre un niveau plateau d'Aβ avant l'apparition de la neurodégénérescence et des symptômes cognitifs (voir aussi plus loin Figure 4), les déficits induits par l'Aβ au niveau de la plasticité synaptique et le fonctionnement des circuits neuronaux pourraient se développer avant la mort neuronale des cellules (52). L'Aβ induit également la perte des épines dendritiques qui peut conduire à des neurones hyperexcitables et modifie également l'équilibre entre l'activité excitatrice et inhibitrice en influençant les interneurones inhibiteurs (52). De plus, l'Aβ déstabilise la barrière hématoencéphalique (BHE) et augmente sa perméabilité (50). En effet, les neurones sont supposés être la source primaire d'Aβ mais d'autres types cellulaires, comme les cellules de la BHE, peuvent être impliqués dans la production d'Aβ (50). Enfin, l'altération progressive des neurones et des synapses entraîne une neurodégénérescence cellulaire et la mort neuronale. Ces altérations au niveau cellulaire s'expriment au niveau anatomique par une atrophie cérébrale (48).

Les trois stades de la maladie d'Alzheimer

La MA peut être conceptualisée comme un continuum biologique et clinique couvrant les trois stades de la MA (47,48). Les changements dans les différentes composantes du continuum se produisent de manière séquentielle mais se chevauchent. Ces trois stades sont :

1) Le stade asymptomatique ou présymptomatique : au cours de cette longue période, les lésions cérébrales s'accumulent mais il n'y a aucun symptôme, aucun signe de déficits cognitifs.

2) Le stade prodromique : au cours de ce stade, des troubles cognitifs légers apparaissent, notamment une perte de mémoire épisodique, mais ils ne sont pas suffisamment graves pour affecter les activités instrumentales de la vie quotidienne et ne justifient pas un diagnostic de démence (58). La sévérité de ces troubles cognitifs varient de l'apparition précoce d'une perte de mémoire à des dysfonctionnements dans d'autres domaines cognitifs (47). Des biomarqueurs peuvent confirmer la présence de modifications pathologiques de la MA (Aβ, Tau, neurodégénérescence).

3) Le stade de démence : les troubles cognitifs sont suffisamment graves pour interférer avec le fonctionnement social et les activités instrumentales de la vie quotidienne. Ils touchent un ou plusieurs domaines cognitifs.

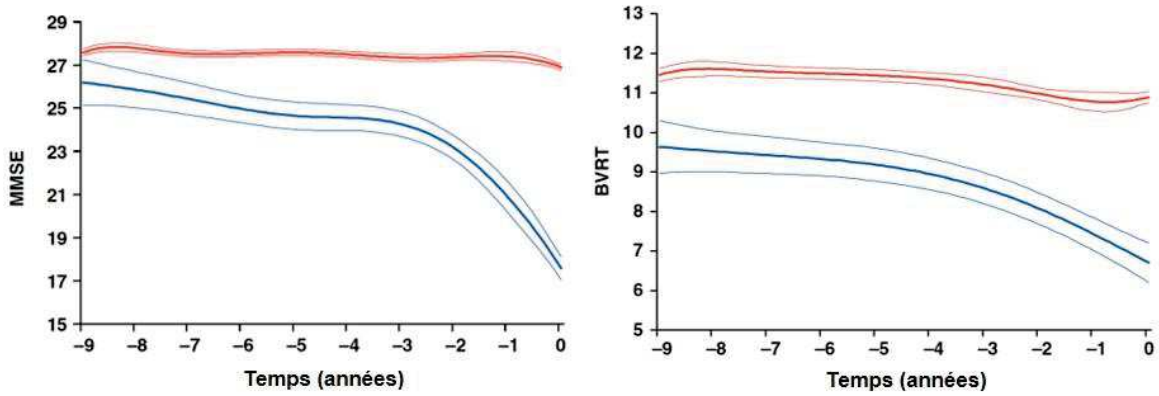
Étant donné que le processus neurodégénératif de la maladie débute 20 à 30 ans avant la manifestation des symptômes cliniques (7), il est essentiel d'identifier très tôt les premiers signes de la pathologie incluant le déclin cognitif afin d'avoir de meilleures chances de prévenir l'apparition du stade démentiel.

1.1.3. Le déclin cognitif précède la survenue de démence

Le déclin cognitif, un phénomène continu

Le déclin cognitif est défini par une diminution progressive des fonctions cognitives au cours du temps. Ces fonctions cognitives sont évaluées par des tests neuropsychologiques analysant différents domaines cognitifs. Le déclin de certaines fonctions cognitives fait partie intégrante du vieillissement normal, c'est un phénomène continu. Toutefois, un déclin cognitif conséquent peut être un signe avant-coureur de la démence. Dans l'étude Paquid, il a été montré que, 9 ans avant le diagnostic de MA, les patients avaient des performances cognitives plus faibles que les individus sans démence (59). De plus, pour certains tests cognitifs, une accélération du déclin cognitif a pu être observée 3 ans avant le diagnostic (Figure 3). En pratique, il est donc difficile de différencier le déclin cognitif pathologique du déclin cognitif lié à l'âge. La mémoire épisodique est souvent la première fonction touchée mais d'autres domaines cognitifs peuvent être également altérés comme les capacités visuospatiales, les fonctions exécutives et la fluence verbale (48).

Figure 3. Évolution des scores moyens du MMSE et du BVRT pendant les 9 années précédant la dernière visite (non MA) ou le diagnostic (MA)



Tiré et adapté de Amieva H et coll. 2005 (59). À gauche, évolution de la cognition globale par le MMSE. À droite évolution de la mémoire visuelle par le BVRT. En rouge, évolution des scores chez les non MA ; en bleu, évolution des scores chez les MA.

Le déclin cognitif peut être estimé de différentes façons selon les études et les données disponibles. Il est possible d'évaluer simplement les fonctions cognitives à un temps t_1 en ajustant sur les fonctions cognitives à t_0 ou encore de calculer la différence entre les scores cognitifs t_0 et t_1. Pour ces deux méthodes, il est possible de fixer une valeur seuil pour définir d'une part les individus sans déclin cognitif et d'autre part, les individus qui en présentent un. Enfin, l'évolution des fonctions cognitives pour plus de deux tests cognitifs au cours du temps peut être estimée en utilisant des

modèles linéaires à effets mixtes, permettant de prendre en compte les mesures répétées d'un même sujet et ainsi corriger l'effet d'apprentissage potentiel d'un suivi à l'autre.

Le concept de *Mild Cognitive Impairment*

Dans le but d'identifier plus tôt les sujets susceptibles de devenir déments, le concept de *Mild Cognitive Impairment* (MCI) a été proposé, il y a une vingtaine d'années (60). Le terme MCI définit des individus présentant une plainte cognitive, des troubles cognitifs légers, objectivés par des tests neuropsychologiques, mais un fonctionnement général préservé et l'absence d'impact significatif sur les activités instrumentales de la vie quotidienne (61). C'est un état intermédiaire entre un état cognitivement sain et l'état de démence. Cependant, c'est une définition hétérogène incluant à la fois les individus réellement au stade prodromique de la MA et les individus ayant des troubles cognitifs exacerbés au cours du vieillissement, des pathologies somatiques ou mentales impliquant les fonctions cognitives ou, une iatrogénie liée par exemple, à la consommation de médicaments à visés anticholinergique (62). Ces derniers sont des faux positifs et ne deviendront jamais déments. La prévalence de MCI chez les adultes de plus de 65 ans est compris entre 3% et 19% selon que les études soient menées en clinique ou en population générale. Certains individus restent stables mais jusqu'à 50% des personnes atteintes de MCI vont développer une démence dans les 5 ans (61). Pour différencier les individus dont les fonctions cognitives déclinent des individus MCI stables ou réversibles, certains biomarqueurs caractéristiques de la MA peuvent être utilisés (partie 0, page 14).

Les critères diagnostiques de MCI ont été révisés à de nombreuses reprises. L'un d'entre eux prenait en compte le caractère mnésique ou non des troubles cognitifs afin d'améliorer la caractérisation des patients MCI qui évoluent vers la MA (60). Mais ces nouveaux critères n'ont pas permis d'améliorer de manière substantielle le pouvoir prédictif du concept MCI.

Prévenir la survenue de démence à travers la prévention du déclin cognitif

La démence est une maladie multifactorielle dépendante des facteurs environnementaux et génétiques. Ces facteurs peuvent intervenir à différents moments de la vie. C'est pourquoi, un enjeu en santé publique est d'identifier les facteurs de risque de la démence dans une perspective « vie-entière » (63). De plus, les études sur l'incidence de la démence ne se suffisent pas à elles seules car la longue phase préclinique de la MA pose le problème de la fenêtre temporelle d'exposition. Les études épidémiologiques analytiques sur le déclin cognitif sont donc essentielles en complément des études sur l'incidence de la démence. Ainsi, elles permettent d'étudier l'effet d'un facteur en amont du stade démentiel et de mesurer l'effet de ce facteur dans différents domaines cognitifs.

1.2. Biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer

Actuellement, les besoins en matière de prévention, de traitement et de prise en charge de la démence sont loin d'être assurés. La démence est souvent sous-diagnostiquée et lorsqu'elle l'est, c'est en général à un stade relativement avancé. Après les échecs des grands essais cliniques sur le traitement de la MA, la recherche se focalise sur l'identification de biomarqueurs précoces. L'utilisation des biomarqueurs[2] permettrait de distinguer parmi les individus MCI, ceux qui deviendront réellement déments et ainsi, diagnostiquer la maladie avant l'apparition des symptômes cliniques (65). En identifiant précocement les individus MA pour les inclure plus tôt dans les essais cliniques, les traitements appliqués auraient plus de chances de ralentir ou traiter efficacement l'apparition des troubles cognitifs (64). L'identification de biomarqueurs fiables et efficaces est donc un enjeu majeur dans la MA et plus globalement dans la prévention du déclin cognitif lié à l'âge.

1.2.1. Modèle de la dynamique des biomarqueurs

Pour déterminer les différents stades de la MA à l'aide des biomarqueurs, il est nécessaire de bien comprendre l'ordre d'apparition des biomarqueurs au cours du temps. En particulier, l'utilisation des biomarqueurs dans les essais cliniques permettrait d'une part d'inclure les sujets à des stades précoces et d'autre part, de suivre la progression de la maladie et l'efficacité thérapeutique du traitement testé. Dans le cadre de ce travail, l'étude des biomarqueurs peut être utile pour évaluer si l'alimentation peut apporter des changements sur ces biomarqueurs.

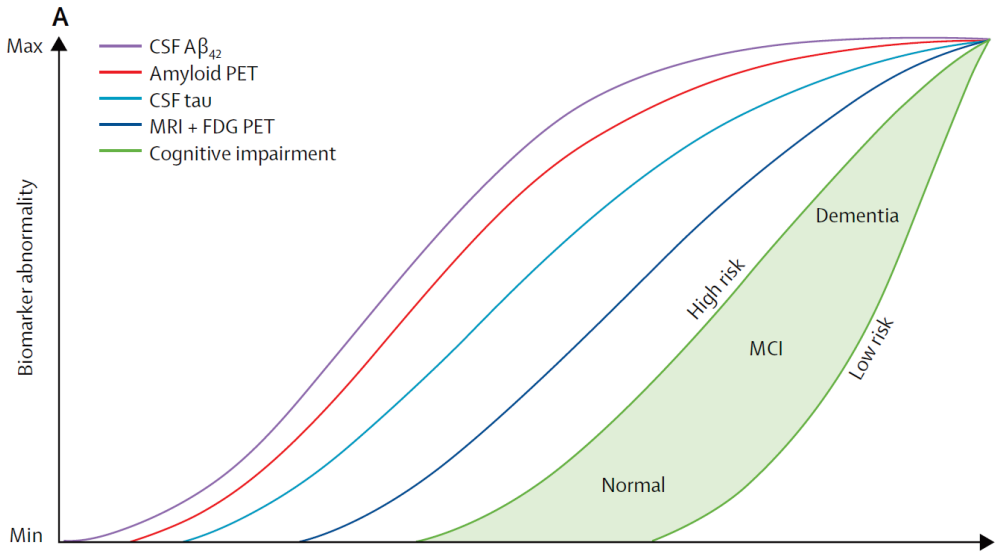
En 2010, Jack et coll. ont proposé un premier modèle sur l'ordre d'apparition des biomarqueurs en fonction des différents stades de la MA avec une cinétique sigmoïde (47). Dans ce modèle, les plaques amyloïdes deviennent anormales en premier, avant la neurodégénérescence et les symptômes cliniques, et atteignent un plateau au moment où les symptômes cliniques apparaissent. Les biomarqueurs des lésions neuronales, du dysfonctionnement et de la neurodégénérescence deviennent anormaux plus tard dans la maladie. Les symptômes cognitifs sont directement liés aux biomarqueurs de la neurodégénérescence plutôt qu'aux biomarqueurs des plaques amyloïdes.

En 2013, ce modèle a été confirmé par diverses études et affiné en intégrant deux biomarqueurs des plaques amyloïdes (concentration d'$A\beta_{42}$ dans le liquide céphalorachidien (LCR) et imagerie PET

[2] Un biomarqueur est une mesure objective d'un processus biologique ou pathogénique qui peut être utilisé pour évaluer le risque de maladie ou le pronostic, pour guider le diagnostic clinique ou pour suivre les interventions thérapeutiques (64).

amyloïde) et quatre biomarqueurs de la neurodégénérescence (concentration de Tau totale et P-Tau dans le LCR, hypométabolisme par imagerie PET-FDG, atrophie par IRM structurale)(66). L'ordre d'apparition des biomarqueurs a été décrit en fonction du temps : la concentration d'Aβ_{42} devient anormale en premier, suivie de l'imagerie PET amyloïde, la concentration de Tau totale et P-Tau et apparaissent l'hypométabolisme et l'atrophie cérébrale (Figure 4). Enfin, l'apparition des troubles cognitifs est décrite selon une sigmoïde plus ou moins précoce dans le temps de façon à prendre en compte la susceptibilité différente de chaque individu face aux changements physiopathologiques de la MA (14). L'apparition des troubles cognitifs des individus présentant un risque élevé est décrit sur la gauche et celle des individus présentant un risque faible est décrit sur la droite.

Figure 4. Modèle révisé de la dynamique des biomarqueurs dans la pathologie de la maladie d'Alzheimer



Tiré de Jack et coll. 2013 (66). La neurodégénérescence est estimé par IRM structurale (atrophie de l'hippocampe) et FDG PET. L'apparition des troubles cognitifs est illustrée par la zone coloriée en vert. Abréviations : Aß, amyloid-ß; CSF, Cerebrospinal Fluid; FDG, Fluorodeoxyglucose; MCI, Mild Cognitive Impairment; PET, Positron Emission Tomography.

1.2.2. Les biomarqueurs plasmatiques et cérébraux

Brièvement, les différents biomarqueurs utilisés à l'heure actuelle sont présentés et une importance particulière sera accordée aux biomarqueurs analysés pendant la thèse (Aβ plasmatique, IRM structurale).

Les peptides Aβ

❖ L'agrégation d'Aβ cérébrale

L'agrégation d'Aβ dans le cerveau ou plaque amyloïde peut être mesurée par imagerie PET en utilisant divers traceurs spécifiques de l'amyloïde : ^{11}C-PiB, florbetapir (AV-45), 91 flutemetamol (dérivé ^{18}F-PiB), florbetaben (AV-1) et AZD4684 (66). Cependant, des plaques amyloïdes peuvent être présentes chez 10 à 30% des personnes âgées en bonne santé (58) et 25% des individus cliniquement diagnostiqués à une stade moyen de la MA n'avaient pas de plaque amyloïde (48). De ce fait, la présence de plaques amyloïdes à elle seule, même en quantité importante, ne suffit pas à être un bon biomarqueur de la MA. De plus, le rapport coût/efficacité de l'utilisation de l'imagerie PET n'est actuellement pas satisfaisant.

❖ La concentration d'Aβ dans le LCR

Les peptides Aβ passent à travers la BHE et sont sécrétés dans le LCR. Les patients âgés atteints de MA ont une diminution d'environ 50% de la concentration en $A\beta_{42}$ dans le LCR comparés aux individus en bonne santé du même l'âge (64). Cette diminution refléterait un changement d'équilibre causé par l'agrégation d'$A\beta_{42}$ dans le parenchyme cérébral ou bien, une diminution de la production d'$A\beta_{42}$ (48). De plus, une concentration anormalement faible d'$A\beta_{42}$ dans le LCR et la présence de plaques amyloïdes mesurée par imagerie sont fortement corrélées (67,68). Enfin, les études épidémiologiques confirment qu'une faible concentration d'$A\beta_{42}$ dans le LCR est fortement associée au risque de MA mais aussi au risque de MCI (42,69). Cependant, la réalisation d'une ponction lombaire pour récupérer un échantillon de LCR reste une méthode invasive en pratique clinique quotidienne.

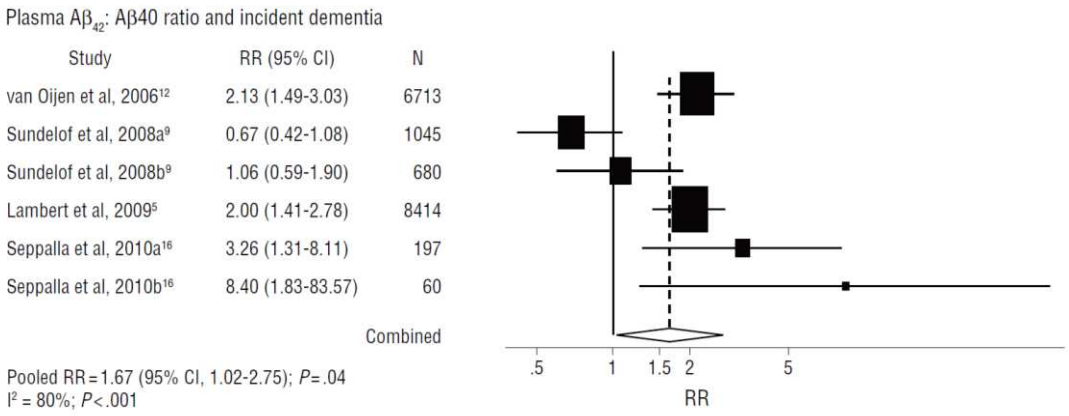
❖ La concentration d'Aβ dans le sang

Les peptides Aβ sont produits par différentes cellules de l'organisme au niveau central et périphérique permettant un état d'équilibre (70). Toutefois, des études suggèrent que les variations d'Aβ au niveau sanguin pourraient refléter uniquement l'agrégation d'Aβ dans le cerveau (71). Pour identifier les individus amyloïde-positifs, la stabilité dans le temps et la sensibilité des mesures d'Aβ dans le plasma ont été évaluées et suggèrent bien un mécanisme de transport sang-cerveau d'Aβ (72).

Dans l'étude des Trois Cités (3C), la concentration de peptide $A\beta_{40}$ à l'inclusion était significativement plus élevée chez les individus qui développaient une démence au cours du suivi et le rapport $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ était significativement plus faible. Un plus faible rapport $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ était associé à un risque plus élevé de MA et de démences vasculaires ou mixtes (73). Des résultats similaires ont été observés dans l'étude de Rotterdam. Ils ont également montré qu'une concentration d'$A\beta_{40}$ plus élevée était associée à risque de démence plus important (53). Les résultats d'une méta-analyse

confirment qu'un faible rapport $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ est associé à risque de MA et de démence plus élevé (74) (Figure 5). La concentration d'Aβ plasmatique pourrait être un marqueur à court terme du risque de démence car elle est associée au risque de conversion des patients MCI vers la MA avec une sensibilité de 85,7% et spécificité de 69,7% pour le rapport $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ (75). De plus, la conversion vers la MA est accompagnée d'une diminution du rapport $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ dans le plasma (76) et pourrait être un marqueur de la progression de la maladie (77). Récemment, l'utilisation de l'Aβ plasmatique a été validée cliniquement en utilisant un ensemble de données indépendantes en Australie et au Japon. Les chercheurs ont montré que l'Aβ plasmatique prédisait la présence de plaques amyloïde mesurée par imagerie PiB-PET avec une efficacité d'environ 90% (78).

Figure 5. Méta-analyse du rapport $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ et de la démence incidente.



Tiré de Koyama et coll. 2012 (74). Le graphique indique les risques relatifs (RR) et leur intervalle de confiance à 95% (CI) de la démence incidente pour le rapport $A\beta_{42}/A\beta_{40}$. I^2 indique le degré d'hétérogénéité et N le nombre de total de participants.

La protéine Tau

Dans le LCR, la concentration de Tau totale reflète l'intensité de la neurodégénérescence neuronale et axonale et plus globalement les dommages dans le cerveau (64). La concentration de P-Tau reflète l'état de phosphorylation de la protéine et la formation des enchevêtrements neurofibrillaires (64). Elle permet de différencier les patients MA des personnes âgées en bonne santé avec une sensibilité de 80% et une spécificité de 92% (69).

Les altérations cérébrales

❖ Les altérations structurales

L'IRM structurale apporte une mesure du volume du cerveau entier, des régions anatomiques spécifiques ou de l'épaisseur corticale (48). Une diminution du volume cérébral ou encore de l'épaisseur corticale est associée à un risque de démence plus élevée (79,80). Cependant, ces marqueurs sont également des marqueurs du vieillissement cérébral et ne sont pas suffisants pour identifier des individus à risque de démence. Certaines structures se sont révélées être plus discriminantes comme le volume de l'hippocampe qui prédit la conversion des patients MCI vers la MA avec une sensibilité de 73% et une spécificité de 64% dans une analyse regroupant 22 études (81). Dans cette même étude, une atrophie du lobe temporal médian (altéré précocément dans la démence) prédisait la conversion des patients MCI vers la MA avec une sensibilité de 64% et une spécificité de 65% sur 7 études. En revanche, l'effet du volume du cortex entorhinal n'a pas été estimé.

❖ Les altérations fonctionnelles

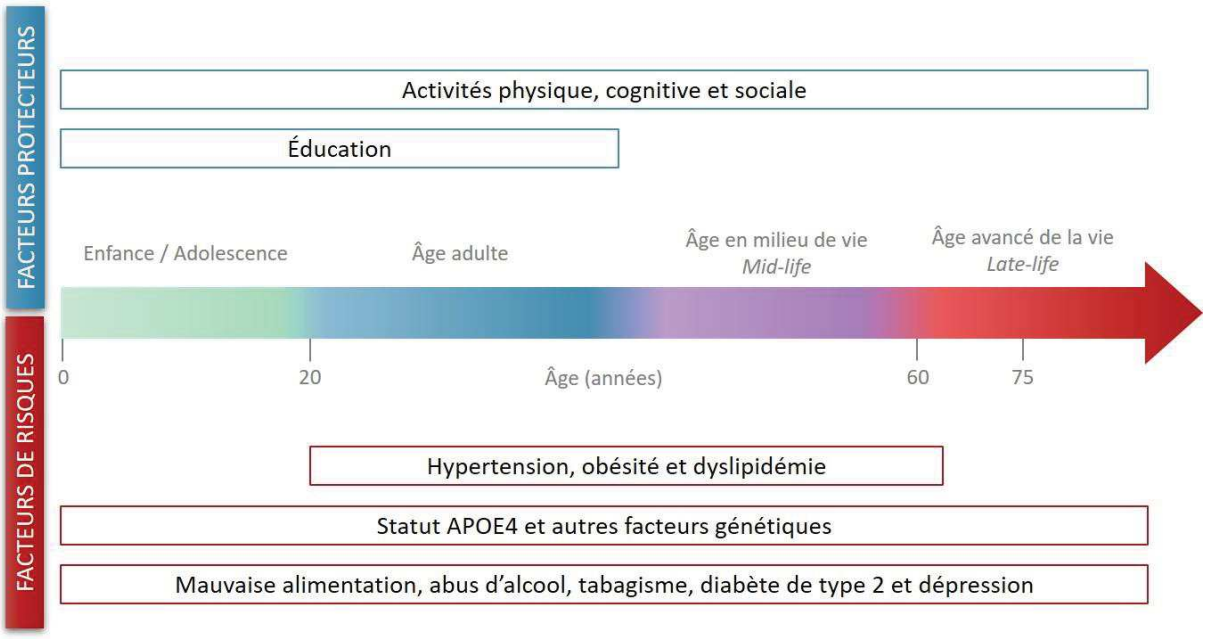
L'IRM fonctionnelle est basée sur l'effet BOLD (*Blood Oxygen Level Dependant*). Elle enregistre les variations de flux sanguin qui reflète la consommation d'oxygène par les neurones et permet de localiser les zones cérébrales actives. Elle peut être réalisée associée à une tâche cognitive ou à l'état de repos. L'utilisation de l'IRM fonctionnelle permet aussi d'étudier les réseaux fonctionnels (ex : le réseau du mode par défaut). Ainsi, les patients MA ont des changements de connectivité fonctionnelle impliquant le lobe temporal médian en comparaison des sujets cognitivement sains ou MCI (82).

Le dysfonctionnement synaptique peut être évalué par imagerie FDG-PET à l'aide du traceur ^{18}F-fluorodésoxyglucose (FDG). Le FDG est une molécule de glucose dont un des groupements hydroxyles est substitué par un fluor radioactif (^{18}F). Le FDG se comporte comme une molécule de glucose mais une fois entré dans les cellules, il est phosphorylé et s'accumule dans le cytoplasme. Ainsi, l'imagerie FDG-PET reflète l'absorption de glucose par les cellules et par extension l'activité synaptique. Chez les patients atteints de la MA, les études de FDG-PET montrent une diminution de l'absorption du glucose au niveau des cortex pariétal inférieur, frontal et temporo-latéral, dans le cingulaire postérieur et dans le précuneus (83). En tant que biomarqueur, la spécificité et le choix du seuil semblent très variables d'une étude à l'autre et son efficacité n'est toujours pas suffisante par rapport au coût considérable de l'utilisation de FDG-PET en routine (84).

1.3. Facteurs de risque ou de protection de la cognition

En parallèle des travaux de recherche portant sur l'identification des personnes à risque de démence, il est crucial d'agir en amont, sur la prévention primaire de la démence en diminuant les facteurs de risque. Agir sur les facteurs de risque permettrait de réduire l'incidence de démence (85). En effet, la démence est la résultante de l'accumulation de facteurs à la fois génétiques et environnementaux tout au long de la vie (Figure 6). Parmi les facteurs environnementaux, certains sont potentiellement modifiables et offrent donc des possibilités de prévention (85). Des données d'études observationnelles estiment qu'un tiers des cas de démence dans le monde sont attribuables à neuf facteurs de risque modifiables : un faible niveau d'éducation, la sédentarité, l'isolement social, le tabagisme, la dépression, le diabète de type 2, la perte d'audition, l'hypertension et l'obésité en milieu de vie (13). De nouvelles études épidémiologiques sont nécessaires aujourd'hui pour mettre en évidence de nouveaux facteurs de risque.

Figure 6. Facteurs de risque et facteurs protecteurs de la démence tout au long de la vie



Reproduit à partir de Kivipelto et coll. 2018 (85).

1.3.1. Le principal facteur génétique : l'allèle ε4 du gène *apolipoprotéine e*

Le gène *apolipoprotéine e*, ou *apoe*, est localisé sur le chromosome 19. Il est principalement exprimé dans le foie, les reins, les glandes surrénales, le tissu adipeux et le cerveau (86). Il existe trois allèles : ε2 (8% de la population générale), ε3 (77% de la population générale) et ε4 (15% de la population générale) dont la fréquence est autour de 40% chez les patients atteints de la MA (51,87).

La protéine ApoE est une glycoprotéine de 35 kDa (88), associée au cholestérol et aux phospholipides sous forme de particule de type lipoprotéine qui joue un rôle clé dans la distribution des lipides et l'homéostasie du cholestérol (89). En périphérie, ApoE transporte les VLDL (*Very Low Density Lipoprotein*) synthétisées par le foie et les chylomicrons synthétisés par l'intestin. Dans le cerveau, ApoE est principalement synthétisée et sécrétée par les astrocytes[3] et apporte le cholestérol et d'autres lipides essentiels aux neurones (51,90). L'absorption des lipoprotéines par les neurones se fait par des récepteurs aux LDL (*Low Density Lipoprotein*), HDL (*High Density Lipoprotein*) ou VLDL. Les trois isoformes (ApoE2, ApoE3 et ApoE4) diffèrent d'un seul acide aminé (51). Il en résulte qu'ApoE3 et ApoE4 se lient aux récepteurs LDL avec une affinité 50 fois supérieure à celle de l'ApoE2. Par conséquent, ApoE2 transporte les lipides moins efficacement et les porteurs de l'allèle ε2 sont plus à risque d'hyperlipoprotéinémie de type III (51). De plus, ApoE3 et ApoE2 se fixent préférentiellement aux HDL alors que ApoE4 se fixe plutôt aux VLDL et LDL. Les porteurs de l'allèle ε4 (APOE4) sont donc légèrement à risque de maladie cardiovasculaire.

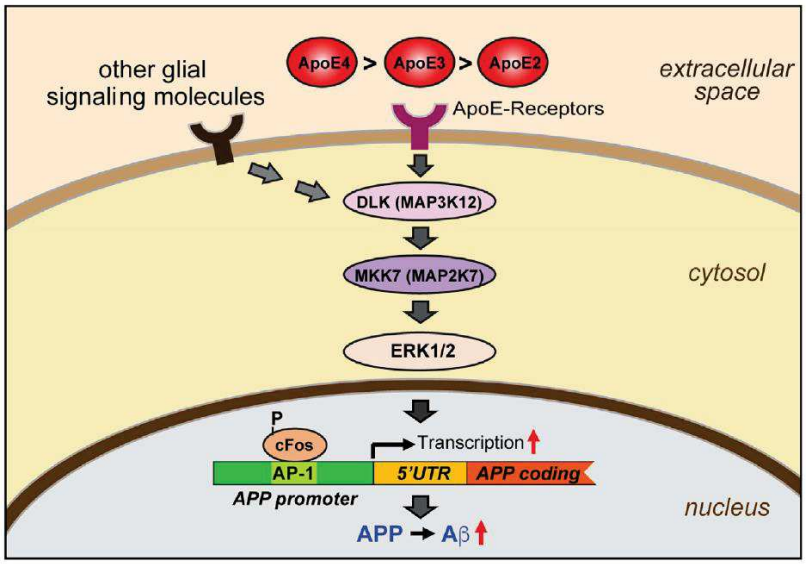
Le statut APOE4 est le principal facteur de risque génétique de la MA. Les individus porteurs d'APOE4 ont 2 à 5 fois plus de risque de développer la MA que les individus non-porteurs d'APOE4 (8). À l'inverse, être porteur de l'allèle ε2 est neuroprotecteur (91). De plus, le statut APOE4 accélère le déclin cognitif lié au vieillissement et à la MA (88,92). Indépendamment de son rôle sur le métabolisme des lipides, ApoE exerce de nombreuses fonctions impliquées dans la neuropathologie de la MA (93). Nous allons évoquer ces fonctions vis-à-vis du statut APOE4.

Augmentation de l'agrégation et diminution de la clairance d'Aβ

Les plaques amyloïdes chez les patients atteints de la MA sont plus abondantes chez les individus porteurs d'APOE4 que chez les non-porteurs d'APOE4 (94). De plus, des résultats similaires ont même été observés chez des sujets âgés cognitivement sains (95). ApoE stimule la production neuronale d'Aβ (ApoE4>ApoE3>ApoE2) via le récepteur ApoE et la cascade de signalisation MAPK (*Mitogen-Activated Protein Kinase*)(Figure 7). L'activation de cette voie stimule la transcription de *APP* via P-c-Fos, un facteur de transcription se fixant sur le site AP-1 du promoteur de *APP* (96). ApoE4 favorise l'agrégation d'Aβ en affectant l'activité de la γ-secrétase et en stabilisant les oligomères d'Aβ (89,96). ApoE4 diminue la clairance d'Aβ en limitant la dégradation d'Aβ par les lysosomes, la néprilysine et l'IDE (89,97,98).

[3] Les astrocytes sont des cellules gliales spécialisées qui sont abondantes dans le cerveau, où leur rôle principal consiste à soigner et à nourrir les neurones (90).

Figure 7. Activation de la voie de signalisation selon les isoformes ApoE amenant à la sécrétion d'Aβ



Tiré de Huang et coll. 2017 (96).

Hyperphosphorylation de Tau

Certaines études ont montré une association positive entre la quantité d'enchevêtrements neurofibrillaires et le statut APOE4 (99). Plusieurs hypothèses sont évoquées. Par exemple, ApoE4 semble avoir moins d'affinité pour la protéine Tau non phosphorylée ce qui a tendance à favoriser l'accumulation de P-Tau et la formation d'enchevêtrements neurofibrillaires (100). Il est également possible que ApoE4 agisse sur la phosphorylation de Tau de façon indirecte, par une voie de signalisation intracellulaire (101). Cependant, les mécanismes ne sont pas encore élucidés.

Altération de la plasticité synaptique

Chez les personnes atteintes de MA et les témoins âgés en bonne santé, la quantité d'ApoE4 est inversement corrélée à la densité des épines dendritiques dans l'hippocampe (102). Par ailleurs, le statut APOE4 pourrait également contribuer à un plus faible niveau de transmission synaptique au début du développement qui pourrait expliquer la survenue de troubles cognitifs plus tard dans la vie. En effet, une étude a montré que des souris transgènes d'un mois exprimant ApoE4 avaient une transmission synaptique réduite par rapport aux souris transgènes ApoE3 (103).

Dysfonctionnement cérébrovasculaire

Des études cliniques ont relevé un flux sanguin cérébral élevé chez les patients MCI porteurs d'APOE4, notamment au niveau du lobe temporal médian, du gyrus parahippocampique, du gyrus cingulaire et du gyrus lingual (104,105). Ce niveau de flux sanguin élevé pourrait être un mécanisme

compensatoire face aux effets délétères du statut APOE4 (ex : altération de l'activité neuronale, inflammation) (106). Par ailleurs, ApoE4 induit également un dysfonctionnement de la BHE. Une étude récente a mis en évidence que des individus porteurs d'APOE4 en bonne santé cognitive présentaient une rupture de la BHE au niveau de l'hippocampe et du gyrus parahippocampique. Cette rupture de la BHE était aggravée chez les individus MCI porteurs d'APOE4 (107).

Altération de la respiration mitochondriale

Chez les individus porteurs d'APOE4, des études cliniques ont constaté une diminution du métabolisme cérébral du glucose, des décennies avant l'apparition des caractéristiques cliniques de la MA (108,109). Comme le cerveau est fortement dépendant de l'activité mitochondriale pour produire de l'énergie à partir du glucose (110), ceci peut en partie s'expliquer par une altération de l'activité mitochondriale. Notamment, des études d'expression génétique ont révélé que l'expression de ApoE4 dans la MA, par rapport à ApoE3, est associée à une diminution de l'expression des complexes respiratoires mitochondriaux I, IV et V (111).

Signalisation de l'insuline

Dans une étude pilote, l'infusion d'insuline par voie intraveineuse facilitait les fonctions cognitives uniquement chez les patients MA non-porteurs d'APOE4 suggérant une altération de la voie de signalisation de l'insuline (112). Récemment, il a été montré qu'ApoE4 pouvait se fixer au récepteur de l'insuline avec une plus grande affinité qu'ApoE3 et ApoE2. En se fixant sur ce récepteur, ApoE4 diminue l'interaction entre le récepteur et l'insuline, altérant le voie de signalisation de l'insuline (113). La relation entre ApoE4 et la signalisation de l'insuline sera détaillée dans la partie 3.3.2 (page 60).

Neuroinflammation et stress oxydant

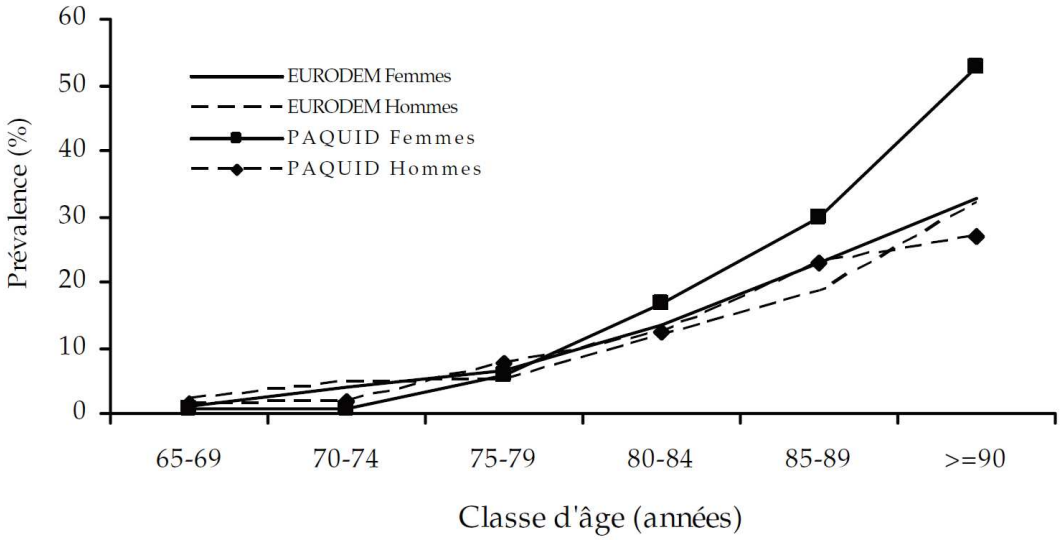
Les porteurs d'APOE4 semblent présenter une réponse inflammatoire plus importante que les non-porteurs d'APOE4, ce qui pourrait participer au développement de la MA (114). Ceci a également été observée chez des souris transgènes exprimant ApoE4. Ces souris, comparées aux souris exprimant ApoE3, développaient une réponse inflammatoire plus importante suite à l'exposition à des lipopolysaccharides (115,116). Par ailleurs, la protéine ApoE possède des propriétés antioxydantes génotypes dépendantes (ApoE2>ApoE3>ApoE4)(93). Chez des patients MA et les témoins appariés sur l'âge, les porteurs d'APOE4 présentaient des activités enzymatiques significativement plus faibles de la glutathion peroxydase et de la catalase, ainsi qu'un statut total d'antioxydants sériques plus faible que les non-porteurs d'APOE4 (117).

1.3.2. Facteurs socio-démographiques

L'âge est évidemment le plus grand facteur de risque de démence. Après 65 ans, l'incidence et la prévalence augmentent de façon exponentielle, elles doublent presque tous les 5 ans (85).

La prévalence de la démence est plus importante chez les femmes (Figure 8). Dans une méta-analyse récente, on compte 788 cas pour 10 000 personnes chez les femmes contre 561 cas pour 10 000 personnes chez les hommes (118). Deux méta-analyses ont également reporté un taux d'incidence plus élevé chez les femmes (119,120).

Figure 8. Prévalence des démences chez les hommes et chez les femmes



Tiré de l'expertise collective Inserm 2007 (3). Données de la méta-analyse Eurodem (121), données initiales et du suivi à 10 ans de la cohorte PAQUID (122,123).

Il est clairement établi qu'avoir un haut niveau d'éducation, un réseau social riche et des activités intellectuelles stimulantes sont des facteurs protecteurs (16,85). Ces facteurs font partie intégrante du concept de réserve cognitive (14). La réserve cognitive reflète le niveau de connexions neuronales qui permet de s'adapter en cas de lésions cérébrales, en compensant par d'autres réseaux neuronaux. Elle permet de partiellement expliquer la différence de susceptibilité des individus à la démence ou plus généralement au vieillissement cérébral. Une réserve cognitive élevée est également associée à des volumes cérébraux plus importants (124).

1.3.3. Facteurs liés à l'état de santé

Le diabète de type 2 et l'insulinorésistance

De nombreuses études ont montré un lien entre le diabète de type 2 et le risque de MA (8,10). De plus, il existe une association significative entre une insulinémie élevée ou de l'insulinorésistance et une augmentation du risque de MA (36,37). Par ailleurs, le risque de démence est encore plus élevé chez les individus diabétiques ou insulinorésistants porteurs d'APOE4 (36,125). Une des hypothèses associant le diabète et le risque de démence implique la micro et macro-angiopathie ainsi qu'un amincissement de la membrane basale des capillaires (126). Ces changements cérébrovasculaires pourraient être expliqués par l'exposition chronique à l'hyperglycémie et l'hyperinsulinémie qui vont favoriser le stress oxydant et la formation des AGEs (*Advanced Glycation End products*)(127). Le diabète pourrait provoquer des micro-infarctus, entraînant probablement une atrophie généralisée et des modifications de la substance blanche que l'on retrouve également associées dans le déclin cognitif et la démence (128).

Facteurs de risque en milieu de vie : obésité, hypertension et cholestérol

Une méta-analyse d'études prospectives a mis en évidence qu'un IMC faible (RR = 1,96 [1,32 ; 2,92]) une surcharge pondérale (RR= 1,35 [1,19 ; 1,54]) et une obésité (RR = 2,04 [1,59 ; 2,62]) en milieu de vie étaient associés à un risque accru de MA. En revanche, cette méta-analyse ne montrait pas d'association entre l'IMC et la MA chez les personnes âgées (129). Inversement, chez les personnes âgées, d'autres études suggèrent qu'un IMC plus élevé est associé à une réduction du risque de MA (10). De la même façon, le lien entre l'hypertension artérielle ou l'hypercholestérolémie et le risque de MA semble dépendre de l'âge des sujets. L'hypertension diagnostiquée en milieu de vie est associée à un risque de MA élevé alors que l'hypertension diagnostiquée chez les sujets âgés est protectrice (8). Concernant l'hypercholestérolémie, une méta-analyse de huit études prospectives conclut qu'une concentration élevée de cholestérol (>6,5 mmol/L) en milieu de vie est associée à un risque plus élevé de MA, mais aucune association n'a été trouvée en mesurant le cholestérol total chez les sujets âgés (130).

Maladies cardiovasculaires et AVC

Les maladies cardiovasculaires et l'AVC sont associés à un risque de démence et de MA. Dans l'étude CAIDE (*The Cardiovascular Risk Factors, Aging, and Dementia study*), les maladies cardiovasculaires sont associées à un risque important de démence et de MA, en particulier

l'insuffisance cardiaque et la fibrillation auriculaire (131). Dans une récente méta-analyse, les maladies cardiovasculaires sont associées au risque de troubles cognitifs et au risque de démence vasculaire (11). De même, dans l'étude 3C, l'athérosclérose carotidienne est associée au risque de démences vasculaires (132). Enfin, le risque relatif (RR) de MA suite à un AVC est de 1,6 dans une étude de cohorte américaine (133).

La dépression

La plupart des revues systématiques ont conclu que la dépression, en milieu de vie mais aussi à un âge avancé, est associée à un risque plus important de la MA (8). Cependant, il n'est pas clairement établi si la dépression chez les sujets âgés est un facteur de risque de la MA ou seulement un symptôme précoce de la maladie (134).

1.3.4. Facteurs associés au mode de vie

Le tabagisme et la consommation d'alcool

Il est clairement établi que le tabagisme augmente le risque de démence (8) et il semblerait que le sevrage tabagique diminue le risque de MA en le ramenant à celui d'un individu non-fumeur (135). Le tabagisme est associé à environ 14% des cas de MA (85). À l'inverse, la majorité des revues systématiques suggèrent qu'une consommation d'alcool modérée pourrait réduire le risque de MA (8). Mais ces résultats pourraient être associés à un mode de vie protecteur (alimentation saine, vie sociale, …). En revanche, une consommation d'alcool à haute dose est associée à une augmentation du risque de MA (9).

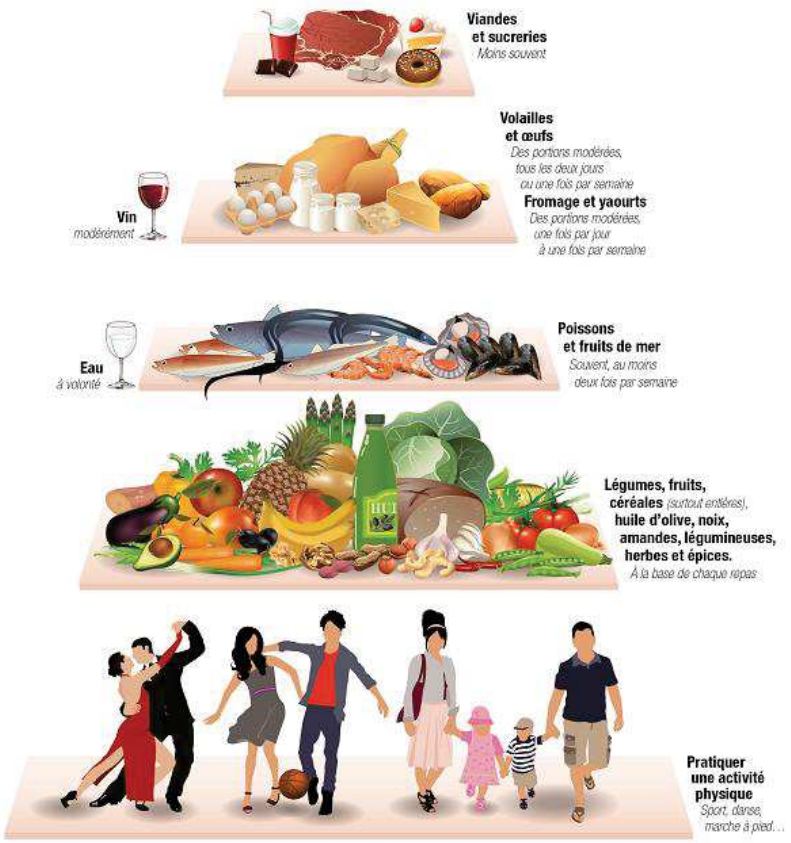
Activité physique tout au long de la vie

La majorité des études ont souligné un lien entre la pratique d'une activité physique régulière et la diminution du risque de MA (8). La pratique d'une activité régulière semble bénéfique à l'âge adulte comme à un âge avancé (136). Par ailleurs, la plupart des études ont comparé des niveaux d'activité physique à partir d'auto-questionnaire mais peu d'études ont pu mesurer la fréquence, la durée, l'intensité et le type d'activité physique qui seraient les plus bénéfiques. Dans une étude transversale utilisant un actimètre, l'intensité mais pas la durée de l'activité physique était associée à de meilleures performances cognitives chez les adultes âgés (137).

Le régime méditerranéen

Le régime méditerranéen (MeDi) (Figure 9) implique une consommation élevée de fruits, de légumes, de céréales, et d'huiles végétales (en particulier l'huile d'olive), une consommation modérée de fruits de mer, de poissons (en particulier les poissons gras), une consommation faible d'œufs et de volaille et une consommation très faible de viande rouge et de sucres (138). Une consommation élevée de fruits et légumes apporte notamment des micronutriments aux propriétés antioxydantes comme les vitamines E et C, la β-carotène et les polyphénols qui ont été associés à une diminution du risque de MA (139). La consommation de poissons gras est une source de vitamine D et d'acides gras polyinsaturés (AGPI) ω3. Ces nutriments possèdent des effets neuroprotecteurs, anti-inflammatoires et antioxydants (140,141). Une méta-analyse de dix essais randomisés a conclu que les AGPI ω3 pouvaient avoir un effet protecteur sur certaines fonctions cognitives chez les patients atteints de troubles cognitifs, mais aucun effet n'a été observé chez les personnes en bonne santé ou chez les personnes atteintes de la MA (8,17).

Figure 9. Pyramide du régime méditerranéen

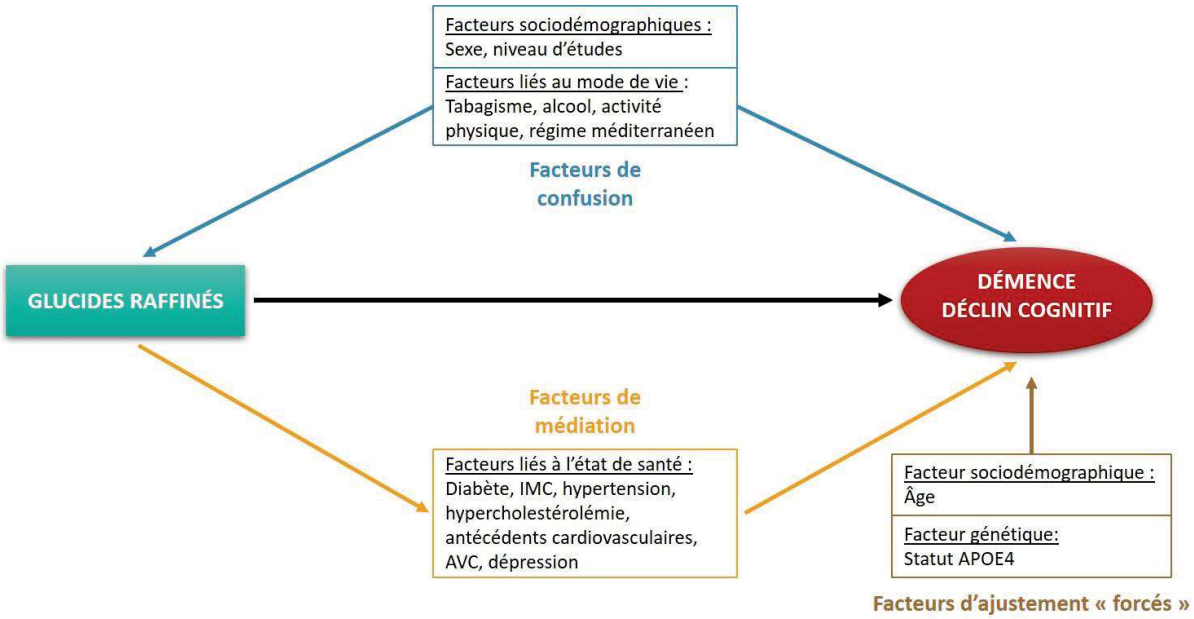


Tiré de LaNutrition.fr (142).

Dans l'étude 3C, une moins bonne adhérence au MeDi est associée à un déclin cognitif dans les 5 ans mais aucune association n'a été reportée concernant le risque de démence ou de MA (143). Pourtant, dans la plupart des étude de cohorte, une plus grande adhésion au MeDi était associée à une diminution du risque de MA (18). Toutefois, le nombre limité d'études disponibles ne permet pas de conclure à l'effet de ce régime alimentaire. À noter qu'en plus de l'alimentation, le MeDi correspond finalement plutôt à un mode de vie associé à une vie sociale riche et une activité physique régulière qui sont également des facteurs de protection de la MA.

Outre le fait que ces facteurs influent sur le risque de démence, ils peuvent être des facteurs de confusion ou des facteurs médiateurs dans la relation entre la consommation de glucides raffinés et la démence et le déclin cognitif que nous étudions dans cette thèse. En effet, le sexe, le niveau d'étude, le tabagisme, la consommation d'alcool, l'activité physique et le MeDi sont de potentiels facteurs de confusion car ils sont à la fois liés à la consommation de glucides raffinés et au risque de démence et de déclin cognitif, sans se trouver sur le chemin causal de leur relation (Figure 10). Par ailleurs, le diabète de type 2, l'IMC, l'hypertension, les antécédents cardiovasculaires ou d'AVC et la dépression sont de potentiels facteurs médiateurs car ces facteurs se trouvent sur le chemin causal entre la consommation de glucides raffinés (25,27,144–148) et le risque de démence et de déclin cognitif.

Figure 10. Facteurs d'ajustement dans la relation entre la consommation de glucides raffinés et le risque de démence ou de déclin cognitif.



2. Rôle physiologique des glucides dans le cerveau

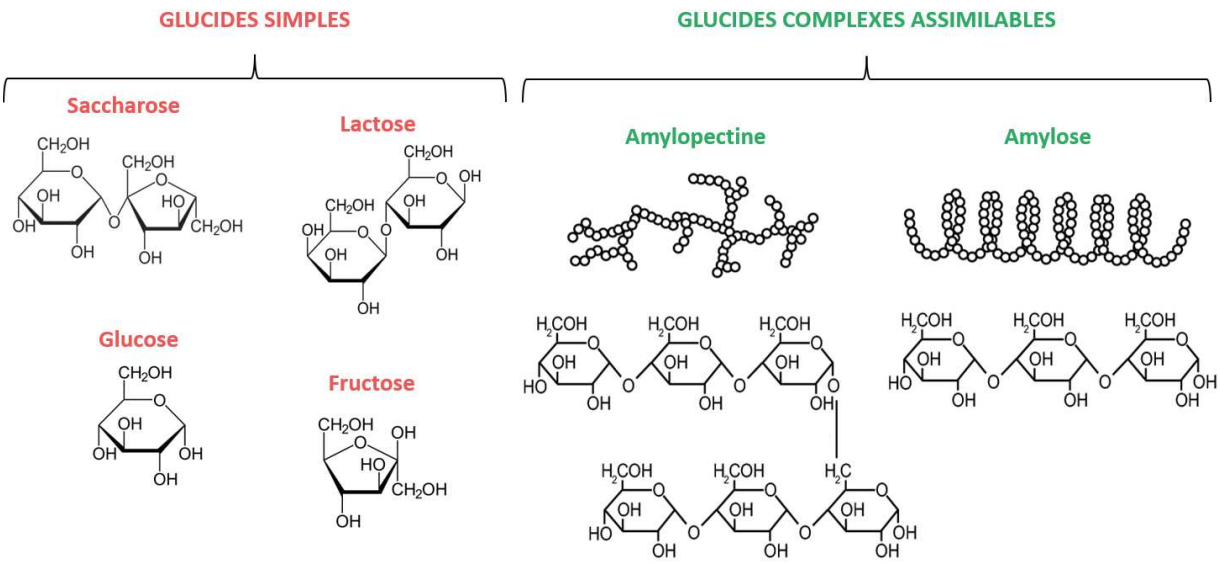
2.1. Définitions des glucides, simples, complexes et raffinés

Les glucides constituent un des trois macronutriments essentiels à l'équilibre alimentaire, les autres étant les protéines et les lipides. Ce sont des composés organiques comportant au moins trois atomes de carbones et portant une fonction carbonyle (aldéhyde, CHO ou cétone, CO) et au moins deux fonctions alcool (OH). Ils peuvent être linéaires (moins de 4 atomes de carbones) ou cycliques et vérifient la formule brute $C_n(H_2O)_n$.

2.1.1. Glucides simples et complexes

Parmi les glucides, on distingue les glucides « simples » et les glucides « complexes ». Les glucides simples sont des mono- ou des disaccharides comme le glucose, le fructose, le saccharose ou encore le lactose (Figure 11). On retrouve ces glucides simples dans les fruits, les légumes, le lait, le miel (149). Ils sont communément appelés « sucres ». Les glucides complexes sont des polysaccharides. D'un côté, on distingue les polysaccharides à base d'amidon (amylopectine et amylose ; Figure 11), qui sont digestibles par l'Homme et que l'on trouve principalement dans les pommes de terre, tous les aliments à base de céréales et les légumineuses. De l'autre, on distingue les polysaccharides sans amidon qui ne sont pas digestibles par l'Homme mais par le microbiote intestinal : ce sont ce qu'on appelle communément les fibres alimentaires. Ce sont des composantes de la paroi cellulosique des végétaux comme la cellulose ou la pectine, par exemple.

Figure 11. Exemples de glucides simples et complexes assimilables par l'Homme en projection de Haworth



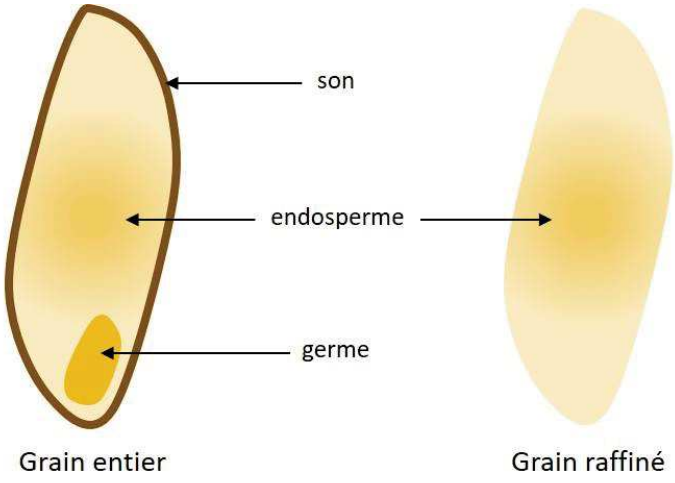
Tiré et adapté de Willfahrt et coll. (150)

Pendant des années, les glucides ont été distinguées par leur structure chimique. Les glucides simples étaient qualifiés de « sucres rapides » en opposition aux glucides complexes, qualifiés de « sucres lents ». On pensait que les glucides simples étaient plus rapidement absorbés que les glucides complexes. Or, cette appellation ne correspond pas à la réalité biologique. Désormais, il est clairement établi que la biodisponibilité des glucides dépend de la structure de l'aliment et des interactions entre ses différents composants (151).

2.1.2. Les glucides raffinés

Le terme « glucides raffinés » est utilisé pour définir des aliments à base de glucides qui ont été transformés. Il comprend notamment les céréales raffinées et les sucres raffinés (149). Plus ces aliments sont transformés plus ils sont enrichis en glucides rapidement disponibles et pauvres en d'autres composés : notamment, les fibres et les micronutriments (vitamines, minéraux, oligo-éléments, polyphénols, …).

Figure 12. Représentation schématique d'un grain de blé entier et raffiné



Céréales raffinées

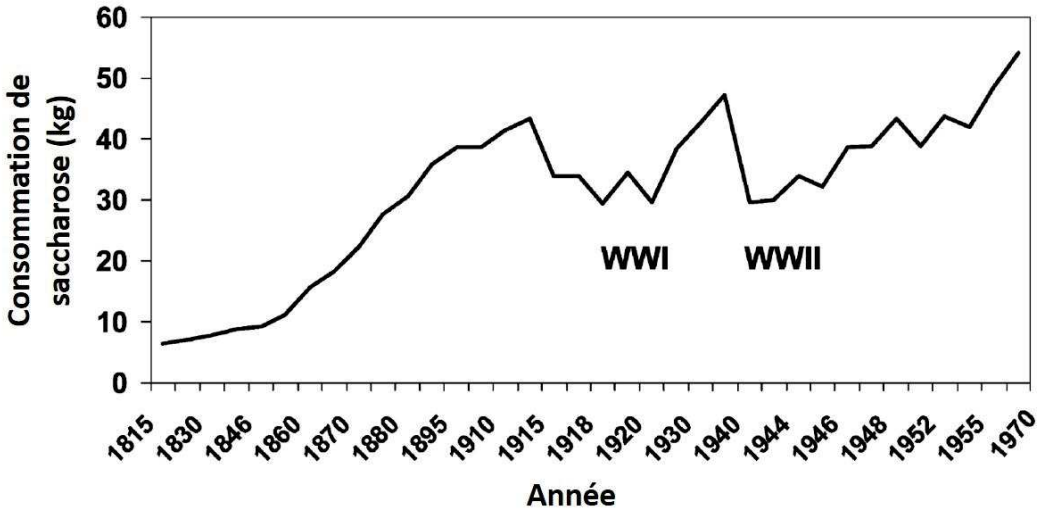
Avant la Révolution Industrielle, les céréales étaient moulues à la meule de pierre et gardaient tout le contenu du grain (Figure 12) : le germe (2-3%), le son (13-17%), l'endosperme (80-85%). Le germe est riche en protéines (25%) et lipides (8-13%). Le son protège le contenu du grain, il est riche en fibre (53%), vitamines B et minéraux. L'endosperme contient majoritairement de l'amidon mais aussi un peu de protéines (13%) et de lipides (1,5%)(152). À la fin du XIXème siècle, la mécanisation de l'industrie (moulins à cylindres en acier mécanisés, dispositifs de tamisage automatisés) a modifié les

caractéristiques nutritionnelles des céréales moulues. Au cours de ce processus de mouture le germe et le son ont été éliminés, laissant une farine composée principalement d'endosperme de taille uniformément petite (20).

Sucres raffinés

Depuis la Révolution Industrielle, la consommation de sucres raffinés a drastiquement augmenté (Figure 13). Les sucres raffinés sont des sucres dont la majorité des impuretés ont été enlevée (153). La sources de sucres raffinés majoritaire est le saccharose dérivé de la canne à sucre et de la betterave sucrière (149). Les sucres raffinés incluent également les sirops industriels comme le sirop de glucose et le sirop de glucose-fructose qui sont produits à partir de l'amidon de maïs ou de blé (149). Ils sont présents dans de nombreux aliments transformés, tels que les confiseries, les boissons non alcoolisées, y compris les jus de fruits, et les plats préparés.

Figure 13. Consommation de saccharose par individu par an en Angleterre entre 1815 et 1970



Tiré de Cordain et coll. 2003 (154). WWI: World War I; WWII: World War II.

Selon leur caractère plus ou moins raffiné, les glucides sont digérés plus ou moins rapidement. La vitesse de digestion et la biodisponibilité des glucides dépendent également des autres aliments consommés au sein du repas.

2.2. Digestion des glucides et écologie des repas à l'échelle de l'organisme

2.2.1. Digestion des glucides en monosaccharides

La digestion des glucides revient finalement à décrire la digestion des polysaccharides digestibles puisque les mono- et disaccharides sont déjà des molécules simplifiées qui passeront facilement la barrière intestinale après destruction de la matrice alimentaire. Cependant, les glucides ne sont pas présents seuls dans l'aliment mais associés aux autres macronutriments. Donc, le processus de digestion est décrit dans son ensemble en accordant une importance particulière à la digestion des glucides. La digestion comprend quatre phases bien décrites : la phase buccale, la phase gastrique, la phase intestinale et la phase colique.

La phase buccale : mastication et salivation

Dans la bouche, la mastication permet de réduire la taille du bol alimentaire. Plus la taille des particules est fine plus l'accessibilité des substrats et l'attaque enzymatique sont favorisées (151). La salive est produite en continu pour lubrifier le bol alimentaire qui continue son trajet dans le tube digestif. La digestion des glucides est initiée par l'α-amylase salivaire qui catalyse l'hydrolyse de l'amidon (source végétale) ou du glycogène (source animale) en disaccharides (maltose). La digestion se poursuit le long de l'œsophage (151).

La phase gastrique : vidange gastrique

Dans l'estomac, le pH acide inactive l'α-amylase salivaire et la digestion des glucides se fait exclusivement par hydrolyse acide. Le bol alimentaire est brassé par les contractions segmentaires qui réduisent davantage la taille des particules alimentaires. Les sels biliaires sécrétés par le foie favorisent la solubilisation et l'émulsification (dissolution) des lipides. Les lipides liés aux aliments à base d'amidon sont hydrolysés par des lipases en acide gras et monoglycérides, favorisé par les processus mécaniques et les mouvements segmentaires et péristaltiques du tube digestif (151).

La phase intestinale : absorption des nutriments

Dans l'intestin grêle, la digestion des glucides se poursuit. Au niveau du duodénum, les sécrétions d'hydrogénocarbonate du pancréas neutralisent l'acidité et réactivent la digestion par l'α-amylase salivaire. De plus, le pancréas libère le suc pancréatique contenant des enzymes hydrolytiques. La lipase, la carboxy-ester-hydrolase et la phospholipase A2 participent à la digestion des lipides ; la trypsine, la chymotrypsine, la carboxypeptidase et les aminopeptidases à la digestion des protéines ;

les nucléopeptidases à la digestion de l'ADN et des ARNs ; et, l'α-amylase pancréatique à la digestion de l'amidon. Cette dernière continue le travail amorcé par l'α-amylase salivaire en dégradant l'amidon en maltoses. De là, la paroi de l'intestin grêle commence à produire de la lactase, de la saccharase et de la maltase. Ces enzymes hydrolysent respectivement : le lactose en glucose et galactose, le saccharose en glucose et fructose, le maltose en deux molécules de glucose. Enfin, ces monosaccharides sont absorbés par les cellules intestinales et passent dans la circulation sanguine. Le glucose et le galactose passent par des transporteurs actifs Na^+-dépendant et le fructose par diffusion facilitée (155).

La phase colique : digestion des fibres alimentaires et amidon résistant

Au niveau du côlon, l'eau et les électrolytes restants sont absorbés (155). Une partie des glucides n'est pas digérée dans l'intestin. Cela concerne principalement les fibres alimentaires mais il peut également s'agir d'amidon résistant que les enzymes n'ont pas pu dégrader. Ces glucides sont fermentés par les bactéries et éliminés par les selles (149).

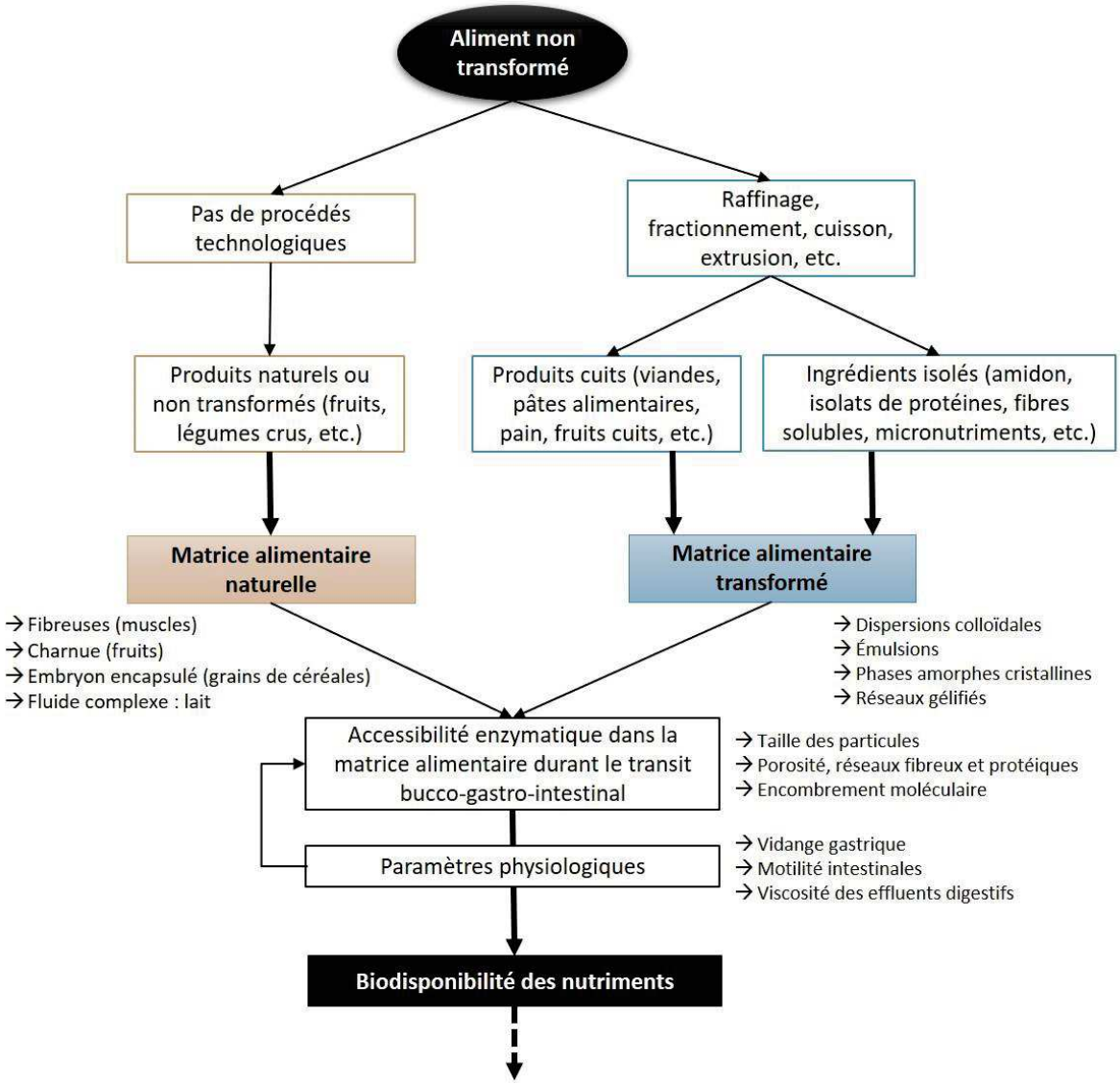
Le glucose, résultant de la dégradation de l'amidon, est véhiculé par l'appareil circulatoire sanguin : sa concentration est appelée glycémie. Nous allons voir que l'évolution de la glycémie post-prandiale au cours du temps, ou réponse glycémique, varie selon la structure des aliments et les repas.

2.2.2. L'effet matrice, approche holistique de l'alimentation

L'effet matrice

La matrice alimentaire est la structure physique d'un aliment, intégrant sa composition et les interactions entre les constituants. La connaissance des interactions entre les constituants permet une description de la matrice à l'échelle macroscopique (œil nu forme et couleurs, taille), microscopique (interactions entre les principaux constituants) et moléculaire (nature des molécules)(151). L'effet matrice suppose qu'à composition identique mais avec des matrices différentes, deux aliments ne seront pas digérés à la même vitesse et n'auront pas le même impact sur l'organisme (156). Plusieurs facteurs peuvent influencer la digestion de la matrice alimentaire et la biodisponibilité des nutriments telles que la densité, la teneur en eau, la diffusivité, la migration et la rhéologie (Figure 14).

Figure 14. De l'aliment non transformé à la biodisponibilité de ses nutriments



Reproduit à partir de Fardet et coll. 2013 page 120 (151).

La digestion de l'amidon dans les céréales et les légumineuses

La plupart des céréales et des légumineuses sont consommées après une cuisson dans l'eau bouillante. Au cours de la cuisson, l'amidon contenu dans les céréales et les légumineuses gonfle et l'organisation structurale est modifiée entraînant la solubilisation de l'amidon : c'est le phénomène de gélatinisation. L'empois d'amidon issu de la gélatinisation est constitué de fantôme de grains et de macromolécules en solution. Quand la température diminue un phénomène de rétrogradation se produit et entraîne la formation d'un réseau tridimensionnel poreux où l'amylose et l'amylopectine se réorganisent. Au cours de la digestion, différentes fractions de l'amidon peuvent être mises en évidence : une fraction rapide, lente et résistante. La fraction résistante est composée d'amidon non gélatinisé, d'amidon non accessible aux enzymes digestives, d'amidon rétrogradé et d'amidon modifié

chimiquement. Cette fraction est digérée par la flore intestinale du côlon. La digestibilité de l'amidon dépend des processus qu'a subi l'aliment incluant d'autres composés comme les fibres, les protéines et les lipides. Notamment, les facteurs limitant la dégradation de l'amidon sont : l'origine de l'amidon, la diffusion de l'enzyme dans les gels d'amylose et d'amylopectine (plus les gels sont poreux plus la diffusion est facilitée), l'accessibilité dépendante du rapport surface/volume (plus les particules sont petites et plus l'hydrolyse est rapide), les barrières (les produits déshydratés, protéines entourant l'amidon comme dans les légumineuses, les fibres) et le rapport amylose/amylopectine (l'amylopectine est plus rapidement dégradée que l'amylose)(151).

Les aliments à base de céréales, comme les pâtes ou le riz, sont consommés après cuisson dans l'eau bouillante. Après la cuisson, les pâtes présentent une structure interne compacte composée d'amidon gonflé et gélatinisé, aligné et enchâssé dans un réseau protéique. La dégradation de l'amidon des pâtes peut varier selon leur taille et leur forme, la compacité, la solidité et la densité du réseau protéique et la formation de complexe amylose-lipide (151). En revanche, les aliments à base de céréales comme le pain, ne conduisent pas à la gélatinisation de l'amidon puisque la cuisson ne s'effectue pas dans l'eau bouillante mais au four. Les procédés de fabrication du pain sont extrêmement variables mais il semblerait que plus la densité de la mie est faible plus la réponse glycémique est importante (157). D'autres facteurs vont aussi modifier la digestion de l'amidon et donc la réponse glycémique comme par exemple l'origine de l'amidon : un pain à base de farine de seigle induit une réponse glycémique plus faible qu'un pain à base de farine de blé tendre car sa structure est plus dense (158).

Les légumineuses sont généralement consommées après trempage et une cuisson prolongée dans l'eau bouillante. Du fait de leur structure physique complexe et de la rigidité des parois cellulaires, la gélatinisation de l'amidon n'est que partielle. De plus, les légumineuses contiennent des facteurs anti-nutritionnels comme les tannins des haricots qui peuvent contribuer à l'inhibition des activités enzymatiques de l'α-amylase, la maltase, la saccharase et la lactase (151). Ainsi, l'amidon est dégradé lentement et le glucose est libéré très progressivement dans la circulation sanguine.

La digestion des sucres dans les fruits et légumes

Les fruits et légumes sont une source majeure de micronutriments (vitamines, minéraux) et de fibres mais ils contiennent également des sucres (glucose, fructose, saccharose). Étant donné que la paroi cellulosique des végétaux est hydrophile et poreuse, les sucres peuvent diffuser facilement à travers la paroi et sont donc rapidement disponibles. Toutefois des variations de la réponse glycémique ont été observées selon les transformations subies par les fruits et légumes. Par exemple, il a été montré que des carottes cuites engendrent une réponse glycémique plus importante que des carottes

crues (159). De même, la consommation d'un jus de pommes provoque un pic de glycémie important alors que la consommation d'une pomme entraîne une élévation de la glycémie modérée (160).

Écologie des repas

Certes, des facteurs limitent la biodisponibilité et l'accessibilité au sein même de l'aliment mais il est également important de considérer la réponse glycémique dans le contexte d'un repas où les aliments sont généralement consommés ensemble. Par exemple, dans l'étude PATTERN, une équipe de recherche a examiné l'effet de l'ordre de séquence de la prise alimentaire sur la réponse glycémique chez des sujets en bonne santé. La consommation des légumes et de viande avant le riz permettait d'atténuer la réponse glycémique post-prandiale (161). Une autre étude a montré qu'en ajoutant un composant lipidique (huile de colza) ou un composant protéique (blanc de poulet), seul ou ensemble, à un repas à base de purée de pommes de terre, la réponse glycémique était également diminuée (162). En effet, les lipides et les protéines réduisent la réponse glycémique en retardant la vidange gastrique (163) et en favorisant la sécrétion d'insuline (164) ou d'incrétines (163,165).

En résumé, la réponse glycémique est très variable selon la matrice des aliments à base de glucides mais aussi des autres aliments consommés en même temps au cours du repas. Après la digestion, les glucides sous forme de glucose sont distribués à l'ensemble de l'organisme pour être utilisés dans diverses fonctions essentielles du métabolisme cellulaire.

2.2.3. Utilisation des glucides dans le métabolisme cellulaire

L'utilisation du glucose dans le cerveau varie au cours de la vie. Le taux d'utilisation du glucose augmente fortement jusqu'à l'âge de 4 ans, puis reste élevé jusqu'à 10 ans (apprentissage intense). Après cette période, le taux d'utilisation du glucose diminue graduellement jusqu'à 16-18 ans jusqu'à atteindre une phase plateau autour de 40-50 ans. Enfin, le taux d'utilisation du glucose diminue progressivement avec le vieillissement (166).

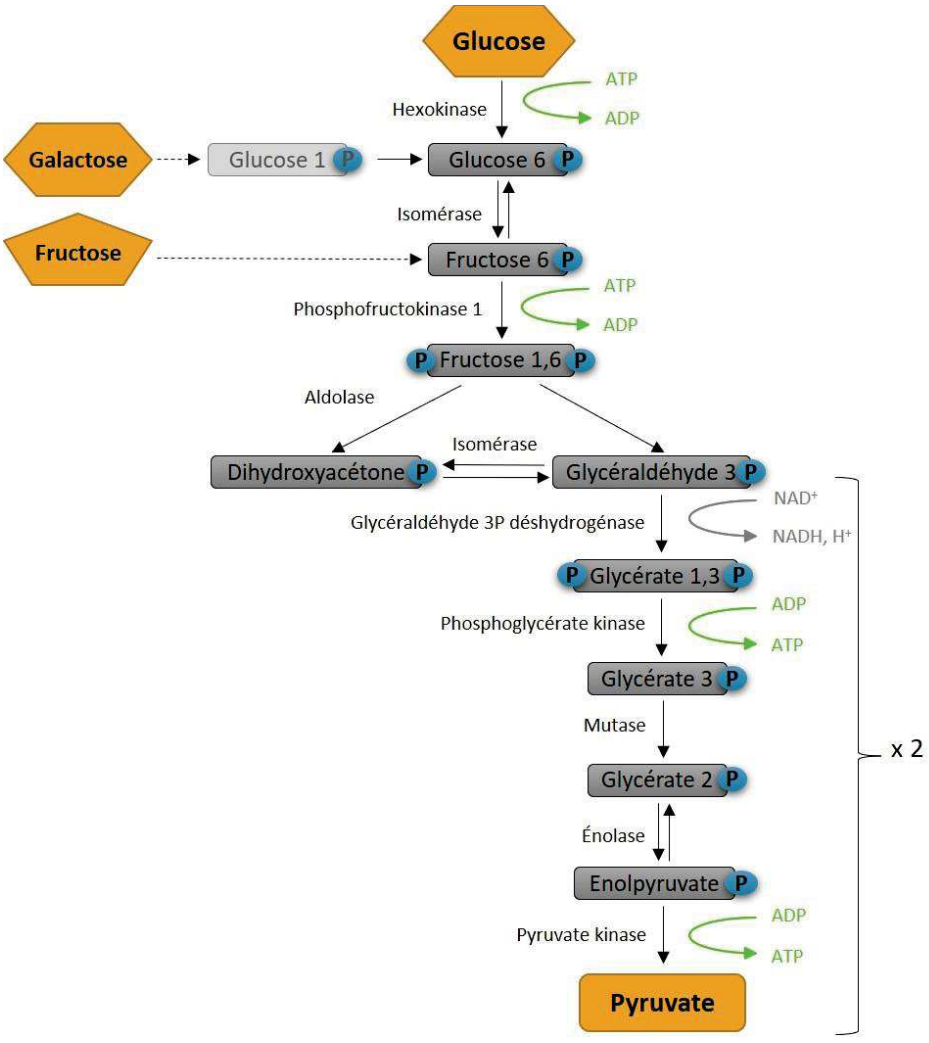
Production d'énergie à partir du glucose

La première fonction des glucides dans le métabolisme cellulaire est évidemment de fournir de l'énergie aux cellules sous forme de glucose. Au repos, le cerveau est le plus gros consommateur de glucose. Il consomment à lui seul 18 à 30% du glucose total alors qu'il ne représente que 2% du poids du corps (127). Le glucose est acheminé par la circulation sanguine jusqu'au cerveau. Il passe la BHE

par l'intermédiaire de transporteurs et il est transformé pour être utilisé sous forme d'énergie, l'ATP (Adénosine triphosphate), et de pouvoir réducteur, le NADH (Nicotinamide adénine dinucléotide) et le $FADH_2$ (Flavine adénine dinucléotide), essentiels pour la plupart de voie métabolique de synthèse.

Dans le cytosol, le glucose subit une étape d'oxydation partielle et est transformé en pyruvate : c'est la glycolyse. Le glucose est phosphorylé sur le carbone 6 (glucose 6-P) et est ainsi piégé dans le cytosol (167). Une molécule de glucose permet de générer 2 molécules d'ATP et 2 molécules de NADH (Figure 15). Le fructose et le galactose rejoignent la glycolyse à différentes étapes. L'entrée du fructose dans les cellules n'est pas insulino-dépendante, différant ainsi du glucose. Elle est facilitée par des transporteurs notamment les GLUT2 et GLUT5 (31). Contrairement au glucose, le fructose ne stimule pas la sécrétion d'insuline. De ce fait, il est plus lipogène que le glucose car il contourne une étape importante de la glycolyse qui contrôle le taux de glucose. Le fructose est converti en acides gras dans le foie à un taux plus élevé (38).

Figure 15. La glycolyse



Le pyruvate cytosolique est ensuite transporté dans la matrice mitochondriale où il est transformé en acétyl-CoA par le complexe pyruvate déshydrogénase. Ainsi, sous cette forme l'acétyl-CoA intègre le cycle de Krebs pour finir son oxydation (oxydation complète sous forme de CO_2). Il en résulte une production de 2 ATP, 6 NADH et 2 $FADH_2$ pour une molécule de glucose.

Remarque : l'acétyl-CoA est également formé à partir de la β-oxydation des acides gras issus de la dégradation des lipides et peut être formé à partir des acides aminés ce qui montre bien que les voies métaboliques des trois macronutriments sont interdépendantes.

Molécules de stockages énergétiques

Le glucose non utilisé par les cellules est stocké sous forme de glycogène dans le muscle, le foie et les astrocytes. Cette réaction est catalysée par la glycogène-synthétase qui lie une molécule de glucose à une autre par une liaison osidique (167). Toutefois, en comparaison aux autres organes, le cerveau possède une faible réserve de glycogène qui peut être épuisé en une dizaine de minutes si le glycogène n'est pas réapprovisionné (166). Le glucose peut également être converti et stocké sous forme de triglycérides dans le tissu adipeux (149).

Composant de l'information génétique et messager

Le glucose 6-P est également engagé dans d'autre voie cytosolique : la voie des pentoses phosphates. Cette voie permet de régénérer la forme NADH du couple NAD^+/NADH. De plus, la voie des pentoses phosphates transforme le glucose 6-P en ribose 5-P, un monosaccharide précurseur des nucléosides et nucléotides. Ainsi, le glucose participe indirectement à la synthèse de l'ADN, des ARNs et des messagers intracellulaires tels que l'AMP_c et le GMP_c.

Rôles variés des molécules glycosylées

Les molécules glycosylées, telles que les glycoprotéines, les glycolipides et les glycosaminoglycanes, ont un rôle primordial au sein de la matrice extracellulaire. Dans le cerveau, elles contribuent à la prolifération, la croissance, le mouvement, la stabilisation synaptique et la mort cellulaire. Ces molécules sont donc essentielles pour la plasticité synaptique et la consolidation de la mémoire (168).

Les glucides, et en particulier le glucose, sont des composants essentiels au bon fonctionnement du cerveau et du corps entier. Ils jouent un rôle à la fois dans la production et le stockage d'énergie mais sont également indirectement impliqués dans diverses fonctions. C'est pourquoi, l'apport de glucose aux cellules est un système finement régulé, en particulier dans le cerveau.

2.3. Homéostasie du glucose et effet de l'insuline sur la cognition

2.3.1. La régulation de la glycémie au niveau central et périphérique

En périphérie, la glycémie normale est comprise entre 3,0 et 5,6 mmol/L. Au niveau central, le contrôle de la glycémie est plus étroit et varie de 0,5 à 2,5 mmol/L (169). De ce fait, la glycémie et le contrôle de l'approvisionnement en glucose est finement régulé par le cerveau lui-même. En effet, le cerveau possède la capacité de détecter les variations de la glycémie et déclencher une réponse adaptative en cas d'hyperglycémie (glycémie élevée) ou d'hypoglycémie (glycémie faible). Cette régulation est essentielle pour maintenir un apport énergétique constant pour l'activité cérébrale (170).

En condition post-prandiale, l'hyperglycémie stimule la sécrétion d'insuline par les cellules β-pancréatiques et la sécrétion d'incrétines (GLP-1 et GIP) qui potentialise l'effet de l'insuline. L'insuline est une hormone hypoglycémiante de 55 acides aminés favorisant l'absorption du glucose par les cellules cibles et l'anabolisme (171). Dans le foie, les muscles et les astrocytes, l'insuline stimule la synthèse de glycogène à partir du glucose : la glycogénèse. Dans le tissu adipeux, elle stimule la synthèse des triglycérides à partir de glycérol et d'acides gras : la lipogenèse (172). L'insuline inhibe également la lipolyse qui consiste en la dégradation des triglycérides en glycérol et acide gras. Au niveau central, les concentrations de glucose et d'insuline sont directement perçues par l'hypothalamus où la BHE est plus perméable. Dans le noyau arqué hypothalamique, les neurones activés par le glucose et l'insuline induisent la libération de GABA et de neuropeptides anorexigènes POMC/CART dans le noyau ventromédian et le noyau du tractus solitaire, inhibant la prise alimentaire. Le glucose est utilisé par les cellules conduisant à la diminution de la glycémie (170).

À jeun, l'hypoglycémie se traduit par une augmentation de neuropeptide Y (NPY) orexigène via les neurones NPY/AgRP et une inhibition de l'action des neurones POMC anorexigènes (170). Elle stimule la sécrétion de glucagon, d'adrénaline, de corticostérone et d'hormone de croissance favorisant le catabolisme. Le glucagon et l'adrénaline stimulent la dégradation du glycogène en glucose (glycogénolyse) et la lipolyse dans le tissu adipeux. La corticostérone et l'hormone de croissance

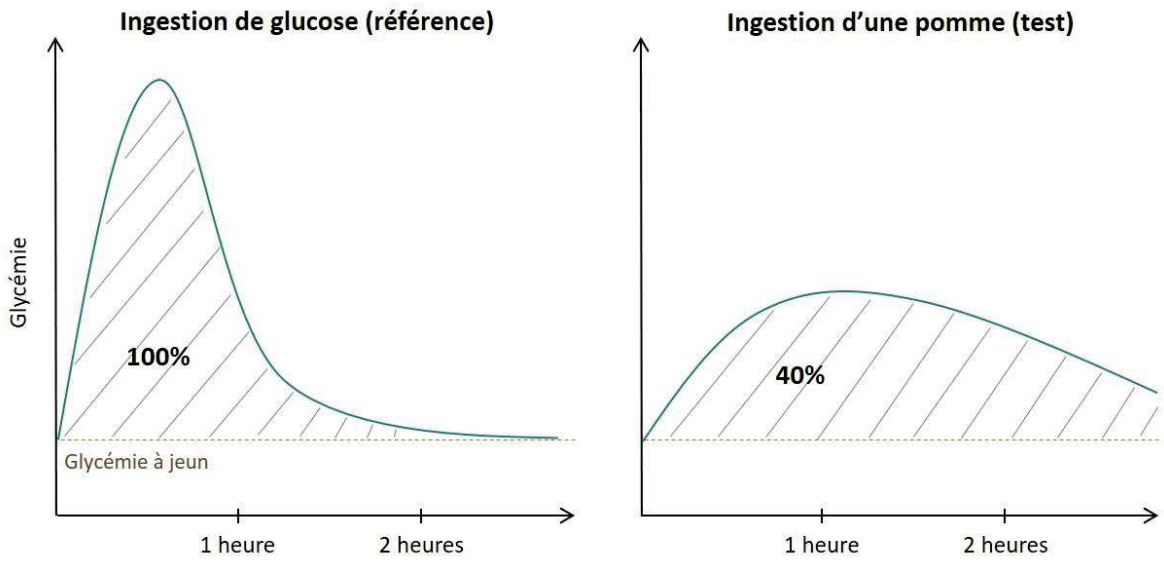
stimulent la néoglucogénèse qui permet la synthèse de glucose à partir de précurseurs non glucidiques tels que les acides aminés, le glycérol, le pyruvate ou le lactate.

Comme énoncé précédemment, la biodisponibilité des glucides dépend de la matrice de l'aliment et des autres aliments co-ingérés. Plus la matrice est simple et transformée et plus la biodisponibilité est élevée. Il en résulte que les glucides raffinés ont tendance à libérer une grande quantité de glucose en peu de temps ce qui génère une réponse glycémique et insulinique importante.

2.3.2. La charge glycémique : un estimateur de l'insulinémie post-prandiale

L'index glycémique (IG) a été inventé en 1981 par Jenkins et coll. pour caractériser et quantifier les différentes réponses glycémiques selon les aliments (173). L'IG évalue la capacité d'un aliment à élever la glycémie pour une quantité égale de glucides (173). Pour le calculer, des volontaires consomment 50 g de glucose dilué dans l'eau et la glycémie est mesurée pendant 2 à 3 heures : cette réponse glycémique sert de référence (Figure 16). Puis, on leur donne une portion d'un aliment (ex : pomme) contenant 50 g de glucides disponibles. L'IG est le rapport de l'aire sous la courbe de la réponse glycémique de l'aliment divisé par de l'aire sous la courbe de la réponse glycémique du glucose multiplié par 100. Autrement dit, l'IG d'un aliment donne le pourcentage de la réponse glycémique par rapport à l'ingestion de glucose. Il permet de comparer le pouvoir hyperglycémiant de portions d'aliments qui contiennent la même quantité de glucides disponibles.

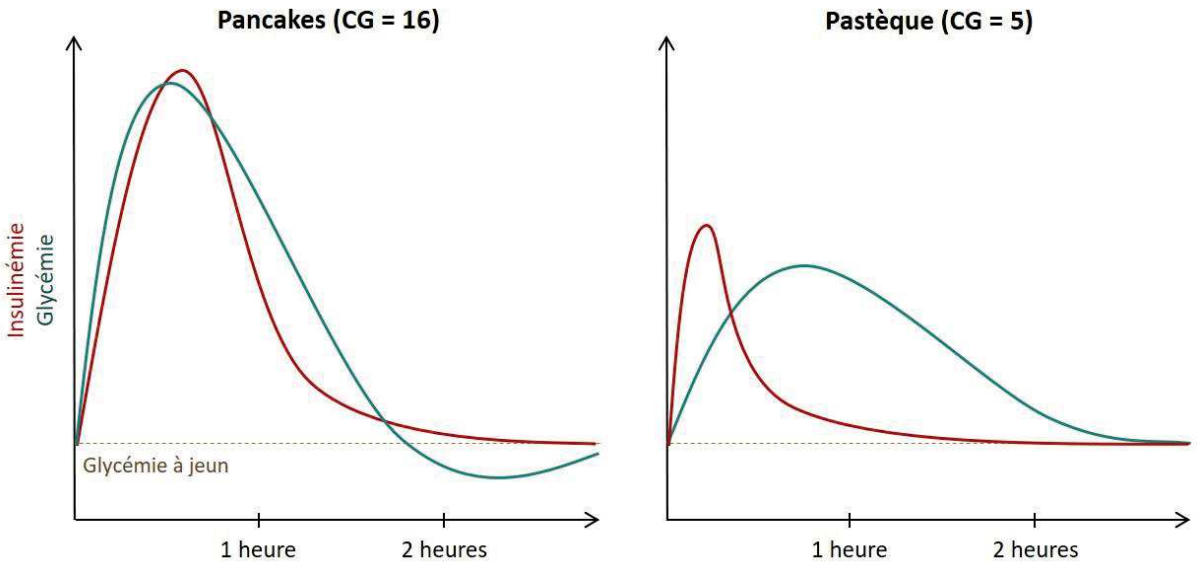
Figure 16. Aire sous la courbe suite à la montée de la glycémie par le glucose ou par une pomme.



Des aliments à faible IG (≤ 55) ne feront pas autant monter la glycémie que des aliments à fort IG (≥ 70) pour une même quantité de glucides. Cependant, l'IG ne tient pas compte de la proportion de glucides que renferment les aliments (174).

Pour tenir compte de la proportion de glucides, le concept de charge glycémique (CG) a été mis au point. La CG est l'IG multiplié par la portion de glucides disponibles (174). Elle représente l'exposition cumulative de la glycémie post-prandiale reflétant la demande en insuline au bout d'une période de temps spécifique (144). Un aliment à faible CG est considéré en dessous de 10 et un aliment à forte CG au-dessus de 20 (170). Pour deux aliments à IG égal, la CG n'aura donc pas nécessairement la même valeur. Par exemple, l'IG de la pastèque et des pancakes préparés à partir de farine de blé est de 80 mais lorsqu'il est multiplié par la quantité de glucides disponibles, on obtient une CG de 5 pour la pastèque et une CG de 16 pour les pancakes (Figure 17).

Figure 17. Influence de la CG sur la glycémie (bleu) et l'insulinémie (rouge)



Par ailleurs, la CG va dépendre de plusieurs facteurs : les composants de l'aliment (type d'amidon, fibres, lipides et protéines), le mode de cuisson et les transformation subies par l'aliment, le comportement alimentaire (quantité ingérée, fréquence de la prise alimentaire, composition du repas), et des facteurs physiologiques (taux de vidange gastrique, variation intra- et inter-individuelle des réponses glycémique et hormonale) (175). Il en résulte que plus un glucide sera raffiné plus sa CG aura tendance à être importante. Dans ce travail, nous avons donc utilisé la CG comme estimateur de la consommation de glucides raffinés.

2.3.3. L'effet de l'insuline sur la cognition

Dans un contexte non pathologique, il a été montré que l'insuline avait des effets bénéfiques sur la cognition. Notamment, il a été mis en évidence que l'insuline augmentait la mémoire après une administration par intraveineuse ou intranasale (32). L'administration de l'insuline par voie intranasale permet d'injecter directement l'insuline dans le LCR sans sélection au préalable à travers la BHE. L'insuline intranasale a donc été proposée comme un traitement potentiel et sans danger, des troubles cognitifs. Toutefois, bien qu'un effet significatif soit établi sur l'amélioration de la mémoire verbale, en particulier chez les sujets non-porteurs d'APOE4, de nombreux aspects restent à élucider sur la dose, le type d'insuline ou le profil des patients qui pourraient bénéficier de ce traitement (176).

La concentration d'insuline dans le LCR représente environ 25% de la concentration présente dans le sang et elle augmente proportionnellement après un repas ou une perfusion d'insuline, ce qui suggère qu'une fraction de l'insuline plasmatique peut traverser la BHE (33). En effet, l'insuline traverse la BHE via des transporteurs sélectifs saturables au niveau de cellules endothéliales des capillaires (171). Les récepteurs de l'insuline sont abondants au niveau des synapses des astrocytes et des neurones (30). Ils sont présents en densité importante au niveau du bulbe olfactif, de l'hypothalamus, de l'hippocampe, de l'amygdale, du cortex cérébral, du striatum et du cervelet (30,32,171).

La fixation de l'insuline à son récepteur aboutit à l'autophosphorylation du récepteur qui permet de recruter IRS-1 (*Insulin Receptor Substrate-1*) ou IRS-2 (*Insulin Receptor Substrate-2*)(177), activant deux voies de signalisation majeures : la voie PI3K-Akt impliquée dans le maintien de la plasticité synaptique, la mémoire, et la synthèse de NO (rôle dans l'apprentissage et processus de mémorisation) ; et, la voie MAPK impliquée dans la croissance neuronale et synaptique, les processus de réparation et de maintenance, et la modulation de la plasticité synaptique de l'hippocampe (mémoire et apprentissage)(178).

Dans les neurones, l'insuline agît sur le métabolisme du glucose en régulant positivement l'expression des transporteurs du glucose GLUT4 et GLUT8 et en favorisant leur translocation au niveau de la membrane plasmatique, en particulier au niveau du lobe temporal médian (30). Bien que la majorité de l'absorption du glucose dans les neurones se fasse par le transporteur insulino-indépendant GLUT3, le transporteur GLUT4 est aussi coexprimé avec GLUT3 dans des régions cérébrales liées à des comportements cognitifs chez les rongeurs. Ces régions comprennent notamment l'hippocampe et l'amygdale (171). Dans les astrocytes, l'absence de récepteur de l'insuline *in vitro* et *in vivo* diminue l'expression de GLUT1, suggérant une sensibilité partielle à l'insuline (179).

L'insuline module l'utilisation du glucose dans des circuits sélectifs du système nerveux central. Elle régule l'expression de neurotransmetteurs comme l'acétylcholine, la noradrénaline et la dopamine qui joue un rôle important dans la cognition et influence la potentialisation à long terme, une étape essentielle dans l'apprentissage et la mémoire (32,33). Elle contribue à la synaptogénèse, au remodelage synaptique (30) et intervient également dans la régulation de la survie neuronale (178).

Dans un contexte non-pathologique, l'insuline agît donc positivement sur la mémoire, l'apprentissage, la croissance neuronale et le maintien de l'intégrité des cellules cérébrales qui sont bénéfiques pour le fonctionnement cognitif. Seulement, le vieillissement associé à une consommation riche en glucides raffinés peut aboutir à une dérégulation de l'homéostasie glucidique et de la sécrétion d'insuline favorisant le développement d'une résistance à l'insuline ou insulinorésistance.

3. Implication des glucides raffinés dans la maladie d'Alzheimer

L'impact d'une consommation excessive en glucides raffinés est susceptible d'être un facteur clé dans le développement de certaines maladies chroniques étant donné que le glucose est la principale source d'énergie et que l'insuline est impliquée dans de nombreuses fonctions. Ainsi, une alimentation riche en glucides raffinés a été associée aux maladies cardiovasculaires (24,146,147,180), aux AVC (25,181), au syndrome métabolique (29,182), au diabète (27,28,183) et à plusieurs types de cancers (184–186).

3.1. L'insulinorésistance : un médiateur potentiel dans la relation entre la consommation de glucides raffinés et la maladie d'Alzheimer

L'insulinorésistance fait référence à une diminution conséquente de la réponse des tissus cibles à l'action de l'insuline (30). Cette diminution de la réponse pourrait être due à une diminution du nombre de récepteurs de l'insuline au niveau de la membrane, une incapacité des récepteurs à fixer l'insuline ou un défaut d'activation de la cascade de signalisation de l'insuline (171). Pour compenser, les cellules β-pancréatiques augmentent la quantité et la fréquence de sécrétion d'insuline, amenant à une hyperinsulinémie chronique pathologique.

3.1.1. La consommation excessive de glucides raffinés favorise l'insulinorésistance

Précédemment, nous avons vu que les glucides raffinés avaient une CG élevée qui se traduit par une réponse glycémique et insulinique aiguë. La consommation excessive et chronique de glucides raffinés pourrait donc favoriser le développement de l'insulinorésistance en générant des hyperglycémies et des hyperinsulinémies répétées (90).

Un régime riche en glucides est connu pour augmenter le risque de diabète de type 2, caractérisé à la fois par une insulinorésistance périphérique et une hyperglycémie chronique. Une consommation élevée de glucides raffinés et une consommation faible de fibres sont associées à une augmentation de la prévalence de diabète de type 2 (28). Dans une méta-analyse d'études prospectives, il a été montré qu'une augmentation de 5 unités de l'IG multipliait le RR de diabète de type 2 par 1,08 et qu'une augmentation de 20 unités de la CG multipliait le RR par 1,05 (183). De plus, des études d'intervention ont mis en évidence qu'un régime à IG faible améliorait le contrôle de la glycémie, attesté par une diminution de l'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) de 0,43% par rapport à un régime à IG

élevé (23). Enfin, après 5 semaines de régime à IG faible, des sujets en surpoids ont montré une amélioration de la sensibilité à l'insuline (187).

De plus, un régime riche en glucides peut induire une dyslipidémie. Dans un essai contrôlé randomisé, 5 semaines de régime à IG faible diminuait la concentration plasmatique de LDL et de triglycérides par rapport à un régime à IG élevé (187), et une concentration élevée de triglycérides est associée à une diminution de la sensibilité à l'insuline (188). Il a également été montré que la consommation d'un repas à CG élevée conduisait à une augmentation drastique de la concentration plasmatique d'acides gras libres non-estérifiés dans la période post-prandiale tardive (4 à 6 h). Cette augmentation est causée par l'activation de la lipolyse dans le tissu adipeux (154). En condition non-pathologique, l'insuline inhibe la lipolyse mais en condition d'insulinorésistance, cette inhibition n'est pas efficace, ce qui favorise la libération des acides gras libres (32). Une dyslipidémie et un taux d'acides gras libres élevés contribuent au développement de l'insulinorésistance.

Enfin, un régime riche en glucides raffinés peut modifier le microbiote intestinal. Il a notamment été montré qu'une alimentation riche en sucres contribuait à la diminution de la diversité du microbiote, augmentait l'abondance des *Proteobacteria* et diminuait l'abondance des *Bacteroidetes* (189). De plus, l'altération du microbiote intestinal peut favoriser le développement de l'insulino-résistance (190). Ainsi, en modulant le microbiote, une alimentation riche en glucides raffinés peut avoir des conséquences délétères et contribuer au développement de l'insulinorésistance.

Une alimentation riche en glucides raffinés génère une hyperinsulinémie chronique, une dyslipidémie et une altération du microbiote qui peuvent participer au développement de l'insulinorésistance

3.1.2. L'insulinorésistance induit un environnement défavorable au métabolisme cérébral

L'hyperinsulinémie chronique induite par une consommation excessive de glucides raffinés peut causer des perturbations du fonctionnement cellulaire.

Chez des personnes âgées prédiabétiques et diabétiques, un hypométabolisme du glucose a été constaté dans les régions préfrontal, temporal et cingulaire par rapport à des sujets non diabétiques (191). Il existe deux hypothèses expliquant cet hypométabolisme cérébral. Une première hypothèse suppose que l'hyperinsulinémie chronique périphérique produit une dérégulation partielle de la signalisation de l'insuline. Le nombre de récepteurs exprimés à la surface des cellules n'est pas

nécessairement diminué mais la transduction du signal est altérée, entraînant un dysfonctionnement du récepteur (172). Ce dysfonctionnement du récepteur diminue la translocation de GLUT4 à la surface cellulaire neuronale diminuant l'entrée du glucose dans les cellules (192). Ces perturbations du fonctionnement cellulaire diminuent le métabolisme cérébral du glucose. Une deuxième hypothèse suppose qu'il existe une insulinorésistance au niveau de la BHE. En condition non-pathologique, l'hyperinsulinémie périphérique augmente la concentration d'insuline dans le cerveau et le LCR. En revanche, l'hyperinsulinémie périphérique chronique diminue le nombre de récepteurs de l'insuline au niveau de la BHE et réduit le transport de l'insuline dans le cerveau (32,178). Cette modification de la perméabilité de la BHE pourrait entraîner une diminution de la concentration d'insuline dans le cerveau et de l'activité des cellules cérébrales facilitée par l'insuline (171). Dans les deux hypothèses, l'absorption et l'utilisation du glucose par les cellules cérébrales sont altérées.

En parallèle, l'insulinorésistance entraîne un dysfonctionnement mitochondrial qui favorise la formation d'EROs. Les mitochondries sont le siège du métabolisme énergétique et elles sont à la fois des sources et des cibles d'EROs. Les EROs, à faible concentration, jouent un rôle essentiel dans les réponses cellulaires au stress et dans l'activation des voies de signalisation comme dans la signalisation synaptique. Le déséquilibre entre l'excès de production d'EROs et les capacités antioxydantes cellulaires conduit à un stress oxydant. Les EROs, produites en excès par les mitochondries, causent des dommages à l'ADN, de la peroxydation des lipides, de la nitration, de la carbonylation, de la nitrosylation, le dépliement des protéines, leur inactivation ou leur agrégation (178). Les dommages causés par les EROs sont d'autant plus important que l'insulinorésistance altère les capacités de défense antioxydante des cellules (172). Enfin, l'hyperglycémie chronique peut altérer les protéines par un processus de glycation, amenant à la formation d'un groupe diversifié de protéines modifiées connues sous le nom d'AGEs. On estime que le fructose est dix fois plus réactif que le glucose dans l'induction de la glycation (90). Les AGEs peuvent attaquer d'autres molécules et générer des radicaux libres (178).

De plus, l'insulinorésistance favorise l'inflammation. Dans des modèles de souris prédiabétiques, l'insulinorésistance favorise l'activation de la microglie (193). Par ailleurs, il a été montré qu'un régime à CG élevée était associé à une plus forte concentration de la CRP (*C-reactive protein*), un marqueur d'inflammation systémique (194). L'hyperglycémie chronique, induite par un régime à CG élevée, conduit à une augmentation de la concentration plasmatique d'acides gras libres qui, à son tour, stimule la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires telles que TNF-α, IL-1β, IL-18 et IL-6 (32,193).

En résumé, l'hyperinsulinémie et l'insulinorésistance altèrent le métabolisme du glucose et la perméabilité de la BHE et génèrent du stress oxydant et de l'inflammation.

3.1.3. Cet environnement hostile favorise le développement de la maladie d'Alzheimer

De nombreuses études épidémiologiques ont démontré l'importance de l'insuline et de l'homéostasie du glucose dans le développement de troubles cognitifs ou de la MA à tel point que la MA est parfois qualifiée de « diabète de type 3 » (30,90). Cependant, cette appellation n'est pas correcte car les patients MA ne souffrent pas tous d'une hyperglycémie chronique et l'insulino-résistance cérébrale n'est pas entièrement démontrée à l'heure actuelle (178). Toutefois, une dérégulation du système de l'insuline au niveau cérébral a été constatée chez des patients non diabétiques atteints de MA. Notamment, un dysfonctionnement de la signalisation de l'insuline par l'intermédiaire de IRS1 a été mis en évidence au niveau du cervelet et de façon plus prononcée au niveau de l'hippocampe (34).

De nombreuses études ont révélé que l'insulinorésistance est associée aux troubles cognitifs. Par exemple, dans l'étude *Prospective Epidemiological Risk Factor*, l'insulinorésistance est associée à un risque de troubles cognitifs dans l'orientation, la concentration et la mémoire (195). Dans une étude transversale, l'insulinorésistance est associée à de plus faibles performances dans la mémoire immédiate par le biais d'une diminution du métabolisme cérébral du glucose (196). En effet, l'altération du métabolisme du glucose induit par l'insulinorésistance pourrait être un facteur aggravant du développement de la MA. À partir d'autopsies, une étude a mis en évidence qu'une diminution de l'activité des enzymes de la glycolyse (hexokinase, phosphofructokinase, pyruvate kinase) dans le gyrus temporal inférieur, et un faible niveau de GLUT3 dans le gyrus moyen frontal, sont associés à la sévérité de la MA. De plus, les patients MA les plus sévères tendaient à avoir des concentrations de glucose plus élevées dans le tissu cérébral que les témoins. Ces résultats sont en accord avec l'analyse longitudinale montrant qu'une concentration élevée de glucose dans le tissu cérébral est associée à une glycémie plus élevée (197). Par ailleurs, dans une autre étude longitudinale, une glycémie élevée est associée à un déclin cognitif, en particulier dans les capacités verbales et spatiales (198).

De plus, l'altération de l'homéostasie de l'insuline est impliquée dans le métabolisme des peptides Aβ. Dans une analyse longitudinale, l'insulinorésistance était associée à une augmentation de plaques amyloïdes 15 ans après, notamment au niveau du précuneus, des cortex pariétal, frontal, temporo-latéral et cingulaire postérieur (199). En effet, l'insuline diminue la phosphorylation d'APP, augmente la transcription des enzymes anti-amyloïdogéniques (IDE et α-secrétase) et diminue la transcription des enzymes pro-amyloïdogéniques (β-secrétase et glycogène synthase kinase-3β, GSK3β) (200). Ainsi, l'insuline semble empêcher l'agrégation de peptides Aβ mais lorsque la concentration d'insuline

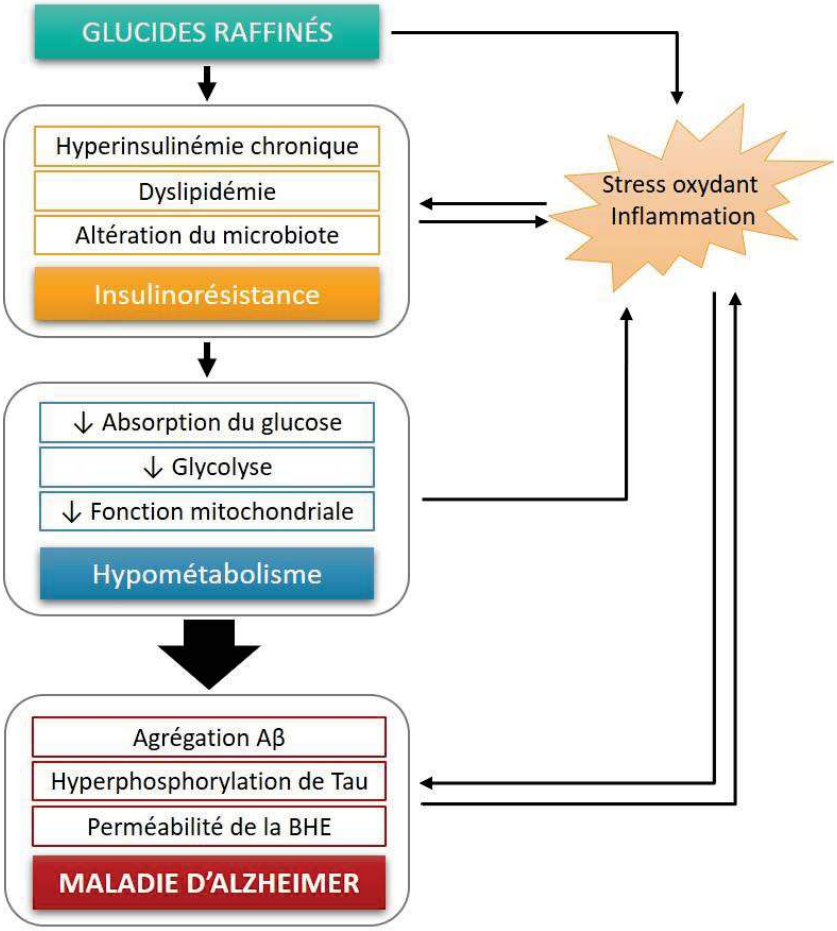
cérébrale est réduite, la clairance d'Aβ est altérée. Chez certains patients MA, une concentration d'insuline périphérique élevée et une concentration d'insuline cérébrale faible entraînent une diminution de la clairance d'Aβ dans le cerveau et en périphérie (30). En effet, l'hyperinsulinémie chronique pourrait inhiber la clairance d'Aβ en entrant en compétition avec l'Aβ pour la dégradation par l'IDE (56). De plus, les acides gras libres générés par l'insulinorésistance inhibent également l'IDE et stimulent *in vitro* l'agrégation d'Aβ et de filaments de Tau (32).

Le cerveau est aussi extrêmement sensible au stress oxydant généré par l'insulinorésistance. En effet, les neurones possèdent des taux élevés d'acides gras peroxidables. Ils ont peu de systèmes antioxydants et ils ont besoin d'une grande quantité d'O_2. Par conséquent, les neurones sont particulièrement sensibles aux dommages oxydatifs (178). Par la suite, ces dommages peuvent entraîner une altération de la transmission des signaux neuronaux, pour évoluer vers un dysfonctionnement mitochondrial et une augmentation de la synthèse d'Aβ (201). Il a été montré que les plaques amyloïdes étaient systématiquement associées aux AGEs (90).

Par ailleurs, l'inflammation générée par l'insulinorésistance altère le métabolisme d'Aβ et favorise la mort neuronale. Le TNF-α est connu pour inhiber le transport d'Aβ du cerveau vers la périphérie et peut donc favoriser l'accumulation d'Aβ (32). L'activation de la microglie programme les neurones défectueux pour la mort cellulaire. À cette étape, les systèmes du protéasome et du lysosome ont généralement été endommagés de manière irréversible par l'exposition oxydative et la production insuffisante d'ATP, de sorte que la cellule subit une apoptose (90). L'inflammation locale et systémique peut aussi augmenter la perméabilité de la BHE, notamment via le récepteur *Toll-Like 4* et la voie inflammatoire NF-κB (193).

De manière générale, le stress oxydant et l'inflammation générés par l'insulinorésistance sont associée à une augmentation de la perméabilité de la BHE ce qui peut altérer le transport et la clairance d'Aβ (202).

Figure 18. Schéma hypothétique des conséquences d'une consommation excessive de glucides raffinés sur le développement de la Maladie d'Alzheimer



Inspiré de Butterfield et coll. 2015 (178), Liyanage et coll. 2019 (203), Tucsek et coll. 2014 (202).

Si l'insuline peut avoir des effets bénéfiques sur la cognition, paradoxalement, une concentration d'insuline élevée et persistante peut à l'inverse être délétère sur les fonctions cognitives. Une concentration d'insuline chroniquement élevée peut donc conduire à l'insulinorésistance. Le pancréas est capable de compenser en sécrétant davantage d'insuline et maintenir l'homéostasie du glucose pendant un certain temps avant l'apparition d'une hyperglycémie chronique. Ainsi, une hyperinsulinémie chronique peut contribuer silencieusement à l'initiation de la cascade pathologique de la MA des années ou des décennies avant l'apparition des premiers symptômes cliniques de démence (Figure 18).

3.2. Associations entre les glucides raffinés et la démence, la maladie d'Alzheimer et les troubles cognitifs

3.2.1. Apport des études expérimentales chez les rongeurs

Des études expérimentales chez les rongeurs permettent de comparer l'effet des glucides raffinés entre un groupe traité et non traité, dans des conditions standardisées. Elles peuvent nous renseigner sur la causalité dans les modèles étudiés et apporter des explications biologiques sur les phénomènes observés. Ensuite, la transposition à l'Homme dans des études d'intervention est essentielle pour augmenter le niveau de preuve et argumenter en faveur de la causalité. Ces études sont résumées dans le Tableau 1.

De nombreuses études chez le rongeur ont exploré l'effet d'une consommation d'eau sucrée *ad libitum* sur le développement de la MA. Chez des souris MA mutées sur les gènes *APP* et *PS1*, l'apport d'eau sucrée augmente le poids, l'intolérance au glucose, l'insulinémie, la cholestérolémie et l'expression de la protéine ApoE. De plus, ces souris transgènes buvant de l'eau sucrée ont davantage de plaques amyloïdes et de troubles de l'apprentissage spatial et de la mémoire que les souris buvant seulement de l'eau (38). L'apport d'eau sucrée favorise le développement de l'insulinorésistance, notamment en augmentant la signalisation de la voie mTOR, une protéine kinase impliquée dans l'homéostasie énergétique qui phosphoryle directement le récepteur de l'insuline. L'inhibition de la voie mTOR par la rapamycine protège de l'apparition de plaques amyloïdes (39). Chez des souris sauvages (*Wild-Type*), les effets délétères de la consommation d'eau sucrée sont également visibles. Elles sont plus anxieuses et déprimées et présentent une altération de la mémoire spatiale (204). Les souris transgènes ou sauvages buvant de l'eau sucrée présentent également une altération de la fonction mitochondriale et un stress oxydant avec notamment une augmentation de la production de H_2O_2, une diminution du niveau de vitamine E et du rapport glutathion réduit/oxydé (205). Un apport d'eau sucrée en plus d'un régime riche en lipides rend les rats sauvages insulinorésistants et induit une réduction de la densité des épines dendritiques dans la région CA1 de l'hippocampe (206). Par ailleurs, chez des rats sauvages, l'administration de pioglitazone, un anti-diabétique agoniste des récepteurs PPAR-γ (*Peroxisomal Proliferator Activated Receptor γ*) protège des changements induits par l'eau sucrée au fructose (207).

D'autres études se sont intéressées à l'effet d'un régime pauvre ou riche en glucides sur la pathologie de la MA. Chez des souris MA transgéniques, le régime cétogène a montré des effets bénéfiques sur les altérations cérébrales et cognitives. Un régime cétogène comporte un pourcentage

très faible de glucides et un pourcentage élevé de lipides qui favorisent la production hépatique de corps cétoniques, mimant ainsi les effets du jeûne. Après 43 jours, les souris transgéniques sous régime cétogène ont une diminution significative d'$A\beta_{40}$ et $A\beta_{42}$ solubles dans le cerveau mais aucun changement comportemental n'est détecté (208). Les rongeurs sous régime riche en sucres montrent également une augmentation d'Aβ dans le cortex et le sérum, une augmentation de l'inflammation et une augmentation de la masse grasse viscérale avant la prise de poids et davantage d'insulinorésistance comparés aux rongeurs non exposés (209–212). Un régime riche en glucides semble avoir des effets similaires à ceux associés à l'apport d'eau sucrée : des troubles de l'apprentissage et de la mémoire, une augmentation des plaques amyloïdes, de l'insulinorésistance (212,213).

Chez les rongeurs, la consommation des glucides raffinés semble favoriser l'accumulation de plaques amyloïdes, l'insulinorésistance, l'inflammation et le stress oxydant ayant pour conséquences des troubles de l'apprentissage spatial et de la mémoire.

Tableau 1. Études expérimentales chez les rongeurs caractérisant l'effet des sucres/glucides sur la neuropathologie de la Maladie d'Alzheimer.

Réf.	Modèle	Sexe	Âge (mois)	n par groupe	Exposition	Durée (semaines)	Résultats
(38)	Souris APP/PS1	M	2	7-8	Eau 10% saccharose	25	↘ apprentissage spatiale et mémoire ↗ plaques amyloïdes ↗ expression d'ApoE
(39)	Souris APP/PS1/tau	F	12	15	Eau 20% saccharose ± rapamycine	12	Altération de la voie de signalisation de l'insuline ↗ voie de signalisation mTOR ↗ plaques amyloïdes
(205)	Souris 3xTg-AD	M	4	5-6	Eau 20% saccharose 28 semaines	28	Altération de la respiration mitochondriale Stress oxydant ↗ Aβ
(204)	Souris C57/B16	M	3	9-10	Eau 20% saccharose ± DSP4 12 semaines	12	↗ dépression (nage forcée) ↘ mémoire spatiale ↗ activité AchE, NO ↘ P-GSK3β et ↗ P-Tau
(206)	Rats *Wild-Type*	M	2	8-9	Régime riche en lipide + 20% de sirop de maïs	32	↘ potentialisation à long terme (CA1) ↘ densité dendritique de l'hippocampe ↘ BDNF
(207)	Rats Wistar	M	1,5	10	Eau 10% fructose ± pioglitazone	16	↗ Aβ ↗ BACE1, PS1 et ↘ IDE dans le cortex et l'hippocampe (effet protecteur du pioglitazone)
(208)	Souris APP (V717I)	F	3	8	Régime cétogène	5	Pas de différence de comportement ↘ $A\beta_{40}$, $A\beta_{42}$
(209)	Souris APP/PS1	M	2,5	7-10	Régime riche en sucre (35% saccharose)	28	Inflammation ↗ Aβ, ↘ signalisation de la leptine ↗ masse grasse viscérale
(210)	Rats Sprague-Dawley	-	-	8	Régime riche en lipide et en sucre	24, 36 et 48	Insulinorésistance, inflammation Découplage de la voie de signalisation de l'insuline ↗ Aβ et P-Tau (S199, S396)

Réf.	Modèle	Sexe	Âge (mois)	n par groupe	Exposition	Durée (semaines)	Résultats
(211)	Rats Wistar	M	2-3	8	Régime riche en lipide ou en sucre	4	↗ $A\beta_{40}$ et $A\beta_{42}$, ↗ APP et Tau (effet protecteur de l'environnement enrichi)
(213)	Souris APPSweDI	M	2	3	Régime riche en lipide ou en glucide ou en protéine	24	↘ apprentissage spatiale et mémoire avec les 3 régimes (++ lipide) ↗ plaques amyloïdes avec un régime riche en glucides
(212)	Rats *Wild-Type*	M	3 24	7-10	Régime riche en glucides raffinés	28	↘ mémoire liée à l'hippocampe et l'amygdale Inflammation (effet protecteur du DHA)

3.2.2. Études observationnelles : le risque de MA et de troubles cognitifs

Études transversales (Tableau 2)

Quelques études transversales ont exploré l'association entre la consommation de glucides raffinés et une altération des fonctions cognitives.

Trois études transversales se sont principalement intéressées à la CG comme exposition nutritionnelle chez des personnes âgées de plus de 55 ans. La première a mis en évidence une diminution du score de cognition globale de 0,017 point pour une augmentation d'une unité de CG pour 1 000 kcal chez les participants insulinorésistants (HOMA-IR > 2,35). Cette étude a également montré que cette association touchait plus particulièrement la mémoire visuelle (214). La deuxième étude a montré qu'un régime à CG élevée multipliait le risque de troubles cognitifs par 4,5 comparé à un régime à CG faible (215). La troisième étude n'a pas identifié d'association significative entre la CG et les fonctions cognitives. En revanche, la consommation de sucres était associée à une diminution des performances cognitives globales, de la mémoire, des fonctions exécutives et des fonctions visuospatiales (216).

Ensuite, une étude américaine a mis en évidence que la consommation d'une boisson sucrée ou plus par jour était associée à des marqueurs précliniques de la MA, dont l'altération de la mémoire (217). Un apport excessif en sucres est également associé à une altération des fonctions cognitives en particulier pour les sucres libres, les boissons sucrées, les gâteaux et les desserts. En revanche, la consommation de sucres provenant des fruits ou de plats « fait maison » était associée à de meilleures fonctions cognitives (218). Chez des individus non diabétiques, une consommation de sucres supérieure à 145,5 g/j multipliait le risque de troubles cognitifs par 2,23 en comparaison d'une consommation inférieure à 82 g/j (219). Enfin, chez les non-porteurs d'APOE4, une consommation élevée de glucides était associée à une diminution de la mémoire épisodique alors que chez les porteurs d'APOE4, une consommation élevée de glucides était associée à une diminution des capacité d'attention (220).

Ces études transversales suggèrent un lien potentiel entre la consommation de glucides raffinés et la présence de troubles cognitifs. Toutefois, elles ne permettent pas d'émettre des hypothèses sur la causalité de la relation. Une consommation excessive de glucides raffinés pourrait très bien être un effet compensatoire résultant de l'altération des fonctions cognitives ayant déjà commencé.

Tableau 2. Études transversales explorant l'association entre la consommation de glucides raffinés et les troubles cognitifs

Réf.	**Étude** (Pays, année)	N	Âge (années)	Évènements	Variables nutritionnelles	Résultats
(214)	***Brain in Motion* study** (Canada, 2010)	194	55-86	▪ Fonctions cognitives (7 tests : score globale)	▪ CG	Association inverse entre la CG et la cognition globale (Z-Score) et la mémoire visuelle chez les individus insulinorésistants
(215)	**The ELDERMET project** (Irlande, 2008)	208	64-93	▪ Troubles cognitifs (MMSE<24)	▪ CG	Association entre la CG et le risque de troubles cognitifs
(216)	**Alzheimer's Prevention through Exercise study** (USA, 2013)	128	≥ 65	▪ Fonctions cognitives (7 tests : score globale)	▪ CG ▪ Sucres ▪ Glucides	Association inverse entre les sucres et la cognition globale (Z-Score), la mémoire, les fonctions exécutives et visuospatiales
(217)	**The Offspring cohort** (USA, 1998) **The Third Generation cohort** (USA, 2008)	4 276	≥ 30	▪ Fonctions cognitives	▪ Boissons sucrées	Association inverse entre les boissons sucrées (≥ 1 fois/j) et la mémoire épisodique
(218)	**Longitudinal study on neuroprotective model for healthy longevity** (Malaisie, 2016)	1 209	≥ 60	▪ Troubles cognitifs (MMSE<24)	▪ Sucres totaux ▪ Sucres libres[2]	Association entre les sucres (totaux ou libres) et le risque de troubles cognitifs
(219)	**The Boston Puerto Rican Health Study** (USA, 2004)	737	45-75	▪ Troubles cognitifs (MMSE<24) ▪ Fonctions cognitives (6 tests)	▪ Sucres totaux[1] ▪ Sucres ajoutés[3] ▪ Boissons sucrées ▪ Aliments sucrés	Association entre les sucres (totaux, ajoutés et les boissons sucrées) et le risque de troubles cognitifs Association inverse entre les sucres totaux et la mémoire épisodique
(220)	**Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle** (Australie, 2006)	666	≥ 60	▪ Fonctions cognitives (14 tests : score globale)	▪ Glucides	Association inverse entre les glucides et la mémoire verbale (non-porteurs d'APOE4) et l'attention (porteurs d'APOE4)

[1] sommes du glucose, galactose, fructose, saccharose, lactose et maltose

[2] monosaccharides et disaccharides ajoutés par l'industrie agroalimentaire ou ajoutés pendant la préparation du repas, miel, sirop et jus de fruits

[3] monosaccharides et disaccharides ajoutés par l'industrie agroalimentaire ou ajoutés pendant la préparation du repas

Études longitudinales (Tableau 3)

La seule étude longitudinale ayant analysé spécifiquement l'association entre la CG et le risque de MA n'a pas montré d'association significative (221). De même, une analyse longitudinale menée à partir de la cohorte *Framingham Heart* n'a pas mis en évidence d'association entre une consommation excessive de boissons sucrées et le risque de démence sur 10 ans de suivi (25). Toutefois, dans cette même cohorte, une étude récente a finalement démontré que les sucres dans les boissons multipliait le risque de démences toutes causes par 2,8 et le risque de MA par 2,6 sur 19 ans de suivi (222). Ces résultats sont en accord avec les résultats de la *Women's Health Initiative* montrant que les femmes consommant plus de 118,3 g/j de sucres avait 1,21 fois plus de risque de MA que les femmes consommant moins de 64,4 g/j (223). De même, l'étude CAIDE a souligné qu'une diminution de l'apport en sucres en milieu de vie est associée à un plus faible risque de démence (224).

Concernant l'association entre la consommation de glucides raffinés et le déclin cognitif, une étude britannique a mis en évidence qu'un IG élevé à 53 ans était associé à une altération de la mémoire et de la vitesse de traitement de l'information à l'âge de 69 ans. Cependant, ces associations perdent leur significativité après ajustement sur le niveau d'étude et les capacités cognitives à l'âge de 15 ans (225). Des résultats similaires ont été reportés dans la cohorte EPIC : l'IG et l'apport en glucides n'étaient pas associés à une diminution des fonctions cognitives mesurées 14 ans après. En revanche, une CG élevée était associée à un risque plus important de déclin cognitif (226). De même, dans l'étude SATSA, une alimentation à CG élevée était associée à de faibles performances cognitives et un déclin cognitif sur 16 ans de suivi, en particulier pour la mémoire et les capacités verbales (198). Enfin, une consommation de sucres « presque de tous les jours » augmentait le risque de déclin cognitif de 17% (227).

Au regard de ces études longitudinales, il n'existe à l'heure actuelle pas de consensus concernant le fait qu'une consommation élevée de glucides raffinés favorise le développement de troubles cognitifs et de démence. En effet, même si certaines études ont pu mettre en évidence une relation, celle-ci n'est pas toujours robuste et l'exposition nutritionnelle pour évaluer la consommation de glucides raffinés est variable. Il est donc nécessaire d'analyser les liens entre la consommation de glucides raffinés et la cognition dans d'autres cohortes longitudinales à grande échelle, afin de prendre en compte un temps suffisamment long entre l'exposition et la survenue de démence et du déclin cognitif.

Tableau 3. Études longitudinales explorant l'association entre la consommation de glucides raffinés et le risque de démence, de MA et de déclin cognitif

Réf.	**Étude** (Pays, année)	N	Âge (années)	Durée du suivi	Évènements	Variables nutritionnelles	Résultats
(221)	**Cohort of elderly subjects in New York City** (USA, 2000)	939	≥ 65	6 ans	▪ MA	▪ CG	Pas d'association entre la CG et le risque de MA
(25)	**The Framingham Heart Study Offspring cohort** (USA, 1998)	1 484	≥ 60	10 ans	▪ Démence toutes causes ▪ MA	▪ Boissons sucrées	Pas d'association entre les boissons sucrées et le risque de démence toutes causes ou MA.
(222)	**The Farmingham Heart Study** (USA, 1948)	1 384		19 ans	▪ Démence toutes causes ▪ MA	▪ Sucres dans les boissons	Association entre les sucres dans les boissons et le risque de démence toutes causes ou MA
(223)	**Women's Health Initiative – Dietary Modification Trial** (USA, 1993)	37 689	50-79	18 ans	▪ MA	▪ Sucres	Association entre les sucres et le risque de MA
(224)	**The Cardiovascular Risk Factors, Aging, and Dementia study, CAIDE** (Finlande, 1998)	535	≥ 65	17 ans	▪ Démence	▪ Sucres	Association entre les sucres et le risque de démence
(225)	**British 1946 birth cohort** (Royaume-Uni, 1946)	1 252	≥ 53	16 ans	▪ Déclin cognitif (Fonctions cognitives à 69 ans)	▪ IG à 53 ans	Association entre l'IG et un déclin cognitif mais plus d'association après ajustement en plus du sexe
(226)	**ATENA – European Prospective Study into Nutrition and Chronic disease, EPIC** (Italie, 1993)	1 514	30-69	14 ans	▪ Déclin cognitif ▪ (fonctions cognitives)	▪ CG ▪ IG ▪ Glucides	Association entre CG et déclin cognitif. Pas d'association significative avec l'IG et glucides.
(198)	**Swedish Adoption Twin Study of Aging, SATSA** (Suède, 1987)	553	≥ 50	16 ans	▪ Déclin cognitif	▪ Alimentation basée sur la CG	Association entre CG et un déclin cognitif des capacités verbales
(227)	**Chinese Longitudinal Health Longevity Survey** (Chine, 1998)	4 749	≥ 80	15 ans	▪ Déclin cognitif (MMSE ≤ 17)	▪ Sucres	Association entre une consommation de sucres tous les jours et le risque de troubles cognitifs.

3.2.3. Études observationnelles et expérimentales : les biomarqueurs de la MA

Études observationnelles transversales (Tableau 4)

Quelques études se sont intéressées au lien entre la consommation de glucides raffinés et certains biomarqueurs de la MA tels que les plaques amyloïdes mesurées par imagerie PET et le volume de l'hippocampe. Il a été montré qu'un régime à CG élevée, des apports en sucres ou en glucides élevé étaient associés à une plus grande quantité de plaques amyloïdes au niveau du gyrus cingulaire, du précuneus, du lobe latéral temporal et du lobule supérieur pariétal (216). Cette association n'a pas été retrouvée dans une étude australienne, probablement due à une faible taille d'échantillon (220). Par ailleurs, une seule étude s'est intéressée aux altérations structurales du cerveau en lien avec une alimentation riche en glucides raffinés. Une consommation excessive de boissons sucrées était associée à une diminution du volume cérébral total et de l'hippocampe. Dans un premier modèle, une consommation excessive de boissons sucrées était également associée à un volume plus important d'hypersignaux de la substance blanche (HSB) mais le résultat n'était plus significatif après ajustement sur la qualité du régime, l'activité physique, le tabac, les antécédents cardiovasculaires, l'hypertension, le taux de cholestérol, le diabète de type 2 et le statut APOE4 (217).

Études expérimentales (Tableau 4)

Un groupe de recherche américain a étudié l'effet d'un régime isocalorique *LOW* ou *HIGH* sur l'Aβ dans le LCR et dans le sang. Le régime *LOW* était à faible IG (<55) et contenait peu de lipides saturés (<7%), tandis que le régime *HIGH* était à fort IG (>70) et contenait davantage de lipides saturés (25%). Un premier essai contrôlé randomisé a été réalisé sur 20 témoins et 29 patients MCI présentant des troubles mnésiques. Chaque groupe a été divisé en deux pour suivre un régime isocalorique *LOW* ou *HIGH* pendant quatre semaines. Dans le groupe MCI, le régime *HIGH* diminuait la concentration d'$A\beta_{42}$ dans le LCR comparé au groupe témoin. À l'inverse, le régime *LOW* augmentait la concentration d'$A\beta_{42}$ dans le LCR des MCI par rapport au groupe témoin (228). Ces résultats suggèrent que le régime *LOW* a potentiellement des effets bénéfiques sur l'$A\beta_{42}$, étant donné qu'une faible concentration d'$A\beta_{42}$ dans le LCR est plutôt associé à la conversion des patients MCI vers la MA (69). Une autre étude de ce même groupe de recherche a exploré les liens entre l'Aβ plasmatique non lié à un lipide et le régime *LOW* ou *HIGH*. Le régime *HIGH* augmentait les concentrations plasmatiques d'$A\beta_{42}$ et d'$A\beta_{40}$ par rapport à un régime *LOW* (229). Enfin, chez les patients MCI porteurs d'APOE4 la consommation d'un repas *HIGH* augmentait les concentrations plasmatiques d'$A\beta_{42}$ et d'$A\beta_{40}$ post-prandiales par rapport à un repas à *LOW* (230).

Tableau 4. Études transversales ou expérimentales explorant l'association entre la consommation de glucides raffinés et les biomarqueurs de la MA

Réf.	**Étude** (Pays, année)	N	Âge (années)	Évènements	Variables nutritionnelles	Résultats
(216)	**Alzheimer's Prevention through Exercise study** (USA, 2013)	128	≥ 65	▪ Plaque amyloïde	▪ CG ▪ Sucres ▪ Glucides	Association entre la CG, les sucres ou les glucides et les plaques amyloïdes
(220)	**Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle** (Australie, 2006)	137	≥ 60	▪ Plaque amyloïde	▪ Glucides	Pas d'association significative entre les glucides et les plaques amyloïdes
(217)	**The Offspring cohort** (USA, 1998) **The Third Generation cohort** (USA, 2008)	4 276	≥ 30	▪ Volume cérébral et de l'hippocampe ▪ Volume d'HSB	▪ Boissons sucrées	Association inverse entre les boissons sucrées (≥ 1 fois/j) et le volume cérébral et le volume de l'hippocampe Pas d'association entre les boissons sucrées et le volume d'HSB dans le modèle 2 et 3
(228)	**Essai contrôlé randomisé** (USA, 2010)	49	≥ 55	▪ $A\beta_{42}$ dans le LCR	▪ Régime *HIGH* ▪ Régime *LOW* (4 semaines)	*HIGH* vs *LOW* : ↗ insuline, cholestérol, HDL, LDL dans le sang ↘ insuline, ApoE dans le LCR, mémoire visuelle Témoins : *HIGH* ↗ $A\beta_{42}$, peroxydation des lipides MCI : *LOW* ↗ $A\beta_{42}$, ↘ peroxydation des lipides
(229)	**Essai contrôlé randomisé** (USA, 2010)	47	≥ 55	▪ $A\beta_{42}$ et $A\beta_{40}$ plasmatique, non lié à un lipide	▪ Régime *HIGH* ▪ Régime *LOW* (4 semaines)	*HIGH* vs *LOW* : ↗ $A\beta_{42}$ et $A\beta_{40}$ Pas de différence pour l'ApoE plasmatique
(230)	**Essai contrôlé randomisé cross-over** (USA, 2014)	46	≥ 55	▪ $A\beta_{42}$ et $A\beta_{40}$ plasmatique	▪ Repas *HIGH* ▪ Repas *LOW* (espacé de 4 semaines)	*HIGH* vs *LOW* : - Témoins APOE4 : ↘ $A\beta_{42}$ et $A\beta_{40}$, ↗ mémoire - MCI APOE4 : ↗ $A\beta_{42}$ et $A\beta_{40}$, ↘ mémoire

Dans l'ensemble, rares sont les études qui se sont spécifiquement intéressées à l'effet d'une alimentation riche en glucides raffinés et aux biomarqueurs de la MA. Les résultats des études actuelles sont assez variables et semblent être influencés par le statut cognitif initial et le statut APOE4.

3.3. Facteur d'interaction potentiel : le statut APOE4

Dans les études épidémiologiques, les individus porteurs d'APOE4 ont souvent démontré une plus grande susceptibilité à certains facteurs de risque de la MA (85). Cette susceptibilité pourrait également exister vis-à-vis de la consommation des glucides raffinés.

3.3.1. Des interactions statistiques entre le statut APOE4, l'alimentation et le métabolisme du glucose dans la relation avec la maladie d'Alzheimer

On parle de facteur d'interaction statistique pour désigner un facteur qui modifie l'effet de l'exposition et le risque de la maladie. Un facteur lié à la fois à la CG et au risque de MA (ou de déclin cognitif) est potentiellement un facteur d'interaction dans la mesure où cette modification d'effet peut être expliquée biologiquement ou cliniquement.

Dans les régimes alimentaires, le statut APOE4 a déjà été identifié comme facteur d'interaction potentiel. Notamment, une version australienne du MeDi était associée à de meilleures fonctions exécutives sur 3 ans chez les porteurs d'APOE4 alors qu'un régime occidental était associé à un déclin cognitif important des fonctions visuospatiales chez les non-porteurs d'APOE4 (231). Quelques études ont également noté une modification d'effet due au statut APOE4, dans la relation entre la consommation de poissons ou d'AGPI ω3 et le risque de MA (232). De nombreux travaux ont montré que le statut APOE4 était susceptible de modifier l'association entre la MA et des facteurs du métabolisme du glucose comme la glycémie, l'insulinémie ou l'insulinorésistance. Il a notamment été montré qu'une glycémie élevée en milieu de vie était associée à une neuropathologie plus sévère de la MA chez les porteurs d'APOE4 (233). De même, l'insulinémie à jeun et l'insulinorésistance, mesurée par le HOMA-IR (*Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance*), étaient toutes deux associées à un risque de MA sur 32 ans de suivi chez les porteurs d'APOE4. En revanche, une réponse insulinique aiguë suite à un test de tolérance au glucose n'était pas associée au risque de MA chez les porteurs d'APOE4 mais seulement chez les non-porteurs d'APOE4 (36). De plus, une étude pilote a mis en évidence une augmentation graduelle du nombre de plaques amyloïdes mesuré par imagerie PET selon l'insulinorésistance et le statut APOE4. Les individus insulinorésistants porteurs d'APOE4 avaient le niveau de plaques amyloïdes le plus élevé (199). Cependant, aucune interaction n'a été détectée,

probablement à cause d'un manque de puissance (n = 60). Par ailleurs, une autre étude longitudinale de 7 ans n'a pas trouvé d'interaction entre le statut APOE4 et le métabolisme du glucose (37). Enfin, dans la cohorte Honolulu-Asia Aging, le risque de développer la MA était multiplié par 5,5 si les individus étaient à la fois diabétiques et porteurs d'APOE4 (125).

Ces interactions statistiques entre le statut APOE4, l'alimentation et le métabolisme du glucose dans la relation avec la MA suggèrent qu'il existe un ou des mécanismes biologiques dans lesquels interagissent le métabolisme du glucose et la protéine ApoE.

3.3.2. ApoE4 interagit avec l'insuline et le métabolisme du glucose

Des études *in vitro* et *in vivo* suggèrent qu'il existe effectivement des explications biologiques aux interactions statistiques entre le métabolisme du glucose et le statut APOE4.

Tout d'abord, ApoE intervient dans la régulation de la voie de signalisation de l'insuline. Chez des souris transgéniques exprimant *apoe3* et *apoe4* humains, il a été montré qu'ApoE4 altérait la signalisation cérébrale de l'insuline de façon âge-dépendante par rapport à ApoE3. En revanche, aucune altération de la signalisation de l'insuline n'a été identifiée en périphérie dans les muscles et le foie. Dans des neurones en culture, ApoE4 est capable d'internaliser le récepteur de l'insuline (40%), d'inhiber la glycolyse et la respiration mitochondriale induite par l'insuline. Ces résultats suggèrent qu'ApoE4 amplifie l'insulinorésistance cérébrale et pourrait diminuer la sensibilité à l'insuline en périphérie (113). De plus, il a également été montré que le facteur de transcription PPAR-γ était négativement régulé chez les souris exprimant *apoe4* humain comparé aux souris exprimant *apoe2*. Or, PPAR-γ joue un rôle important dans le métabolisme des glucides et est connu pour augmenter la sensibilité à l'insuline (92,234).

En outre, ApoE joue un rôle dans le métabolisme du glucose. Chez des souris *apoe4*, les niveaux de transcrits de GLUT3 était inférieurs à ceux des souris *apoe3*. Or, GLUT3 est l'isoforme prédominant dans les régions du cerveau vulnérables à la MA (92). L'expression de GLUT4 était également diminuée chez les souris *apoe4* (234). Donc, une faible expression de GLUT3 et GLUT4 pourrait amener à un apport énergétique insuffisant chez les porteurs d'APOE4. De plus, l'activité glycolytique et la respiration mitochondriale des souris *apoe4* étaient diminuées par rapport aux souris *apoe2* (92). Ces résultats sont en accord avec les études épidémiologiques montrant que les porteurs d'APOE4, en bonne santé cognitive, ont un métabolisme cérébral du glucose plus faible que les non-porteurs (109,235). Enfin, l'exposition aux glucides raffinés pourrait augmenter la quantité d'ApoE. Le niveau d'ApoE était 2,5 fois plus élevé dans le cerveau des souris consommant de l'eau sucrée comparé à celui des souris témoins (38).

ApoE4 altère davantage la signalisation de l'insuline et le métabolisme du glucose qu'ApoE3 et ApoE2 rendant les porteurs d'APOE4 plus sujets à l'insulinorésistance. De plus, les différences d'action entre les isoformes semblent se creuser avec l'avancée en âge.

3.3.3. Ces interactions sont des facteurs aggravant de la maladie d'Alzheimer

Le statut APOE4 combiné à la consommation excessive de glucides raffinés pourrait être un facteur de risque conséquent du développement de la MA.

Premièrement, les porteurs d'APOE4 sont plus sujets à l'insulinorésistance qui pourrait être amplifiée par la consommation de glucides raffinés. Comme énoncé précédemment, les porteurs d'APOE4 présentent un hypométabolisme cérébral du glucose, qui est aussi utilisé comme un biomarqueur de la MA (66). Il est étonnant de constater que, même chez des sujets jeunes, l'hypométabolisme est détectable (108). Cet hypométabolisme, détecté par imagerie, peut en partie s'expliquer par une insulinorésistance.

Deuxièmement, ApoE4 et l'insuline sont toutes deux impliquées dans le métabolisme d'Aβ. ApoE4 augmente l'agrégation d'Aβ et diminue la clairance par différents mécanismes (107) (partie 1.3.1 page 19) tandis qu'une concentration élevée d'insuline diminue la clairance d'Aβ par inhibition compétitive de l'IDE. L'expression de cette enzyme est diminuée de 50% dans l'hippocampe des patients MA porteurs d'APOE4 en comparaison à celle des sujets témoins ou non-porteurs d'APOE4 (236). Une seule étude d'intervention a évalué les variations d'Aβ dans le sang suite au passage d'un régime à faible IG (<55) et faible en lipides saturés (7%), appelé *LOW*, à un régime à fort IG (>70) et riche en lipides saturés (25%), appelé *HIGH*, selon le statut APOE4. Chez les porteurs d'APOE4 présentant des troubles cognitifs, le passage d'un repas *HIGH* à *LOW* a conduit à une augmentation de la concentration plasmatique d'$A\beta_{42}$ et d'$A\beta_{40}$. De plus, les sujets ont montré une amélioration de la glycémie, de l'insulinémie post-prandiale et des fonctions exécutives ce qui suggère qu'un régime pauvre en glucides raffinés est bénéfique chez les porteurs d'APOE4 présentant des troubles cognitifs (230). De la même façon, une étude transversale a mis en évidence qu'une consommation élevée de glucides était associée à une diminution des capacités d'attention chez les porteurs d'APOE4 (220).

Troisièmement, les porteurs d'APOE4 sont plus sensibles au stress oxydant et à l'inflammation générés par l'insulinorésistance. Nous avons vu précédemment que la protéine ApoE4 confère une activité antioxydante inférieure à ses isoformes ApoE3 et ApoE2 ce qui rend les porteurs d'APOE4 plus sensibles au stress oxydant. Il a été montré qu'ApoE4 était associée à une peroxydation des lipides

élevée dans le cerveau et à des niveaux élevés d'EROs dans le sang (93). De plus, les neurones exprimant *apoe4* présentent une capacité respiratoire plus faible suggérant qu'ils pourront produire moins d'énergie en réponse à une augmentation de la demande énergétique, ce qui pourrait les rendre plus vulnérables au stress cellulaire (92). ApoE4 est également très sensible à la glycation. Elle peut lier les AGEs de façon 3 fois plus importante qu'ApoE3 ce qui suggère que les interactions entre le statut APOE4 et l'altération du métabolisme du glucose (glycation) peuvent contribuer à la formation de plaques amyloïdes (90,233). Enfin, Le statut APOE4 et l'insulinorésistance génèrent de l'inflammation propice à l'activation de la microglie. En effet, les gènes les plus différentiellement exprimés chez les souris *apoe4* comparées aux souris *apoe3* sont des gènes régulés par le facteur nucléaire NF-κB et l'activation microgliale par NF-κB était plus importante chez les souris *apoe4* (93). Or, l'inflammation dans l'insulinorésistance peut passer par la voie NF-κB et amplifier les effets inflammatoires chez les porteurs d'APOE4 (193).

L'interaction entre l'alimentation, incluant le métabolisme du glucose, et le statut APOE4 est assez souvent reportée. Cependant, il n'existe à l'heure actuelle aucune étude qui s'intéresse à la variabilité du risque de MA et déclin cognitif selon le statut APOE4 en relation avec un régime riche en glucides raffinés.

OBJECTIFS DE LA THÈSE

La consommation de glucides raffinés se traduit par une réponse glycémique et insulinique aiguë. L'hyperinsulinémie chronique induite par une alimentation riche en glucides raffinés augmente le risque de développer l'insulinorésistance. Or, l'hyperinsulinémie chronique et l'insulinorésistance peuvent déréguler le fonctionnement cellulaire et contribuer silencieusement à l'initiation de la cascade pathologique de la MA des décennies avant les premiers symptômes cliniques de démence.

Cependant, le lien direct entre une alimentation riche en glucides raffinés et la MA ou le déclin cognitif a été peu étudié. Le faible nombre d'études longitudinales s'intéressant à cette relation ne permet pas d'établir un consensus et les études utilisent des expositions nutritionnelles variables. Seulement trois études longitudinales calculent la CG pour estimer la consommation de glucides raffinés. De plus, la modification de la relation par le statut APOE4 n'est pas systématiquement explorée. Enfin, les relations entre la consommation de glucides raffinés et les biomarqueurs de la MA demeurent encore peu étudiées, en particulier vis-à-vis des peptides Aβ plasmatiques et des altérations volumétriques des structures cérébrales.

L'objectif principal de la thèse est d'étudier l'impact d'une alimentation riche en glucides raffinés dans la survenue de la maladie d'Alzheimer et de déclin cognitif par une approche épidémiologique.

L'objectif de la première partie est d'étudier l'association entre la consommation de glucides raffinés et le risque de démence ou de déclin cognitif sur une période de 12 ans en utilisant la CG comme estimateur de la consommation de glucides raffinés.

L'objectif de la deuxième partie est d'étudier l'association transversale entre la consommation de glucides raffinés et les biomarqueurs d'Aβ plasmatiques de la MA.

L'objectif de la troisième partie est d'étudier l'association transversale entre la consommation de glucides raffinés, les changements glucométaboliques et différents volumes cérébraux chez les sujets en phase prodromique de démence.

Chaque objectif fera l'objet d'une partie spécifique dans la partie **Résultats**. Les méthodes seront présentées dans la prochaine partie.

PARTIE 2 :

MATERIEL ET MÉTHODES

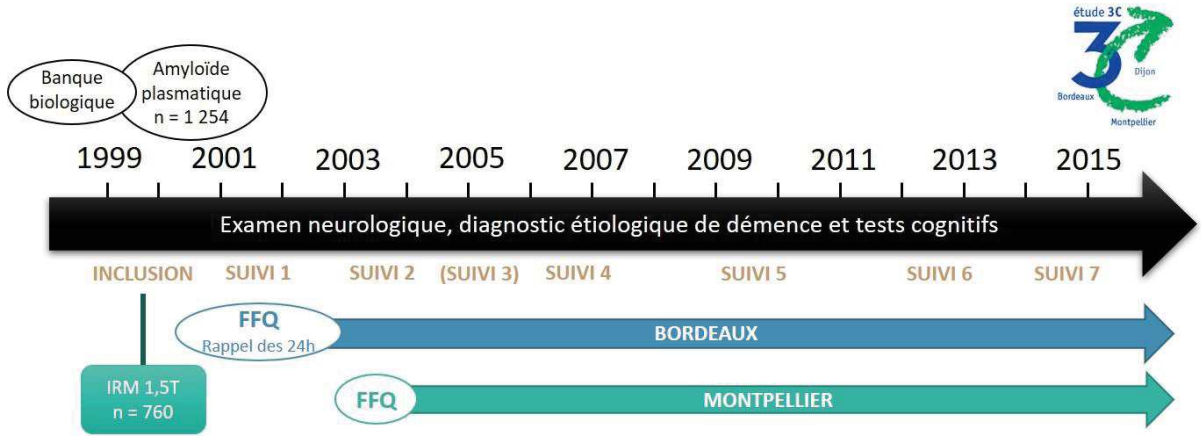
1. La cohorte Trois-Cités

1.1. Contexte et objectifs de l'étude

L'étude des Trois Cités (3C) est une étude de cohorte prospective multicentrique (Bordeaux, Montpellier et Dijon). Elle a pour objectif principal d'estimer le risque de démence et de troubles cognitifs attribuables aux facteurs vasculaires (237). Elle a également pour objectif d'étudier des facteurs de risque cliniques, biologiques, génétiques et environnementaux des troubles cognitifs et psychologiques liés au vieillissement. Le protocole a été approuvé par le Comité Consultatif de Protection des Personnes de l'Hôpital du Kremlin-Bicêtre et tous les participants ont signé un consentement éclairé. L'inclusion a démarré en 1999. Les participants ont ensuite été suivis tous les 2 à 3 ans : S1 à 2 ans (2001-2002), S2 à 4 ans (2003-2004), S3 à 5 ans (2005), S4 à 7 ans (2006-2007), S5 à 10 ans (2009-2010), S6 à 13 ans (2012-2013) et S7 à 15 ans (2014-2015). Toutefois, le S3 n'a pas fait l'objet d'une visite : les participants ont simplement répondu à des auto-questionnaires téléphoniques et envoyés par courrier.

Dans ce travail de thèse, seules les données des participants de Bordeaux et de Montpellier ont été analysées (n = 4 363) car ces deux centres ont utilisé le même questionnaire de fréquence de consommation alimentaire (FFQ : *Food Frequency Questionnaire*) au S1 pour Bordeaux et au S2 pour Montpellier (Figure 19).

Figure 19. Schéma descriptif du recueil des données dans l'étude 3C



1.2. Inclusion

Les participants ont été sélectionnés aléatoirement à partir des listes électorales entre 1999 et 2000. Au total, 9 294 personnes, âgées de 65 ans et plus, et non institutionnalisées ont accepté de

participer à l'étude. Lors d'un entretien standardisé, des informations sur le statut sociodémographique, le mode de vie et l'état de santé ont été recueillies. Au cours du même entretien, des psychologues ont évalué les performances cognitives, l'intensité des troubles dépressifs et l'incapacité fonctionnelle par des échelles spécifiques. Des mesures ont également été réalisées dont la pression artérielle systolique et diastolique, le poids, la taille, le tour de taille et le tour de hanche. Enfin, environ 8 700 participants ont accepté de réaliser un bilan biologique (glycémie, cholestérol total, HDL, LDL, triglycérides, créatinine, …) ainsi que le génotypage du gène *apoe*.

1 254 participants des 3 centres ont été sélectionnés de façon aléatoire, en stratifiant sur le centre, l'âge et le sexe, pour évaluer (entre autres) les concentrations plasmatiques de peptides Aβ (73)(partie 7 page 76).

Enfin, 760 participants montpellierains, de moins de 80 ans, ont bénéficié d'une IRM (partie 8 page 76).

1.3. Suivi

Les examens de suivi ont notamment permis de collecter des informations médicales et des informations sur l'état psychiatrique (Mini International Neuropsychiatric Interview et symptomatologie dépressive : échelle CESD) et neuropsychologique (tests cognitifs présentés en Annexe 3) des participants. À chaque suivi, un diagnostic de démence a été effectué par un neurologue, selon les critères révisés du DSM-IV (238). Puis le diagnostic a été validé par un panel national de neurologues indépendants.

2. Données nutritionnelles

2.1. Questionnaire de fréquence de consommation alimentaire

Les participants ont complété un FFQ de 148 items au S1 (Bordeaux, n = 1755) ou S2 (Montpellier, n = 1 690). Le FFQ est divisé selon les différents repas de la journée (petit déjeuner, déjeuner et dîner) et les trois collations entre les repas (Annexe 1).

Il renseigne sur la fréquence de consommation d'aliments ou de boissons couramment consommés par des items à 11 classes : moins d'une fois par mois ; 1 fois par mois ; 2 fois par mois ; 3 fois par mois ; 1 par semaine ; 2 fois par semaine ; 3 fois par semaine ; 4 fois par semaine ; 5 fois par semaine ; 6 fois par semaine et 7 fois par semaine. De plus, le FFQ comporte des questions générales sur les habitudes de consommation de différents composés alimentaires comme le lait (entier, demi-écrémé, écrémé), la confiture (normale ou allégée) et l'utilisation de matières grasses en cuisson,

assaisonnement ou accompagnement. Ces items sont décomposés en 4 classes : toujours, le plus souvent, rarement et jamais.

Les items à 11 classes ont été transformés en variables discrètes de la façon suivante : 0 pour moins d'une fois par mois ; 0,25 pour 1 fois par mois ; 0,5 pour 1 fois par mois ; 0 ,75 pour 3 fois par mois ; 1 à 7 pour 1 à 7 fois par semaine. Ces variables discrètes sont exprimées en fréquence de consommation par semaine. Les items à 4 classes ont également été transformés en variables discrètes : 1 pour toujours ; 0,67 pour souvent ; 0,33 pour rarement ; 0 pour jamais.

2.2. Questionnaire de rappel des dernières 24h

Pour les participants bordelais, des diététiciens ont fait passer un questionnaire de rappel des dernières 24h au S1. Ils ont enregistré tous les aliments et boissons consommés dans les 24 heures précédant l'entretien (week-end exclu). Les quantités d'aliments consommés ont été estimées à l'aide d'un recueil de photographies édité pour l'étude SU.VI.MAX (239) qui proposait 7 tailles de portions pour 236 aliments et boissons. Ces données ont été précédemment décrites (240).

Dans ce travail, les données du rappel des 24h ont été utilisées pour valider l'utilisation de la CG et l'apport énergétique à partir des données du FFQ pour les deux centres. Elles ont également pu être utilisées en analyse de sensibilité.

2.3. Estimation de la charge glycémique

Pour chaque items du FFQ, la CG a été calculée en supposant une consommation de portion standard des aliments et des boissons, selon la Table internationale des valeurs d'index glycémique et de charge glycémique (241–243). La CG a été obtenue en multipliant l'IG par la portion de glucides disponibles (g) dans l'aliment ou la boisson et divisé par 100 (*E1*). La portion de glucides disponible a été obtenue en multipliant la quantité de glucides pour 100 g dans l'aliment par la portion standard et divisée par 100 (*E2*). Des exemples de calcul sont présentés dans le Tableau 5. Les aliments pauvres en glucides comme la viande, les œufs et les légumes ont une CG nulle.

$$CG = \frac{IG}{100} \times Portion\ de\ glucides\ disponible \qquad (E1)$$

$$Portion\ de\ glucides\ disponibles = \frac{Quantité\ de\ glucides\ pour\ 100g}{100} \times Portion\ standard \qquad (E2)$$

Tableau 5. Exemple de calcul de la charge glycémique selon différents items du FFQ.

Aliments ou boissons	IG	Portion standard (g)	Glucides disponibles (g)	CG
Pain, baguette	75	30	18	13,5
Biscottes	60	30	13	7,8
Beurre	0	12,5		0
Viennoiserie	59	57	26	15,34
Céréales	81	30	25	20,25
Biscuits secs	56	36	24	13,44
Yaourt	19	200	14	2,66
Fromage	0	30		0
Fruits	39	120	16	6,24
Œufs	0	60		0
Volaille	0	120		0
Poisson	0	75		0
Légumes	0	80		0
Pâtes	54	180	48	29
Pommes de terre	83	150	20	17
Lait	30	250	13	3,9
Jus de fruits	63	250	26	16,38
Soda	63	250	26	16,38
Soda (0% de sucre)	0	250		0
Bière	66	250	8	5,28

Puis, pour chaque individu, les items ont été pondérés par la CG correspondant à chaque aliment ou boisson en multipliant la matrice de fréquence de consommation par le vecteur de la CG (*E3*). Enfin, les items ont été sommés par repas ou collations (petit-déjeuner, déjeuner, dîner et les trois collations entre les repas) et la somme de tous les items donnent le CG totale journalière exprimée en semaine. La CG moyenne pour chaque item du FFQ est présentée en Annexe 2.

$$\begin{matrix} Pain & \dots & Soda \end{matrix} \quad \begin{matrix} CG \end{matrix} \quad \begin{matrix} CG\ déjeuner \end{matrix}$$
$$\begin{matrix} 6 & \cdots & 1 \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ 7 & \cdots & 2 \end{matrix} \times \begin{matrix} 13{,}5 \\ \vdots \\ 20{,}3 \end{matrix} = \begin{matrix} 251 \\ \vdots \\ 326 \end{matrix} \qquad (E3)$$

Étant donné que peu de participants consommaient une collation le matin et après le dîner, nous n'avons pas considérés leurs CG respectives dans les analyses. Finalement, les facteurs d'exposition suivants ont été étudiés :

- La CG journalière totale
- La CG du petit-déjeuner
- La CG du déjeuner
- La CG du goûter (collation entre le déjeuner et le dîner)
- La CG du dîner.

L'utilisation de la CG comme variable continue a été privilégiée dans ce travail pour ne pas augmenter le nombre de paramètres. Toutefois, la CG en trois classes, définie par les tertiles (CG faible, moyenne ou haute), a pu être utilisée pour donner une interprétation plus parlante aux praticiens et nutritionnistes.

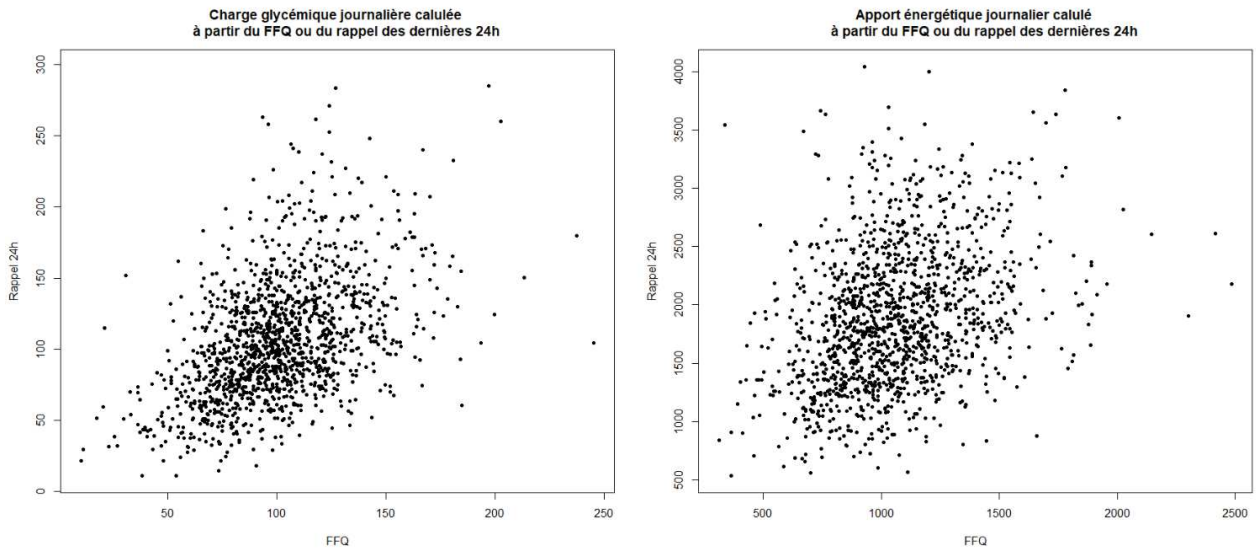
2.4. Estimation de l'apport énergétique

L'apport énergétique des aliments et boissons a été obtenu à partir de la base de données Ciqual de l'ANSES (244). De la même façon que pour la CG, l'apport énergétique a été calculé pour les trois repas et les trois collations de la journée ainsi que pour la journée entière. L'apport énergétique est exprimé en kcal/semaine ou kcal/jour.

2.5. Corrélation de la CG et de l'apport énergétique avec le rappel de 24h

Les estimations de la CG et de l'apport énergétique ont également été déterminées dans le sous-échantillon bordelais à l'aide du rappel des dernières 24h. Ce travail a été réalisé en collaboration avec Virginie Chuy, Dr. Catherine Féart et Dr. Cécilia Samieri de l'équipe « Expositions vie entière, santé, vieillissement » de l'ISPED à Bordeaux. Ces estimations ont permis de valider l'utilisation de la CG et de l'apport énergétique calculés à partir du FFQ pour les deux centres (Figure 20). Pour les CG des repas et collation et la CG totale journalière, les tests de corrélation sont systématiquement significatifs avec une corrélation comprise entre 0,30 et 0,57. Pour l'apport énergétique des repas et collation et l'apport énergétique total journalier, les corrélations sont comprises entre 0,17 et 0,53.

Figure 20. Charge glycémique ou apport énergétique total issus du FFQ en fonction de ceux issus du rappel des 24h



2.6. Score d'adhésion au régime méditerranéen

Pour prendre en compte la qualité de l'alimentation dans les analyses, une estimation du score d'adhésion au MeDi a été calculée. Le score de MeDi contient neuf groupes d'aliments (245) : les fruits, les légumes, les légumineuses, les céréales, le poisson, la viande, les produits laitiers, les boissons alcoolisées et le rapport entre les acides gras monoinsaturés (AGMI) et saturés (AGS). Pour estimer le rapport AGMI/AGS, les items sur les habitudes de consommation des matières grasses ont été utilisés. À partir de la base de données Ciqual de l'ANSES (244), le rapport AGMI/AGS a été calculé pour chaque matière grasse (Tableau 6). Puis ce rapport a été pondéré par la fréquence d'utilisation (toujours, 1 ; souvent, 0,67 ; rarement, 0,33 ; jamais, 0) pour chaque individu.

Tableau 6. Exemple de calcul du rapport AGMI / AGS à partir des données de Ciqual

Items du FFQ	Nom dans Ciqual	AGS	AGMI	Rapport AGMI/AGS
Beurre	Beurre à 82% MG, doux	54,4	21,8	0,401
Beurre allégé	Beurre à 39-41% MG, léger, doux	24,8	9,37	0,378
Huile de tournesol	Huile de tournesol	10,9	30,8	2,826
Huile d'olive	Huile d'olive vierge extra	11,9	75,2	6,319
Huile de colza	Huile de colza	7,26	59,7	8,223
Huile mélangée	Huile combinée (mélange d'huiles)	10,3	40,2	3,903
	Graisse de canard	33,2	49,3	1,485
	Graisse d'oie	27,7	56,7	2,047
Graisse de canard ou d'oie	Moyenne graisse de canard et d'oie	30,5	53	1,741

Le MeDi a été estimé de façon similaire au score de MeDi calculé à partir du rappel des 24h (143). Cependant, dans le FFQ ces estimations se basent sur la fréquence de consommation des aliments et ne prennent pas en compte les portions. Pour les fruits, les légumes, les légumineuses, les céréales et le poisson, 1 point est attribué si la fréquence de consommation est supérieure à la médiane, 0 sinon. Pour la viande et les produits laitiers, 1 point est attribué si la fréquence de consommation est inférieure à la médiane, 0 sinon. Pour les boissons alcoolisées, 1 point est attribué si la consommation d'alcool est inférieure à 20 g d'éthanol par jour et 5,7 g pour les femmes, ce qui correspond à une consommation d'alcool faible à modérée dans notre échantillon. Pour le rapport AGMI/AGS, 1 point est attribué si le rapport est supérieur à la médiane sexe-spécifique. Le score total d'adhésion au MeDi varie de 0 (la plus basse adhésion) à 9 (la plus haute adhésion).

3. Données biologiques : estimation de l'indice Triglycérides-Glucose

L'indice Triglycérides-Glucose (TyG) a été proposé comme une mesure de l'insulinorésistance. Il est calculé par le produit logarithmique de la concentration de triglycérides et de la glycémie à jeun (*E4*) et est exprimé en mg^2/dL^2 (246) :

$$TyG = \ln\left(\frac{triglycérides \times glycémie}{2}\right) \qquad (E4)$$

Cet indice permet de prendre en compte à la fois la lipotoxicité et la glucotoxicité qui jouent un rôle crucial dans le développement de l'insulinorésistance (247). L'indice TyG est fortement corrélé à la sensibilité à l'insuline mesurée par clamp euglycémique-hyperinsulinique (ρ = -0,68) ou par le HOMA-IR (ρ = -0.77). Cet indice a été utilisé dans la dernière partie de la thèse (page 159) chez les montpelliérains qui ont bénéficiés d'une IRM à l'inclusion.

4. Evaluation des performances cognitives

Pour évaluer les fonctions cognitives, une batterie de tests cognitifs couvrant différents domaines cognitifs, a été utilisée (Annexe 3). Les participants ont passé les tests à l'inclusion et à tous les suivis, exceptés le rappel des 5 mots de Dubois (de l'inclusion au S4), le test de Gröber et Buschke (FCSRT) dont l'administration a commencé au S4 et le *Trail Making Test* (IST) qui n'a pas été administré au S1 (Tableau 7).

Tableau 7. Tests cognitifs aux différents suivis de l'étude 3C

Tests cognitifs	Inclusion 1999-2000	S1 2001-2002	S2 2003-2004	S3 2005	S4 2006-2007	S5 2009-2010	S6 2012-2013	S7 2014-2015
MMSE	X	X	X	Auto-questionnaire	X	X	X	X
BVRT	X	X	X		X	X	X	X
TMT	X		X		X	X	X	X
IST	X	X	X		X	X	X	X
Dubois	X	X[4]	X[4]		X[4]			
FCSRT					X	X	X	X

[4] Montpellier uniquement

4.1. Mini Mental State Examination (MMSE)

Le MMSE est un test d'évaluation des fonctions cognitives globales (248). Le score s'étend de 0 à 30. Un score inférieur ou égal à 24 points permet d'évoquer un état de conscience altéré et d'orienter vers le diagnostic de la démence.

4.2. Benton Visual Test Retention (BVRT)

Le BVRT évalue la mémoire visuelle immédiate et la mémoire de travail (249). Il consiste à reconnaître, parmi 4 figures, la figure préalablement montrée, 15 fois de suite. Le score s'étend de 0 à 15.

4.3. Trail Making Test (TMT)

Le TMT est une évaluation largement utilisée pour évaluer les fonctions exécutives. Il est composé de deux parties (250). La partie A (TMTA) consiste à relier des nombres de 1 à 25 dans l'ordre croissant. La partie B (TMTB) consiste à relier des nombres et des lettres dans l'ordre croissant en respectant une alternance nombre-lettre. Le score est le temps d'exécution du test (en secondes). Pour normaliser la distribution, les scores du TMT ont été log-transformés.

4.4. Isaacs Set Test (IST)

L'IST évalue la fluence verbale en mesurant la quantité de mots qu'un sujet est capable de produire à partir d'une catégorie définie (251). Les catégories à partir desquelles la production verbale doit être générée sont définies sémantiquement. Il s'agit des catégories : couleurs, animaux, fruits, et villes. Le sujet doit nommer successivement le plus de mots possibles appartenant à chacune de ses catégories en 30 secondes. Le score est la somme du nombre de mots énoncés en 30 secondes par catégorie.

4.5. Le rappel des 5 mots de Dubois

Le rappel des 5 mots de Dubois (252) évalue la mémoire épisodique et est composé d'une liste de 5 mots appartenant à des catégories sémantiques différentes. Dans un premier temps, le sujet doit retrouver les mots sans donner la catégorie sémantique correspondante (rappel libre) puis, en donnant la catégorie sémantique (rappel indicé). Le test est réalisé une deuxième fois après un autre test

cognitif : c'est la phase de rappel différé. Le score total du rappel des 5 mots de Dubois s'étend de 0 à 20 et correspond au nombre de bonnes réponses de chaque rappel (rappels immédiats et différés).

4.6. Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT)

Le FCSRT (253,254), ou test de Gröber et Buschke, évalue la mémoire épisodique. Il est composé de 16 mots de catégories sémantiques différentes. Les rappels libres et les rappels indicés sont répétés trois fois, et la phase de rappel différé est effectuée 20 minutes plus tard. Étant donné la distribution non normale du score total de rappel immédiat et du score total de rappel différé, seuls le score de rappel immédiat libre (somme du nombre de mots récupérés lors des trois rappels libres) et le score de rappel différé libre (nombre de mots récupérés lors de l'essai de rappel libre différé) ont été utilisés.

5. Identification des sujets *Mild Cognitive Impairment*

Pour le troisième objectif de la thèse, mené uniquement sur le centre de Montpellier, les cas MCI ont été définis selon les critères de l'algorithme MCI-R proposés par un consensus international (255). Cette définition a déjà été utilisée et décrite dans la cohorte 3C (256). Un participant est défini comme MCI s'il présente une plainte cognitive et un score pour le BVRT et/ou l'IST appartenant au 20ème percentile et/ou un score au rappel des 5 mots de Dubois inférieur à 10. Les seuils du 20ème percentile sont déterminés pour un âge et un niveau d'étude donnés.

6. Diagnostic de démence

À Montpellier, tous les participants ont été évalués par un neurologue. À Bordeaux, selon un algorithme construit à partir de l'ensemble des tests cognitifs, seuls les participants suspectés de démence, ont été évalués par un neurologue. Ensuite, dans les deux centres, le diagnostic et l'étiologie de démence ont été validés par un comité d'experts neurologues, indépendant de 3C, à partir de l'ensemble des données cliniques et selon les critères du DSM-IV (238). L'étiologie de démence pouvait être : MA probable, MA possible, démence vasculaire, démence mixte, démence à Corps de Lewy, démence Parkinson, démence fronto-temporale, autre ou inclassable. Elle était basée sur les critères NINCDS-ADRDA (42) pour la MA et les critères NINDS-AIREN (44) pour les démences vasculaires et mixtes. La date de diagnostic de démence a été estimée comme la date médiane entre la date du diagnostic dans 3C et la date du suivi précédent.

Dans ces travaux, les analyses portent soit sur le regroupement de l'incidence de démences MA, mixtes et vasculaires, soit sur l'incidence de MA seule (analyse de sensibilité), soit l'incidence de démence toutes causes quand la puissance statistique n'était pas suffisante. Nous avons aussi utilisé dans le troisième objectif une définition de MA prodromique incluant les sujets qui vont devenir dément et MCI au cours du suivi.

7. Quantification des peptides β-amyloïdes dans le plasma

À l'inclusion, 1 254 participants de 3C ont été sélectionnés de façon aléatoire en stratifiant par le centre d'inclusion, l'âge et le sexe pour évaluer leur concentration plasmatique en peptides Aβ. Les échantillons sanguins ont été collectés dans des tubes contenant de l'EDTA disodique. Après centrifugation, les échantillons ont été aliquotés et stockés à -80°C. Les concentrations plasmatiques des peptides $A\beta_{40}$ et $A\beta_{42}$ ont été évaluées en utilisant le kit INNO-BIA (Innogenetics, Gand, Belgique) basé sur le multiplex xMAP (Luminex, Austin, Texas, États-Unis). Le ratio $A\beta_{42}$/ $A\beta_{40}$ a été calculé.

8. Données d'imagerie structurale

À l'inclusion, 760 montpellierains, de moins de 80 ans, ont bénéficié d'une IRM cérébrale. Une IRM 1,5 Tesla GE Signa Imaging System (General Electric Medical Systems, Milwaukee, Wisconsin, États-Unis) a été utilisée pour acquérir les images. Deux protocoles d'acquisition ont été réalisés :

- Une acquisition transversale 3D en écho de gradient pondérée T1 (TR = 97 ms, TE = 4 ms, 124 coupes jointives de 1,5 mm).
- Une acquisition transversale 2D multi-écho permettant d'obtenir une série d'images pondérées en densité de proton et une autre pondérée en T2 (TR = 4400 ms, TE1 et TE2 = 16 ms et 98 ms, épaisseur de la coupe = 4 mm, écart = 0,4 mm, matrice = 256 x 256, résolution dans le plan = 0,98 x 0,98 mm^2).

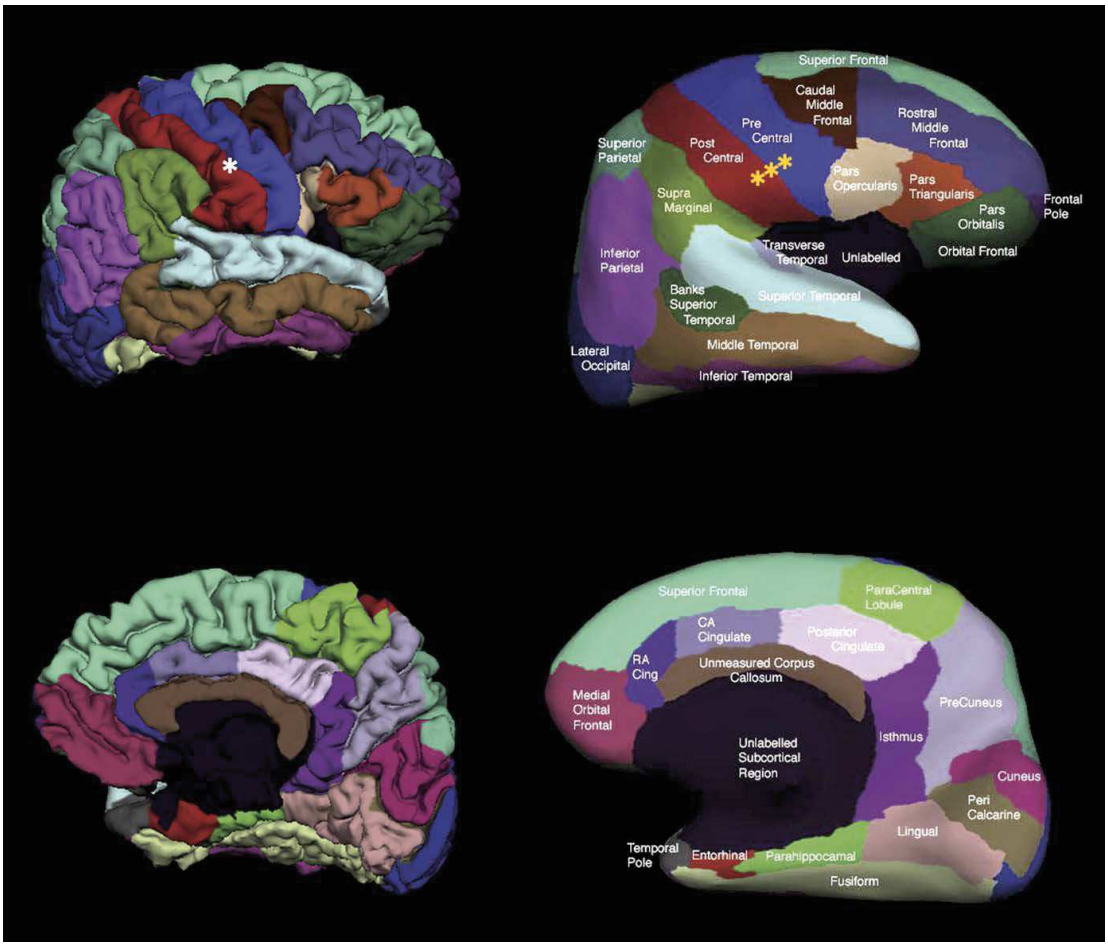
8.1. Estimation du volume intracrânien avec SPM5

Le volume intracrânien, comprenant le volume de substance grise, le volume de substance blanche et le LCR, a été calculé à partir des images pondérées T1. Ces images ont été segmentées avec le logiciel SPM5 (Wellcome Department of Cognitive Neurology, Londres, Royaume-Uni) (257) par l'équipe du Dr. Jerome Maller à l'Université Alfred & Monash Central School (Melbourne, Australie).

8.2. Volumes régionaux selon l'atlas de Desikan-Killiany

Les images pondérées T1 ont été automatiquement segmentées avec le logiciel FreeSurfer (5.3). Les volumes des régions sous-corticales (thalamus, noyau caudé, putamen, pallidum, hippocampe, amygdale et noyau accumbens) ont été obtenus à partir de l'atlas de déformation non linéaire (258) et les volume des régions d'intérêt corticales ont été obtenus à partir de l'atlas de Desikan-Killiany (259) (Figure 21), par une série d'étapes décrites ci-après.

Figure 21. Atlas de Desikan-Killian



Tiré de Desikan et coll. 2006 (259).
Représentation corticales pariétales (à gauche) et gonflées (à droite) des régions d'intérêt dans un hémisphère. L'astérisque blanche indique le cortex autour du périmètre du sillon central qui est enfoui dans les gyri et donc non visible. Les astérisques jaunes sur la surface gonflée (à droite) indiquent le cortex autour du périmètre du sillon central qui a été gonflé et qui est maintenant visible.

1) Élimination de tissus non cérébraux à l'aide d'une procédure hybride de déformation (représentation corticales pariétales vs gonflés) (260) ;
2) Transformation automatisée de Talairach ;

3) Segmentation des volumes de la substance blanche sous-corticale et de la substance grise (261), normalisation de l'intensité (262) ;
4) Délimitation de la frontière substance grise - blanche, correction automatique de la topologie (263) ;
5) Déformation de surface suivant des gradients d'intensité pour placer de façon optimale les frontières substance grise - blanche et substance grise - LCR à l'endroit où le plus grand changement d'intensité définit la transition vers l'autre classe de tissu (264,265).

9. Covariables

9.1. Variables socio-démographiques

Les variables d'ajustement socio-démographiques incluaient l'âge au moment du FFQ, le sexe et le niveau d'études (variable à 4 classes : études primaires, premier cycle, deuxième cycle, enseignement supérieur).

9.2. Le statut APOE4

Le statut APOE4 est défini par la présence d'au moins un allèle ε4 du gène *apoe* (hétérozygotes ou homozygotes) contre aucun allèle ε4. Le statut APOE4 a été pris en compte soit comme variable d'ajustement soit comme variable d'interaction avec la CG.

9.3. Variables liées à l'état de santé

Les variables d'ajustement liées à l'état de santé au moment du FFQ prennent en compte :

- L'indice de masse corporelle (IMC) comme variable continue : $IMC = \frac{poids\ (kg)}{taille\ (m)^{2}}$;
- La présence d'un diabète de type 2 (glycémie à jeun ≥ 7,0 mmol/L, ou traitement antidiabétique, ou auto-déclaré), variable binaire ;
- Les antécédents cardiovasculaires (infarctus du myocarde, chirurgie ou angioplastie coronaire, chirurgie des artères des jambes en cas d'artérite des membres inférieurs, ou une hospitalisation pour un AVC), variable binaire ;
- Les antécédents d'AVC, variable binaire ;
- Les antécédents de traumatisme crânien, variable binaire ;
- La présence d'hypertension (pression artérielle systolique ≥ 140 mmHg, pression artérielle diastolique ≥ 90 mmHg, ou traitement antihypertenseur), variable binaire ;

- L'hypercholestérolémie (cholestérol total sanguin ≥ 6,2 mmol/L), variable binaire ou cholestérol total en continu ;
- La concentration de créatinine dans le sang, variable continue, reflétant le fonctionnement rénal ;
- La symptomatologie dépressive évalué par l'échelle de la CES-D (266) avec un seuil de symptômes dépressifs significatifs à 17 chez les hommes et 23 chez les femmes (267) ;
- État de santé subjective (très bonne, bonne à moyenne santé contre mauvaise à très mauvaise), variable binaire.

9.4. Variables liées au mode de vie

Les variables d'ajustement liées au mode de vie prennent en compte :

- Le tabagisme (fumeur actuel ou passé contre non-fumeur), variable binaire ;
- La consommation d'alcool (buveur actuel ou passé contre non-buveur), variable binaire ;
- L'adhésion au MeDi (partie 2.6 page 72), variable discrète ou variable en 4 classes (0-3, 4-5, 6-9, données manquantes)
- L'activité physique a été évaluée différemment dans les deux centres de Bordeaux et de Montpellier. Pour Bordeaux, l'activité physique a été définie par la question « Pratiquez-vous du sport ? » (oui / non). Pour Montpellier, l'activité a été définie par la question « À quelle fréquence pratiquez-vous une activité sportive ? » (jamais ou presque / une à trois fois par mois / une fois par semaine / plus de deux fois par semaine.). La variable du centre montpellierains a été transformée en deux catégories (jamais à trois fois par mois / une fois par semaine et plus) pour correspondre à la variable du centre bordelais, variable binaire.

10. Analyses statistiques

10.1. Analyses descriptives

Les caractéristiques sociodémographiques, génétiques ou liées à l'état de santé et au mode de vie ont été comparées selon les tertiles de la CG totale à l'aide d'une analyse de la variance (ANOVA) pour les variables continues et du test du χ^2 pour les variables quantitatives. Si les conditions de validité de l'ANOVA n'étaient pas vérifiées, le test non-paramétrique de Kruskal-Wallis a été utilisé. Tous les tests ont été utilisés avec un risque de première espèce α à 5%.

10.2. Traitement des données manquantes

Pour certaines analyses, nous avons utilisé des variables avec un pourcentage de données manquantes élevé dont notamment l'activité physique (14%) et le score de MeDi (7%). En excluant les participants avec ces données manquantes nous introduisons un biais dans notre analyse car ces participants ont tendance à être plus vieux, à avoir un plus faible niveau d'études et à être en moins bonne santé (Tableau 8). De plus, la puissance statistique de notre échantillon est diminuée.

Tableau 8. Comparaison des caractéristiques des participants sans ou avec données manquantes

Caractéristiques n (%) ou moyenne (écart-type)	**Aucune donnée manquante** n = 2 145	**Au moins une donnée manquante *** n = 632	***P* valeur**
Centre Montpellier	1185 (55.2)	191 (30.2)	<.0001
Âge (année)	75.8 (4.8)	76.3 (5.1)	0.014
Femmes	1304 (60.8)	392 (62)	0.608
Niveau d'études			<.001
Études primaires	529 (24.7)	208 (32.9)	
1er cycle	627 (29.2)	157 (24.8)	
2ème cycle	506 (23.6)	129 (20.4)	
Enseignement supérieur	483 (22.5)	131 (20.7)	
MMSE, IQR	28 (27-28)	28 (27-29)	0.721
IMC (kg/m²)	25.6 (3.9)	26.0 (4.0)	0.042
Diabètes de type 2	211 (9.8)	70 (11.1)	0.405
Hypertension	1271 (59.3)	405 (64.1)	0.023
Antécédents cardiovasculaires	215 (10)	92 (14.6)	0.002
AVC	81 (3.8)	35 (5.5)	0.056
Bonne santé subjective	2069 (96.5)	588 (93)	0.027
Charge glycémique (/jour)	109 (35)	105 (32)	0.013
Apport énergétique (kcal/jour)	1169 (375)	1129 (339)	0.017

** Au moins une donnée manquante pour l'une des variables suivantes : niveau d'études (0,3%) ; MMSE (0,5%) ; statut APOE4 (5,3%) ; IMC (0,8%) ; hypertension (0,1%) ; AVC (0,4%) ; hypercholestérolémie (3,1%) ; symptomatologie dépressive (0,5%) ; état de santé subjective (0,3%) ; MeDi (6,7%) ; Activité physique (14,3%).*
IQR : interquartile range

Pour pallier à ce biais, une imputation multiple a été réalisée à l'aide du *package Multivariate Imputation by Chained Equations (MICE)* (268) du logiciel R (version 3.4.3). Pour éviter les problèmes de colinéarité entre les variables, la méthode *Random Forest* (269) a été utilisée au lieu de la méthode par défaut (*pmm*, *logreg* et *polyreg*). Pour une variable X donnée, le principe de l'imputation multiple est le suivant :

1) Utilisation d'arbres de décision de type *Random Forest* pour prédire X en fonction des autres variables
2) Obtention d'une première approximation des valeurs manquantes à partir du tirage aléatoire des prédictions de X
3) Nouveau *Random Forest* à partir de nouveau jeu de données
4) Identification des observations similaires à l'aide d'une matrice de proximité
5) Calcul de la valeur prédite la plus proche des observations similaires
6) Répétition des étapes un certain nombre de fois (nombre d'itérations maximales) pour obtenir la convergence des valeurs manquantes

L'ensemble de cette procédure est également reproduit un certain nombre de fois (nombre d'imputations multiples) de façon à obtenir plusieurs jeux de données imputés, différents les uns des autres (tirage aléatoire des prédictions de X). Dans ce travail, 15 itérations maximales ont été choisies et 8 jeux de données imputés ont été générés. Ensuite, les paramètres d'intérêts ont été estimés séparément dans chaque jeu de données et combinés selon les règles de Rubin (270).

10.3. Modélisation de l'association entre la charge glycémique et le risque de démence incidente

Pour modéliser l'association entre la CG et le risque de démence incidente nous avons utilisé un modèle d'analyse de données de survie, le modèle de Cox ou modèle de risque proportionnel (271). L'analyse de données de survie modélise le temps écoulé jusqu'à la survenue de démence et prend en compte les données censurées, c'est-à-dire les données incomplètes (exclu vivant, décès, sujets perdus de vue, …). De plus, le modèle de Cox est semi-paramétrique ce qui permet de prendre en compte les facteurs de confusion potentiels. Il est défini par la fonction de risque instantanée h :

$$h(t, X_1, X_2, \cdots, X_p) = h_0(t) \times \exp\left(\beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \cdots + \beta_p X_p\right)$$

où $h_0(t)$ est la taux de risque de base

X le vecteur des covariables

β le vecteur des paramètres associé à X

Comme la survenue de démence est très dépendante de l'âge, la date d'origine est généralement la date d'entrée dans la cohorte au lieu de la date de naissance du sujet (272). Ici, nous avons pris la date à laquelle le sujet a complété le FFQ.

Interprétation du rapport de risque (HR)

Pour chaque variable explicative, le modèle de Cox évalue le rapport de risque ou *hazard ratio* (HR) ajusté sur les autres covariables. La valeur du HR permet de quantifier la force de l'association entre le risque de démence et la variable explicative. Pour une variable qualitative binaire X_1codée 0 ou 1, le HR est le rapport entre la fonction h quand X_1vaut 1 et la fonction h quand X_1vaut 0. De la même façon, pour une variable quantitative X_1, le HR est le rapport entre la fonction h quand X_1vaut $X_1 + 1$ et la fonction h quand X_1vaut X_1. Dans les deux cas, le HR ajusté est :

$$HR_{|X_2,\cdots,X_p}(X_1) = \exp(\beta_1)$$

Si le HR est supérieur à 1, la variable explicative est un facteur de risque. Si le HR est quasiment égal à 1, il n'y a pas d'association entre le risque de démence et la variable explicative. Enfin, si le HR est inférieur à 1, la variable explicative est un facteur protecteur.

Hypothèses du modèle de Cox

L'hypothèse majeure du modèle de Cox est l'hypothèse des risques proportionnels. Cette hypothèse suppose que l'effet de chaque covariable est identique tout au long du suivi (indépendant du temps). Pour vérifier cette hypothèse, le test des résidus standardisés de Schöenfeld a été utilisé (273). Le modèle de Cox suppose également que le logarithme du risque instantané est linéaire. Pour vérifier cette hypothèse, les résidus martingales cumulés ont été représentés (274,275).

10.4. Modélisation de l'association entre la charge glycémique et le déclin cognitif

Pour modéliser l'association entre la CG et l'évolution des performances cognitives mesurées de façon répétées au cours du temps, nous avons utilisé un modèle linéaire à effets mixtes (276). Ce modèle permet de prendre en compte les données répétées dans le temps, les corrélations intra-sujets en ajoutant des effets aléatoires (277) et les corrélations inter-sujets en spécifiant la matrice de covariance G (278). Dans notre cas, les effets aléatoires sont présents pour l'ordonnée à l'origine et la pente de la durée de suivi $t_{i,j}$ ($date\ du\ suivi\ j - date\ du\ FFQ$) de façon à modéliser la trajectoire d'évolution des performances cognitives à chaque suivi pour un sujet donné. La matrice G n'a aucune structure particulière (*unstructured*) ce qui veut dire que les effets aléatoires peuvent être corrélés entre eux. Pour chaque sujet *i* et chaque donnée du suivi *j*, le score cognitif $Y_{i,j}$ est défini de la façon suivante :

$$Y_{i,j} = \beta_0 + \beta_1 t_{i,j} + \beta_2 X_{i,1} + \beta_3 X_{i,1} \times t_{i,j} \cdots + \beta_p X_{i,p} + b_{0,i} + b_{1,i} t_{i,j} + \varepsilon_{i,j}$$

où $X_{i,j}$ est le vecteur des variables explicatives de la partie fixe

β le vecteur des paramètres associé aux $X_{i,j}$

$t_{i,j}$ est la durée de suivi du sujet i au suivi j

$$b_i \sim N\ (0, G)$$

$$\varepsilon_{i,j} \sim N\ (0, R_i)$$

β_0 représente les performances cognitives moyennes à l'inclusion quand toutes les covariables sont à la référence ; et β_1 la pente des performances cognitives, c'est-à-dire l'évolution linéaire des performances cognitives au cours du temps de suivi. En ce qui concerne notre facteur d'exposition, β_2 représente l'effet de la CG sur les performances cognitives moyennes à l'inclusion et β_3 l'effet sur l'évolution des performances cognitives au cours du temps de suivi.

Hypothèse du modèle

Le modèle linéaire à effet mixte suppose une distribution gaussienne de la variable à expliquer. À chaque suivi, la normalité des scores cognitifs a été vérifiée. Le TMT n'avait pas une distribution gaussienne et a donc été transformé en prenant le logarithme du score.

10.5. Modélisation de l'association entre la charge glycémique et les biomarqueurs de la MA

Pour modéliser l'association entre la CG et les biomarqueurs, nous avons utilisé un modèle linéaire défini de la façon suivante :

$$Y_i = \beta_0 + \beta_1 X_{i,1} + \beta_2 X_{\mathrm{i},2} + \cdots + \beta_p X_{i,p} + \varepsilon_i$$

où $X_{i,j}$ est le vecteur des variables explicatives de la partie fixe

β le vecteur des paramètres associé aux $X_{i,j}$

$$\varepsilon_{i,j} \sim N\ (0, \sigma^2)$$

Hypothèses du modèle

Le modèle linéaire suppose la linéarité entre la variable à expliquer et une variable explicative continue, l'homoscédasticité, la normalité et l'indépendance des résidus. Ces hypothèses ont été vérifiées après l'analyse graphique des résidus.

10.6. Sélection des volumes cérébraux avec *Random Forest*

Étant donné le nombre important de variables mesurant les différents volumes cérébraux, nous avons choisi de sélectionner les variables qui étaient les plus associées au développement de la MA et de MCI. La méthode d'arbre de décision *Random Forest* a été utilisée pour prédire les participants MCI ou déments en fonction des volumes cérébraux.

L'algorithme *Random Forest* est un ensemble d'arbres de décision qui repose sur un partitionnement successif de l'échantillon en sous-groupes (279). À chaque partitionnement, une variable explicative est utilisée pour diviser l'échantillon. La sélection du meilleur seuil est basée sur la valeur du coefficient Gini compris entre 0 et 1. Plus la valeur de ce coefficient est faible, meilleure est la discrimination. Le processus s'arrête à une profondeur définie ou quand le nombre d'échantillons dans une feuille est inférieur à un seuil, ou encore quand tous les échantillons appartiennent à la même classe. Un nombre d'arbres prédéfini (*ntree*) est construit en tirant de façon aléatoire un certain nombre de variables explicatives (*mtry*). L'algorithme calcule ensuite la moyenne de tous les arbres construits et estime l'importance des variables basée sur la moyenne inversée du coefficient Gini (*mean Gini decrease*). Plus cette moyenne est importante plus la variable contribue à la prédiction.

PARTIE 3 :

RÉSULTATS

1. Association entre une alimentation riche en glucides raffinés et la survenue de la maladie d'Alzheimer et de déclin cognitif

1.1. Contexte scientifique et objectifs

Il existe à l'heure actuelle très peu d'études longitudinales s'intéressant à la relation entre une alimentation riche en glucides raffinés et le risque de démence ou de déclin cognitif. En particulier, il existe peu d'études mesurant spécifiquement la CG comme exposition nutritionnelle et aucune étude ne s'est encore intéressée à la variabilité du risque de démence ou de déclin cognitif selon les différents repas de la journée. Or, chaque repas a une composition alimentaire spécifique et nous savons que la consommation d'aliments riches en lipides et/ou en protéines conjointe à celle de glucides raffinés peut modifier la réponse glycémique et insulinique qui est associée à ces derniers. Le risque de démence ou de déclin cognitif pourrait donc être différent selon la CG des différents repas. Il semble également important de s'intéresser à l'interaction potentielle entre la consommation de glucides raffinés et le statut APOE4 qui n'est pas systématiquement explorée dans les autres études. Enfin, sachant que les individus diagnostiqués diabétiques peuvent présenter des troubles cognitifs et sont susceptibles d'avoir déjà modifié notablement leur consommation de glucides raffinés, l'impact du diabète doit être pris en compte dans l'association entre les glucides raffinés et le risque de démence ou de déclin cognitif.

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'association entre la consommation de glucides raffinés et le risque de démence ou de déclin cognitif sur 12 ans de suivi et d'évaluer les effets dans cette association des différents types de repas, du statut APOE4 et du diabète de type 2.

Les résultats de cette étude ont été publiés dans deux revues. Le premier article a été publié dans la revue *Alzheimer's & Dementia* en juillet 2020 et étudiait la relation entre une alimentation riche en glucides raffinés et le risque de démence et de MA. Le deuxième article a été publié dans la revue *Nutrients* en décembre 2020 et analysait la relation entre une alimentation riche en glucides raffinés et le déclin dans différents domaines cognitifs.

1.2. Article : *Refined carbohydrate-rich diet is associated with long-term risk of dementia and Alzheimer's disease in apolipoprotein E ε4 allele carriers*

Received: 5 November 2019 | Revised: 31 March 2020 | Accepted: 8 April 2020

DOI: 10.1002/alz.12114

Alzheimer's & Dementia®
THE JOURNAL OF THE ALZHEIMER'S ASSOCIATION

FEATURED ARTICLE

Refined carbohydrate-rich diet is associated with long-term risk of dementia and Alzheimer's disease in apolipoprotein E ε4 allele carriers

Mélissa Gentreau[1] | Virginie Chuy[2] | Catherine Féart[2] | Cécilia Samieri[2] | Karen Ritchie[1] | Michel Raymond[3] | Claire Berticat[3] | Sylvaine Artero[1]

[1]Neuropsychiatry: Epidemiological & Clinical Research, University of Montpellier, INSERM, Montpellier, France

[2]Bordeaux Population Health Research Centre, University of Bordeaux, INSERM, Bordeaux, France

[3]ISEM, University of Montpellier, CNRS, EPHE, IRD, Montpellier, France

Correspondence
Sylvaine Artero, 39 av Charles Flahault BP 34493; 34093 Montpellier Cedex 5, France.
Email: sylvaine.artero@inserm.fr

Claire Berticat and Sylvaine Artero contributed equally to this work.

Abstract

Introduction: In animal models, refined carbohydrates (RF) worsen Alzheimer's disease (AD). However, the long-term effects of high RF intake on the risk of dementia and AD are poorly described in epidemiological studies. Moreover, the interaction between RF and the apolipoprotein E ε4 allele (*APOE*-ε4) is unknown. Our study investigated whether RF-rich diets are associated with the risk of dementia and AD.

Methods: The glycemic load (GL) was quantified in 2777 elderly participants from the French Three-City Study to estimate RF intake. Then, the associations between GL and risk of dementia and AD, and the interaction with *APOE*-ε4 over a 12-year period were assessed using proportional hazards models.

Results: After adjustment for potential confounders, high afternoon-snack GL was associated with increased dementia and AD risk in *APOE*-ε4 carriers (hazard ratio = 1.27 [1.03–1.56]).

Discussion: This study highlights that RF-rich diets are a risk factor for dementia and AD in *APOE*-ε4 carriers.

KEYWORDS

Alzheimer's disease, apolipoprotein E ε4, cohort study, dementia, diet, glycemic load, refined carbohydrate, sugar

1 | INTRODUCTION

According to the World Health Organization, dementia will affect >152 million people by 2050.[1] Currently no effective treatment is available to cure or slow down dementia progression. After the repeated failure of clinical trials, now the most promising research focuses on preventing dementia. Therefore, it is urgent to identify modifiable factors that could be targeted in interventions to prevent dementia and to promote better brain health in aging populations. Among these modifiable factors, nutrition has emerged as an important issue,[2] particularly the steady increase in the consumption of refined carbohydrates.[3] Refined carbohydrates are carbohydrates that are rapidly absorbed into the bloodstream, and include starches and sugars (sucrose, glucose-fructose syrup). The glycemic and insulinemic responses progressively increase with more processed carbohydrates. Moreover, some meals are typically high in refined carbohydrates (ie, breakfast and afternoon snack),[4] suggesting that they are at greater risk of inducing large glycemic and insulinemic responses.

In mouse models of Alzheimer's disease (AD), high sugar diet worsens AD pathophysiology, notably by causing memory impairment and increasing amyloid beta (Aβ) deposits. These studies also demonstrated that a high-sugar diet alters brain insulin signaling and leads to insulin resistance.[5,6] This suggests that diets rich in refined carbohydrates could promote dementia and AD through insulin resistance.[7] However, insulin resistance and refined carbohydrate-rich diet are important risk factors of type 2 diabetes (T2D), therefore T2D could

 © 2020 the Alzheimer's Association

be a confounder in the relationship between refined carbohydrate-rich diet and dementia.

To date the direct association between refined carbohydrate-rich diet and the risk of dementia or cognitive decline has not been adequately investigated in epidemiological studies,[8,9] as they have been mostly cross-sectional studies with small sample sizes. They showed that refined carbohydrates consumption is associated with higher amyloid deposits,[10] lower entorhinal cortical thickness,[11] and poorer cognitive performance.[12] The few existing longitudinal studies have yielded inconsistent results.[13–15] Moreover, a wide range of methods have been used to assess carbohydrate consumption: self-reports,[13] adherence to a dietary pattern,[10] percentages of calories from carbohydrates,[11] glycemic index and/or glycemic load (GL).[12,14,15]

Previous epidemiological studies also suggest that a refined carbohydrate-rich diet may interact with the apolipoprotein E ε4 allele (*APOE-*ε4), the principal genetic risk factor of AD and dementia. In animal studies, *APOE-*ε4 carriers are more likely to develop insulin resistance,[16] and this could be exacerbated by consumption of refined carbohydrates.[5,6] Nevertheless, the potential interaction between a refined carbohydrate-rich diet and *APOE-*ε4 on the risk of dementia has not been studied in humans.

The objective of this study was to determine whether high refined carbohydrate intake, estimated by quantifying the GL, is associated with the risk of dementia in a large population-based prospective cohort study with a 12-year follow-up (the Three-City Study). The present study addressed four questions: (1) Is a refined-carbohydrate-rich diet associated with dementia? (2) Are some meals more at risk than others? (3) Does refined carbohydrate-rich diet interact with *APOE-*ε4? (4) Is the association independent of T2D?

HIGHLIGHTS

- Afternoon snacks rich in refined carbohydrates are associated with increased dementia and Alzheimer's disease risk in apolipoprotein E ε4 allele (APOE-ε4) carriers.
- The risks of dementia within 12 years are 1.27-fold higher in APOE-ε4 carriers with higher glycemic load (equivalent to an additional 30 g of French baguette) at the afternoon snack.
- The refined carbohydrate intake at breakfast, lunch, and dinner is not associated with the risk of dementia.

RESEARCH IN CONTEXT

1. Systematic review: We searched for relevant literature using the online PubMed database. We noted the scarcity of published studies on the association between "dementia" [Mesh] or "cognitive dysfunction" [Mesh] and "sugar(s)," "carbohydrate(s)," "glyc(a)emic index" or "glyc(a)emic load." We observed that most of the retrieved studies had a cross-sectional design and/or a small sample size.
2. Interpretation: Our findings show an association between afternoon snacks with high refined carbohydrates and dementia risk in carriers of the apolipoprotein ε4 allele.
3. Future directions: Prospective studies are required to confirm our results. Experimental studies are needed to explore the relationships among refined carbohydrate consumption, glycemic response, and apolipoprotein E4 in dementia pathophysiology.

2 | METHODS

2.1 | Study participants

The Three-City Study is a French population-based cohort study of 9294 people, aged 65 years and over, who were randomly selected between 1999 and 2000 from the electoral roll of three French cities: Bordeaux, Dijon, and Montpellier. A detailed description of the Three-City Study has been provided elsewhere.[17] Participants had face-to-face interviews with trained nurses and psychologists at baseline, and at 2, 4, 7, 10, 12, and 15-years follow-up (FU; Figure 1). Questionnaires were used to collect data on sociodemographic and lifestyle characteristics, education level, self-reported chronic diseases, depressive symptoms, and functional status. In addition, participants underwent a comprehensive evaluation of cognitive and physical functions. The present study focused on a subsample of participants from Bordeaux (n = 1755) and Montpellier (n = 1690) who filled in the food frequency questionnaire (FFQ) at the first and second follow-up (ie, 2 and 4 years after baseline), respectively (Figure 1). Participants with prevalent dementia at the time of FFQ completion were excluded. A flow chart describes the participants' selection (Figure 2). At the end of the study, the mortality rate was 26.9% and the rate of lost participants in the FU was 21.0%. The Ethical Committee of the University Hospital of Bicêtre (France) approved the study protocol, and all participants signed an informed consent.

2.2 | Dietary data

2.2.1 | Food frequency questionnaire

Dietary data were collected using a semi-quantitative, 148-item FFQ at 1-FU for Bordeaux and 2-FU for Montpellier (Figure 1). The FFQ was divided into: breakfast, lunch, dinner, and snacks between meals (extract from the FFQ in Table S1 in supporting information). Reported frequencies were transformed into discrete variables as follows: 0 for never or less than once a month, 0.25 for once a month, 0.5 for twice a month, 0.75 for three times a month, 1 to 7 for one to seven times per week.[18] Discrete variables were expressed in servings per week.

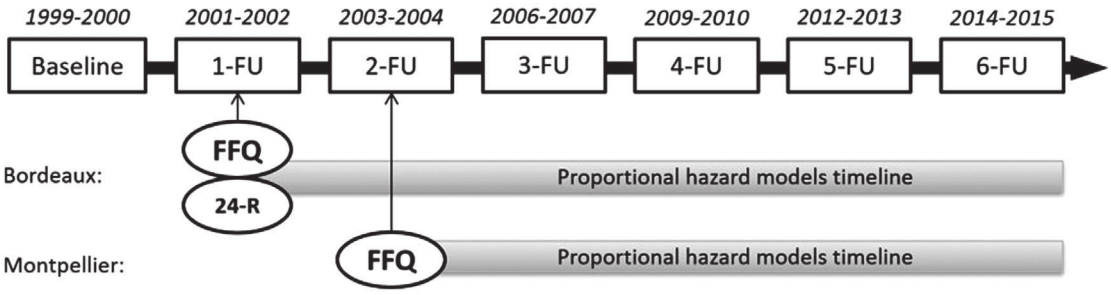


FIGURE 1 Time frame of the Three-City Study at the Bordeaux and Montpellier centers. Diagnosis of dementia is made at each follow-up visit (FU). The food frequency questionnaire (FFQ) was completed by participants at 1-FU in Bordeaux and at 2-FU in Montpellier. The 24-hour dietary recall (24-R) was only completed by participants at 1-FU in Bordeaux

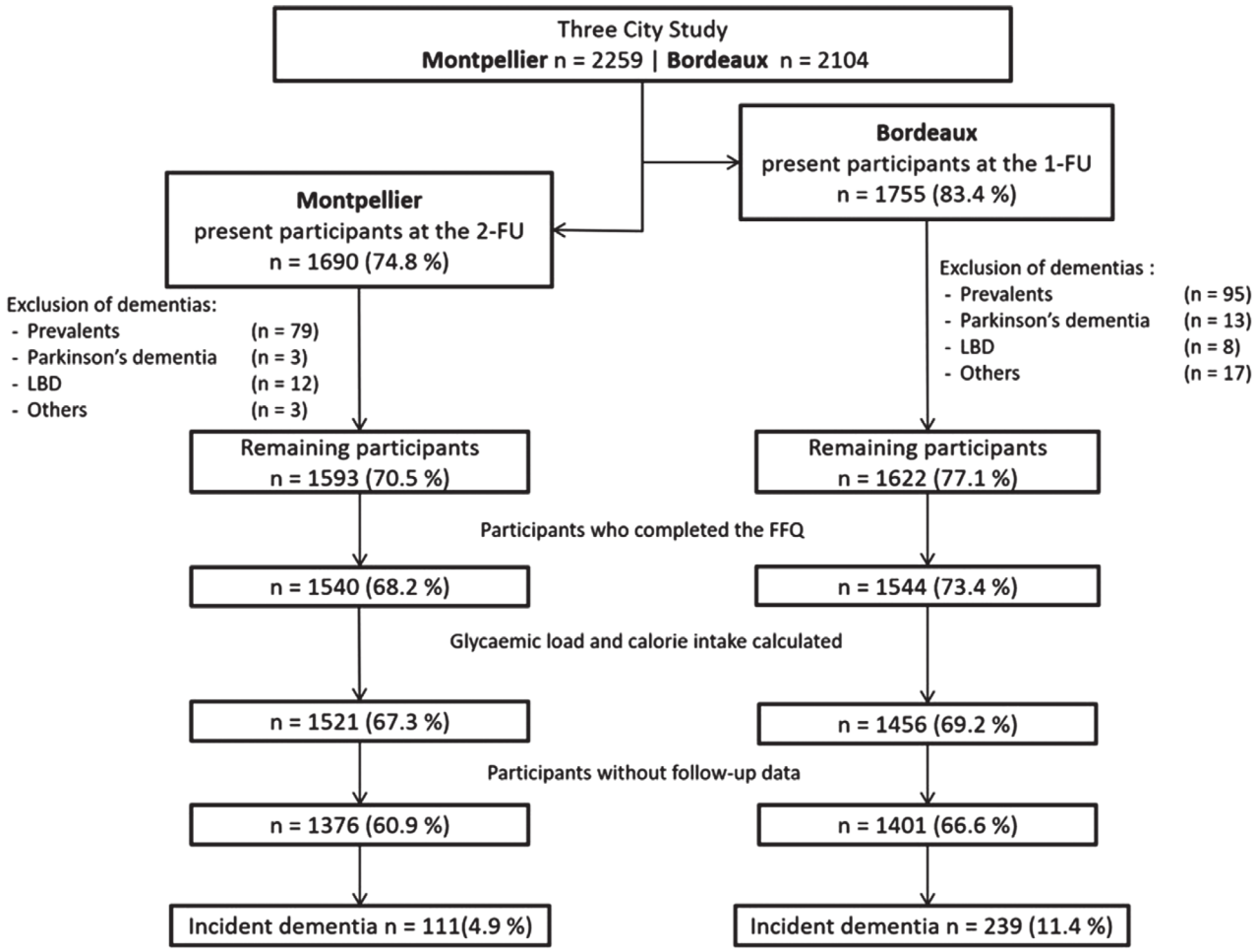


FIGURE 2 Flow chart of the study sample from the Bordeaux and Montpellier centers of the Three-City Study. Abbreviations: FFQ, Food frequency questionnaire; FU, follow-up; LBD, Lewy Body Dementia

2.2.2 | Twenty-four–hour dietary recall interview

A 24-hour dietary recall interview was performed at the Bordeaux center at 1-FU by trained dieticians. For each item, seven serving sizes were available. Concordance between FFQ and 24-hour dietary recall was previously checked for fatty acids.[19] These data were only used in sensitivity analyses.

2.2.3 | Glycemic load

The glycemic index values of FFQ items were obtained from the International Table of Glycemic Index[20] and internet updates (www.glycemicindex.com), using glucose as the reference. The glycemic index compares the rate of glucose release by measuring the 2 hours postprandial glycemia after consumption of a food portion

containing 50 g of available carbohydrates. GL reflects both the carbohydrate quantity and quality.[20,21] Compared to low-GL diets, high-GL diets elicit larger glycemic and insulinemic responses.[9,12,20] For each FFQ item (ie, food/beverage categories), GL was calculated by multiplying the glycemic index by the amount of available carbohydrates (g) per serving, divided by 100.[22] Foods with low carbohydrate content (eg, meat, fish, fats) were not assigned any GL value.[23] Then, the GL for each item was multiplied by the frequency of consumption/week reported by each participant. Finally, the sum of this last value for all the items consumed during a meal gave the total GL for breakfast, lunch, afternoon snack ("goûter" in French, corresponding to a snack between lunch and dinner), and dinner. The GL from the 24-hour dietary recall was estimated using precise food item data and gathered by meal. The daily GL was either the sum of all the FFQ items or the 24-hour dietary recall. The total GL values for breakfast, lunch, afternoon snack, and dinner from the FFQ and the 24-hour dietary recall were significantly correlated in the Bordeaux subsample (range: 0.30 to 0.57). Precise estimation of carbohydrate content was not possible with this FFQ.

2.2.4 | Energy intake

Energy intakes for the corresponding items in the FFQ were obtained from the Anses-Ciqual database (www.anses.ciqual.fr). The energy intake per serving of each item was multiplied by the reported frequencies. Then, the sum of the energy intake for the items consumed at each eating occasion gave the energy intake of each meal. The energy intakes from the 24-hour dietary recall were derived as previously described.[19] Although the FFQ underestimated the energy intake, the energy intakes for breakfast, lunch, afternoon snack, and dinner from the FFQ and the 24-hour dietary recall in the Bordeaux subsample were significantly correlated (range: 0.20 to 0.53).

2.2.5 | Mediterranean-like diet score

To take into account the diet quality, a Mediterranean-like diet score was calculated. Items were grouped according to the nine components of the Mediterranean-like diet score.[24,25] For fruits, vegetables, legumes, cereals, and fish, one point was assigned when the participant's consumption was above the median, zero otherwise. For meat and dairy, one point was assigned when the participant's consumption was below the median, zero otherwise. For alcohol, one point was assigned when consumption was below 20 g of ethanol per day for men and 5.7 g for women (ie, low-to-moderate alcohol consumption in this population). For the ratio of monounsaturated fatty acids to saturated fatty acids, one point was assigned when the ratio was above the sex-specific median, zero otherwise. The total Mediterranean-like diet score ranged from zero (lowest adherence) to nine (highest adherence).

2.3 | Diagnosis of dementia

The diagnosis of dementia and its classification was made at each follow-up by the Three-City Study local clinical investigators, following standardized procedures. Then, an independent committee of neurologists examined all potential cases of dementia to obtain a consensus on the diagnosis and etiology based on the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition.[26] Cases of dementia, including AD, were classified according to the National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association criteria,[27] and cases of mixed/vascular dementia according to the National Institute of Neurological Disorders and Stroke/Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences criteria.[28] Mixed dementia was defined as an AD-type cognitive profile with either cerebrovascular lesions on brain imaging, or a documented history of stroke and presence of prominent executive function deficits, attested by the Trail Making Test.[29]

2.4 | Covariates

Education level was defined as no school, primary school, high school, or graduate level. The Mini-Mental State Examination[30] was used as an index of global cognitive performance. Body mass index (BMI) was calculated as weight (kg)/height^2 (m). Hypertension was defined by systolic blood pressure $\geq$140 mmHg, or diastolic blood pressure $\geq$90 mmHg, or use of antihypertensive drugs.[31] History of head trauma and stroke was established using standardized questions. Cardiovascular history included history of myocardial infarction, coronary surgery, coronary angioplasty, and arterial surgery of the legs for arteritis. Hypercholesterolemia was defined as total cholesterol $\geq$6.2 mmol.L^{-1}. T2D was defined as treated diabetes, fasting glycaemia $>$7 mmol.L^{-1}, and additionally self-reported. APOE genotyping was described elsewhere.[32] *APOE-*ε4 carriers had at least one ε4 allele. Information was also obtained on the subjectively evaluated health and smoking status (never, past, or current). Depressive symptomatology was evaluated with the Center for Epidemiological Studies-Depression (CES-D) scale,[33] using the recommended French cut-off scores at 17 and 23 points for clinically relevant depressive symptom burden in older men and women, respectively.[34] As physical activity was assessed in a slightly different manner in the two centers,[35] a common binary variable was defined (none or low/regular).

2.5 | Data analysis

2.5.1 | Covariates selection

First, the main confounding factors of dementia and potential confounding factors related to carbohydrates were pre-selected. For the outcome-related covariates (dementia) proportional hazard models

adjusted for center, age, sex, and education were performed. For exposure-related covariates (daily GL) Pearson correlations (for continuous variables) or analysis of variance (ANOVA; for categorical variables) were used. In both cases, covariates with a P value < .10 were selected.

2.5.2 | Main analyses

Proportional hazards models were used to evaluate the association between the GL and the risk of all-cause dementia over the 11- to 13-year follow-up (mean follow-up = 11.4 ± 2 years), in five separated analyses (ie, daily, breakfast, lunch, afternoon snack, dinner). This modeling considers the time of dementia onset and the participants out of the study (ie, death, loss of follow-up). In Model 1, analyses were adjusted for age (at the time of the FFQ), sex, education, *APOE*-ε4 carrier status, BMI, T2D, hypertension, cardiovascular history, stroke, hypercholesterolemia, head trauma, good subjective health, and tobacco (ie, the main confounding factors of dementia).[36] In Model 2, Mediterranean diet–like score and physical activity were also added relative to the Model 1, due to the high percentage of missing values (6.7% for the Mediterranean diet–like score and 14.3% for physical activity). In Model 3, incomplete variables were imputed (see below) and analyses were adjusted for the same variables as in Model 2. The interaction between GL and *APOE*-ε4 was tested and was kept in the model when significant. The proportional hazards assumption was tested with the Schöenfeld residuals method. Kaplan-Meyer survival curves were used to graphically illustrate survival findings.

2.5.3 | Imputation of missing values

The percentage of missing values across covariates varied between 0% and 14.3%. To minimize the loss of power and selection bias, incomplete variables were imputed using the *mice* package.[37] To include a large number of related predictor variables without encountering problems due to collinearity,[38] we used the random forest method. Eight multiply imputed datasets were created and analyzed. The parameters of interest were estimated in each imputed dataset separately, and combined using Rubin's rules. The combined results of the imputed datasets are presented in Model 3.

2.5.4 | Sensitivity analyses

First, the main analyses concerning participants from Bordeaux were replicated using the GL values estimated from the 24-hour dietary recall results. Then, participants (both centers) with T2D were excluded to confirm that GL effect was not mediated by T2D (T2D participants had reduced GL values). Finally, analyses were restricted to AD by excluding participants (both centers) with incident mixed and vascular dementia from the main analyses.

Statistical analyses were performed with the R 3.4.3 software (www.r-project.org). Two-sided P values were used with $\alpha = .05$ as threshold for statistical significance.

3 | RESULTS

A total of 2777 participants (n = 1376 from Montpellier and n = 1401 from Bordeaux) were included in the analyses (Table 1, Table S2 in supporting information). At the time of the FFQ, the participants' mean age was 75.9 years, 61.1% were women, and 10.1% had T2D. During a mean follow-up time of 11.4 years (SD = 2.0 years), 350 participants developed dementia: 260 cases of AD, 49 cases of mixed dementia, and 41 cases of vascular dementia were identified.

3.1 | The statistical interaction between glycemic load and APOE-ε4 carrier status is associated with the risk of dementia

We asked whether the GL, as an estimation of refined carbohydrate consumption, was associated with the risk of dementia during the 11.4 years of follow-up (Table 2). We did not find any direct association between dementia and the daily GL or GL value of breakfast, lunch, afternoon snack, and dinner. However, the interaction between afternoon-snack GL and *APOE*-ε4 carrier status was significantly associated with the dementia risk. *APOE*-ε4 carrier status was also associated with the dementia risk. After adjustments for Mediterranean-like diet score and physical activity (Model 2), the interaction remained significant. Significant covariates were *APOE*-ε4 carrier status, age, T2D, and history of head trauma as risk factors and living in Montpellier as protective factor (Figure 3). Multiple imputations (Model 3) did not change these results showing that the risk of dementia was higher in *APOE*-ε4 carriers who consumed afternoon snacks with high GL value. To quantify this association, we stratified by *APOE*-ε4 (Figure S1, S2 in supporting information). In *APOE*-ε4 carriers, hazard ratio for a 10-point increase in the GL value per day was 2.06 [1.07–4.0]. Finally, in categorical analyses the interaction between the higher tercile of the afternoon-snack GL and *APOE*-ε4 carrier status was significantly associated with the dementia risk (Table S3 in supporting information). Kaplan-Meyer survival curves clearly illustrated it (Figure S3 in supporting information).

3.2 | Sensitivity analyses

By estimating the GL on the basis of the FFQ results, we hypothesized that participants consumed standard serving sizes, leading to potential measurement errors. To evaluate this potential bias, we ran a sensitivity analysis in the Bordeaux subsample using the GL values estimated from the 24-hour dietary recall (Table 3). Proportional hazards models confirmed that the interaction between afternoon-snack GL and *APOE*-ε4 carrier status was associated with dementia. Hazard ratios

TABLE 1 Characteristics of the study population

Characteristics	Mean (SD) or n (%)	Range	Missing values (%)
Montpellier center	1376 (49.6)		
Age (years)	75.9 (4.9)	68–96	
Women	1696 (61.1)		
Education level			
No school	737 (26.5)		
Primary school	784 (28.2)		
High school	635 (22.9)		
Graduated	614 (22.1)		
MMSE (IQR)	28 (27–29)	19–30	
APOE-ε4 carriers	482 (17.5)		5.3
BMI (kg/m^2)	25.7 (3.9)	13.59–45.18	
Type 2 diabetes	281 (10.1)		
Hypertension	1676 (60.4)		
Cardiovascular history	307 (11.1)		
History of stroke	116 (4.2)		
Hypercholesterolemia	1536 (55.3)		3.1
History of head trauma	176 (6.34)		
Depressive symptomatology[a]	220 (7.92)		
Good subjective health	2657 (95.7)		
Tobacco use (current or past)	1066 (38.4)		
Mediterranean-like diet	4.7 (1.6)	0–9	6.7
Physical activity	894 (32.19)		14.3
Glycemic load (/day)	108.3 (34.3)	10.6–323.6	
Energy intake (kJ/day)	4851 (1537)	1311–15925	

Abbreviations: *APOE-ε4*, apolipoprotein E ε4 allele; BMI, body mass index; IQR, interquartile range; MMSE, Mini Mental State Examination; SD, standard deviation.
[a]Evaluated with the Center for Epidemiological Studies-Depression scale.

estimated from the 24-hour dietary recall were comparable to those calculated using the FFQ data. These analyses validated our results obtained with the GL values estimated from the FFQ. Moreover, results were not modified by excluding participants with T2D from the analyses (Table S4 in supporting information). Finally, we showed that the interaction between afternoon-snack GL and *APOE-ε4* carrier status was significantly associated with the risk of AD by excluding participants with incident mixed and vascular dementia (Table S5 in supporting information).

4 | DISCUSSION

In this 12-year follow-up study, we found that higher afternoon-snack GL was associated with an increased risk of dementia and AD in *APOE-ε4* carriers using two methods for GL evaluation. This result was independent of energy intake, Mediterranean-like diet, physical activity, and remained significant after exclusion of participants with T2D. The daily GL and GL values of breakfast, lunch, and dinner were not associated with the risk of dementia and AD.

Few previous studies have explored the association between refined carbohydrate intake and dementia or AD. In a cross-sectional analysis, sugar-sweetened beverages were associated with several markers of preclinical AD, such as low total brain volume, and poor Immediate and Delayed Logical Memory scores.[39] Similarly, in another study (n = 208 elderly participants), diet with high GL was associated with poor cognitive performance.[12] The only study on the association between GL and AD did not find any significant association.[15] As in our study, the authors tested the daily GL, but not GL by meal. They did not check for an interaction with *APOE-ε4* and had a shorter follow-up (6.3 years). In the Framingham Heart Study (10-year follow-up) no association was found between sugar-sweetened beverages and dementia.[40] Conversely, in the Cardiovascular Risk Factors, Aging and Dementia study, sugar intake reduction (self-reported) in midlife was associated with lower dementia risk over 16.8 years.[13] Other studies reported differences according to the *APOE-ε4* carrier status. Specifically, the association between T2D and AD was stronger among *APOE-ε4* carriers (3.7 times higher).[41] In *APOE-ε4* carriers, high midlife glycemia was associated with more serious AD neuropathology.[42] Conversely, Schrijvers et al. did not find any significant effect of

TABLE 2 Association between glycemic load and risk of dementia over 11.4 ± 2 years of follow-up

	Model 1 n = 2572		Model 2 n = 2145		Model 3 n = 2777	
Exposure	**HR[a] (CI)**	***P* value**	**HR[a] (CI)**	***P* value**	**HR[a] (CI)**	***P* value**
Daily						
GL	0.99 (0.91–1.08)	.86	1.00 (0.91–1.11)	.97	1.01 (0.94–1.10)	.73
APOE-ε4	1.12 (0.44–2.90)	.81	1.14 (0.38–3.40)	.82	1.32 (0.53–3.29)	.56
GL x *APOE-ε4*	1.05 (0.97–1.14)	.21	1.05 (0.96–1.16)	.28	1.04 (0.96–1.13)	.32
Breakfast						
GL	0.97 (0.81–1.15)	.72	0.99 (0.80–1.21)	.90	1.03 (0.87–1.21)	.75
APOE-ε4	1.46 (0.79–2.70)	.23	1.80 (0.89–3.64)	.10	1.58 (0.88–2.85)	.12
GL x *APOE-ε4*	1.13 (0.92–1.40)	.25	1.05 (0.82–1.34)	.72	1.10 (0.90–1.35)	.34
Lunch						
GL	0.91 (0.72–1.15)	.43	0.91 (0.69–1.21)	.53	0.99 (0.80–1.24)	.96
APOE-ε4	2.07 (0.82–5.2)	.12	2.65 (0.90–7.84)	.078	2.16 (0.88–5.29)	.093
CG x *APOE-ε4*	0.99 (0.76–1.29)	.96	0.92 (0.67–1.27)	.62	0.98 (0.76–1.27)	.91
Afternoon snack						
GL	1.18 (0.89–1.55)	.24	1.28 (0.92–1.77)	.14	1.13 (0.87–1.46)	.36
APOE-ε4	1.59 (1.14–2.22)	.007	1.53 (1.04–2.25)	.03	1.65 (1.20–2.28)	.002
GL x *APOE-ε4*	1.31 (1.05–1.63)	**.015**	1.39 (1.09–1.79)	**.009**	1.27 (1.03–1.57)	**.027**
Dinner						
GL	0.92 (0.74–1.13)	.42	0.94 (0.73–1.22)	.65	0.88 (0.72–1.09)	.25
APOE-ε4	2.73 (1.25–5.96)	.012	2.65 (1.03–6.86)	.044	2.84 (1.33–6.08)	.007
GL x *APOE-ε4*	0.91 (0.73–1.14)	.42	0.92 (0.71–1.20)	.56	0.91 (0.73–1.12)	.36

Abbreviations: *APOE-ε4*, Apolipoprotein E ε4 allele; CI, confidence interval; GL, glycaemic load; HR, hazard ratio.
NOTE. Proportional hazard models. Model 1 was adjusted for inclusion centre, age, sex, education level, energy intake, *APOE-ε4* status, BMI, type 2 diabetes, hypertension, cardiovascular history, history of stroke, hypercholesterolemia, history of head trauma, depressive symptomatology, subjective health, and tobacco. Model 2 included additional adjustments for Mediterranean-like diet score and physical activity. Model 3 is Model 2 with multiple imputations
[a]HR for a 10-point increase in the GL value per day that is equivalent to eating an additional 30 g of a French baguette at each corresponding meal.

the interaction between *APOE-ε4* carriers and insulin metabolism on AD risk.[43]

The statistical interaction between *APOE-ε4* carrier and afternoon-snack GL on the risk of dementia could be explained in three ways. First, afternoon snacks with high GL could induce oxidative stress, a favorable environment for insulin resistance. Afternoon snacks tend to have high GL because they are usually richer in refined carbohydrates, especially sweets, cereal bars, biscuits, and sodas[4] (Table S6, Figure S4 in supporting information). Snacks are digested more rapidly than full meals because of their lower content in fat and fiber. Thus, post-prandial glycemia quickly increases and induces a high peak in insulin secretion. This chronically repeated high and transitory insulin peaks could promote insulin resistance through oxidative stress and inflammation [44,45] (glucose toxicity hypothesis). Second, *APOE-ε4* carriers are more likely to develop insulin resistance. As *APOE-ε4* carriers have lower antioxidant activity than *APOE-ε4* non-carriers,[46] they are less resistant to oxidative stress. Evidence from several studies suggests that *APOE-ε4* carriers are less sensitive to insulin. Animal experiments provided a molecular explanation of this observation. In mice that express human *APOE-ε4*, APOE4 impairs insulin signaling in the cortex, and the hippocampus in an age-dependent manner.[16] Moreover, in these mice, the transcription factor peroxisome proliferator-activated receptor gamma, which increases insulin sensitivity, is downregulated,[47,48] and glucose metabolism in the brain is decreased. The authors found that this lower glucose metabolism was caused by impaired glucose uptake, glycolytic activity, and mitochondrial respiration. These results are in agreement with epidemiological studies showing that *APOE-ε4* carriers have lower brain glucose metabolism (measured by ^{18}F-fluorodeoxyglucose positron-emission tomography).[49,50] Third, the association between insulin resistance and dementia risk is stronger in *APOE-ε4* carriers. In the Uppsala Longitudinal Study of Adult Men, high fasting serum insulin and homeostasis model assessment-insulin resistance (HOMA-IR) index were associated with dementia or cognitive impairment over 32 years.[51] The association was stronger in *APOE-ε4* carriers. We could hypothesize that high intake of refined carbohydrates at afternoon-snack time induces insulin resistance that in turn promotes dementia development. Alternatively, perhaps *APOE-ε4* carriers spontaneously consume more refined carbohydrates to compensate for the lower glucose metabolism induced by APOE4. However, in our sample carbohydrate-based food groups were not different between *APOE-ε4* carriers and non-carriers (data not shown).

On the other hand, the estimated GL values for breakfast, lunch, and dinner might not reflect the real GL values resulting from the digestion

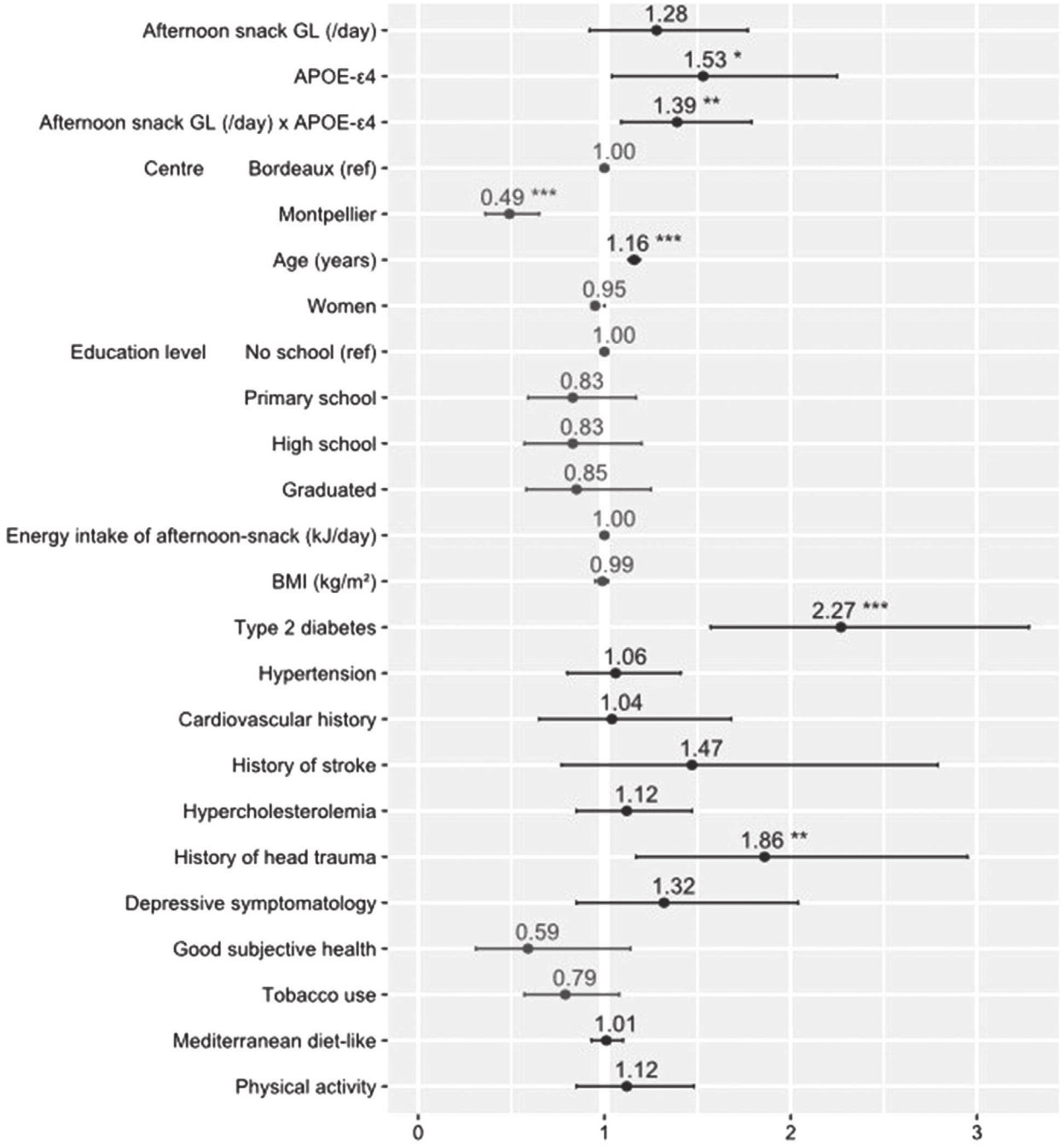


FIGURE 3 Estimated hazard ratios of all covariates from Model 2 (n = 2145). The hazard ratio of the afternoon-snack GL is expressed as a 10-point increase of the GL value per day that is equivalent to eating an additional 30 g of French baguette at each corresponding meal. Abbreviations: *APOE-ε4*, apolipoprotein E ε4 allele; BMI, body mass index; GL, glycemic load.* *P* value < .05; ** *P* value < .01; *** *P* value < .001.

of all food together (ie, carbohydrates with vegetables, meat, fish, and fat). During meals, carbohydrates are rarely ingested alone, and their degradation and absorption rates during digestion are modified by the other macronutrients. For example, adding fat and/or protein components to a high glycemic index meal decreases the glycemic response.[52] Dietary fibers have a similar effect.[53] The order of food macronutrient intake also changes the glycemic and insulinemic responses. Indeed, higher postprandial glycemic and insulinemic responses are observed when high glycemic index carbohydrates (eg, rice) are eaten first and then vegetables and meat compared to eating all these foods together.[54]

The major strengths of our study are the prospective population-based design, the large number of participants, and the long follow-up period. Data from the 24-hour dietary recall (Bordeaux subsample) validated the results obtained with the FFQ. Moreover, we adjusted for numerous confounding factors. Specifically, our results are

TABLE 3 Association between the glycaemic load, estimated from the 24-h dietary recall interview (Bordeaux centre), and the risk of dementia during 13 years of follow-up

	Model 1 n = 1,229		Model 2 n = 954	
Exposure	**HR[a] (CI)**	***P* value**	**HR[a] (CI)**	***P* value**
Daily				
GL	1.01 (0.96–1.07)	.62	1.01 (0.94–1.07)	.82
APOE-ε4	1.59 (0.58–4.31)	.36	1.45 (0.45–4.65)	.53
GL x *APOE-ε4*	1.00 (0.92–1.10)	.95	1.01 (0.90–1.12)	.93
Breakfast				
GL	1.02 (0.85–1.23)	.85	1.04 (0.84–1.29)	.73
APOE-ε4	1.61 (0.87–2.97)	.13	1.71 (0.82–3.54)	.15
GL x *APOE-ε4*	1.01 (0.82–1.23)	.95	0.95 (0.74–1.22)	.69
Lunch				
GL	1.00 (0.9–1.11)	.94	1.01 (0.90–1.14)	.85
APOE-ε4	2.12 (1.00–4.52)	.052	1.83 (0.74–4.56)	.19
CG x *APOE-ε4*	0.93 (0.78–1.12)	.46	0.95 (0.76–1.18)	.64
Afternoon snack				
GL	1.13 (0.88–1.53)	.44	1.34 (0.84–2.14)	.22
APOE-ε4	1.41 (0.94–2.09)	.094	1.25 (0.78–2.00)	.35
GL x *APOE-ε4*	1.39 (1.01–1.93)	**.045**	1.52 (1.06–2.24)	**.023**
Dinner				
GL	1.02 (0.91–1.14)	.71	0.97 (0.85–1.11)	.65
APOE-ε4	1.79 (0.83–3.86)	.14	1.72 (0.67–4.39)	.26
GL x *APOE-ε4*	0.97 (0.77–1.21)	.77	0.95 (0.72–1.25)	.73

Abbreviations: *APOE-ε4*, Apolipoprotein E ε4 allele; CI, confidence interval; GL, glycemic load; HR, hazard ratio.

NOTES: Proportional hazard models. Model 1 was adjusted for age, sex, education level, energy intake, *APOE-ε4*, BMI, type 2 diabetes, hypertension, cardiovascular history, history of stroke, hypercholesterolemia, history of head trauma, depressive symptomatology, subjective health, and tobacco. Model 2 included additional adjustments for Mediterranean-like diet score and physical activity.

[a]HR for a 10-point GL increase per day that is equivalent to eating an additional 30 g of French baguette at each corresponding meal.

independent from energy intake, BMI, diet quality, physical activity, T2D, and also from a possible protective effect of Mediterranean lifestyle (living in the Montpellier center). However, our study presents some limitations. First, we did not repeat the FFQ during the follow-up. Hence, we could not determine the participants' exposure duration to the actual diet and we do not know whether participants changed their dietary habits during the follow-up. Second, the dietary habits, assessed 12 years ago, could have already reflected changes due to the first symptoms of dementia pathology (protopathic bias). This might have overestimated the association between afternoon-snack GL and dementia risk in *APOE-ε4* carriers. Third, we did not have access to fasting serum insulin data to calculate the HOMA-IR index and to test whether there is an interaction between *APOE-ε4* carriers and insulin resistance. Thus, we could not verify whether insulin resistance promotes dementia.

In our prospective cohort study, afternoon snacks rich in refined carbohydrates were associated with dementia risk in *APOE-ε4* carriers. These results pave the way to new prevention strategies. However, large-scale studies in different populations and using a homogeneous methodology are required to replicate this observation. Moreover, the statistical interaction between *APOE-ε4* status and refined carbohydrate-rich diet should be assessed in future studies. More investigations are needed to explain the mechanisms underlying the role of refined carbohydrate intake, glycemic response, and *APOE-ε4* in dementia pathophysiology.

ACKNOWLEDGMENTS

The Three City (3C) Study is carried out under a partnership agreement between Inserm, the Victor Segalen–Bordeaux II University, and Sanofi-Synthélabo. The Fondation pour la Recherche Médicale funded the preparation and first phase of the study. The 3C Study is also supported by the Caisse Nationale Maladie des Travailleurs Salariés, Direction Générale de la Santé, MGEN, the Institut de la Longévité, Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, the Regional Governments of Aquitaine, Bourgogne and Languedoc-Roussillon, Fondation de France, and the Ministry of Research-Inserm Programme "Cohorts and collection of biological material."

This study was also supported by Union France Alzheimer.

None of the funding organizations or sponsors played a role in the study design and conduct; in the data collection, management, analysis, or interpretation; or in the preparation, review, or approval of the manuscript.

This is contribution ISEM 2020 – 090 of the Institute of Evolutionary Science of Montpellier.

CONFLICTS OF INTEREST

The authors have no conflicts of interest to report.

REFERENCES

1. World Health Organization. *Dementia*. WHO; 2019. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia. Accessed June 11, 2019.
2. Scarmeas N, Anastasiou CA, Yannakoulia M. Nutrition and prevention of cognitive impairment. *Lancet Neurol*. 2018;17:1006-1015.
3. Gross LS, Li L, Ford ES, Liu S. Increased consumption of refined carbohydrates and the epidemic of type 2 diabetes in the United States: an ecologic assessment. *Am J Clin Nutr*. 2004;79:774-779.
4. Bellisle F, Dalix AM, Mennen L, et al. Contribution of snacks and meals in the diet of French adults: a diet-diary study. *Physiol Behav*. 2003;79:183-189.
5. Cao D, Lu H, Lewis TL, Li L. Intake of sucrose-sweetened water induces insulin resistance and exacerbates memory deficits and amyloidosis in a transgenic mouse model of Alzheimer disease. *J Biol Chem*. 2007;282:36275-36282.
6. Orr ME, Salinas A, Buffenstein R, Oddo S. Mammalian target of rapamycin hyperactivity mediates the detrimental effects of a high sucrose diet on Alzheimer's disease pathology. *Neurobiol Aging*. 2014;35:1233-1242.
7. Arnold SE, Arvanitakis Z, Macauley-Rambach SL, et al. Brain insulin resistance in type 2 diabetes and Alzheimer disease: concepts and conundrums. *Nat Rev Neurol*. 2018;14:168-181.

8. Philippou E, Constantinou M.The influence of glycemic index on cognitive functioning: a systematic review of the evidence. *Adv Nutr Bethesda Md*. 2014;5:119-130.
9. Gilsenan MB, de Bruin EA, Dye L. The influence of carbohydrate on cognitive performance: a critical evaluation from the perspective of glycaemic load. *Br J Nutr*. 2009;101:941-949.
10. Taylor MK, Sullivan DK, Swerdlow RH, et al. A high-glycemic diet is associated with cerebral amyloid burden in cognitively normal older adults. *Am J Clin Nutr*. 2017;106:1463-1470.
11. Staubo SC, Aakre JA, Vemuri P, et al. Mediterranean diet, micronutrients and macronutrients, and MRI measures of cortical thickness. *Alzheimers Dement*. 2017;13:168-177.
12. Power SE, O'Connor EM, Ross RP, et al. Dietary glycaemic load associated with cognitive performance in elderly subjects. *Eur J Nutr*. 2015;54:557-568.
13. Sindi S, Kåreholt I, Eskelinen M, et al. Healthy dietary changes in midlife are associated with reduced dementia risk later in life. *Nutrients*. 2018;10:1649.
14. Seetharaman S, Andel R, McEvoy C, Dahl Aslan AK, Finkel D, Pedersen NL. Blood glucose, diet-based glycemic load and cognitive aging among dementia-free older adults . *J Gerontol Ser A*. 2015;70:471-479.
15. Luchsinger JA, Tang MX, Mayeux R. Glycemic load and risk of Alzheimer's disease. *J Nutr Health Aging*. 2007;11:238-241.
16. Zhao N, Liu C-C, Van Ingelgom AJ, et al. Apolipoprotein E4 impairs neuronal insulin signaling by trapping insulin receptor in the endosomes. *Neuron*. 2017;96:115-129.e5.
17. 3C Study Group. Vascular factors and risk of dementia: design of the Three-City Study and baseline characteristics of the study population. *Neuroepidemiology*. 2003;22:316-325.
18. Samieri C, Jutand M-A, Féart C, Capuron L, Letenneur L, Barberger-Gateau P. Dietary patterns derived by hybrid clustering method in older people: association with cognition, mood, and self-rated health. *J Am Diet Assoc*. 2008;108:1461-1471.
19. Féart C, Jutand MA, Larrieu S, et al. Energy, macronutrient and fatty acid intake of French elderly community dwellers and association with socio-demographic characteristics: data from the Bordeaux sample of the Three-City Study. *Br J Nutr*. 2007;98:1046-1057.
20. Foster-Powell K, Holt SHA, Brand-Miller JC. International table of glycemic index and glycemic load values: 2002. *Am J Clin Nutr*. 2002;76:5-56.
21. Salmerón J, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Wing AL, Willett WC. Dietary fiber, glycemic load, and risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. *JAMA*. 1997;277:472-477.
22. Monro JA, Shaw M.Glycemic impact, glycemic glucose equivalents, glycemic index, and glycemic load: definitions, distinctions, and implications. *Am J Clin Nutr*. 2008;87:237S-243S.
23. van Bakel MME, Kaaks R, Feskens EJM, et al. Dietary glycaemic index and glycaemic load in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Eur J Clin Nutr*. 2009;63:S188-S205.
24. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med*. 2003;348:2599-2608.
25. Féart C, Samieri C, Rondeau V, et al. Adherence to a Mediterranean diet, cognitive decline, and risk of dementia. *JAMA*. 2009;302:638-648.
26. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th ed. Text Revision (DSM-IV-TR). Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
27. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease. *Neurology*. 1984;34:939-944.
28. Román GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology*. 1993;43:250-260.
29. Reitan RM. Validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage. *Percept Mot Skills*. 1958;8:271-276.
30. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12:189-198.
31. Brindel P, Hanon O, Dartigues J-F, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the elderly: the Three City study. *J Hypertens*. 2006;24:51-58.
32. Dufouil C, Richard F, Fiévet N, et al. APOE genotype, cholesterol level, lipid-lowering treatment, and dementia: the Three-City Study. *Neurology*. 2005;64:1531-1538.
33. Radloff LS. The CES-D scale: a self-report depression scale for research in the general population. *Appl Psychol Meas*. 1977;1:385-401.
34. Fuhrer R, RouillonF.La version française de l'échelle CES-D (Center for Epidemiologic Studies-Depression Scale). Description et traduction de l'échelle d'autoévaluation. *Eur Psychiatry*. 1989;4:163-166.
35. Letois F, Mura T, Scali J, Gutierrez L-A, Féart C, Berr C. Nutrition and mortality in the elderly over 10 years of follow-up: the Three-City study. *Br J Nutr*. 2016;116:882-889.
36. Norton S, Matthews FE, Barnes DE, Yaffe K, Brayne C. Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data. *Lancet Neurol*. 2014;13:788-794.
37. van Buuren S. *Flexible Imputation of Missing Data*. 2nd ed. Boca Raton, FL: Chapman & Hall/CRC; 2018.
38. Shah AD, Bartlett JW, Carpenter J, Nicholas O, Hemingway H. Comparison of random forest and parametric imputation models for imputing missing data using MICE: a CALIBER study. *Am J Epidemiol*. 2014;179:764-774.
39. Pase MP, Himali JJ, Jacques PF, et al. Sugary beverage intake and preclinical Alzheimer's disease in the community. *Alzheimers Dement*. 2017;13:955-964.
40. Pase MP, Himali JJ, Beiser AS, et al. Sugar- and artificially sweetened beverages and the risks of incident stroke and dementia: a prospective cohort study. *Stroke*. 2017;48:1139-1146.
41. Peila R, Rodriguez BL, Launer LJ. Type 2 diabetes, APOE gene, and the risk for dementia and related pathologies: The Honolulu-Asia Aging Study. *Diabetes*. 2002;51:1256-1262.
42. Bangen KJ, Himali JJ, Beiser AS, et al. Interaction between midlife blood glucose and APOE genotype predicts later Alzheimer pathology. *J Alzheimers Dis JAD*. 2016;53:1553-1562.
43. Schrijvers EMC, Witteman JCM, Sijbrands EJG, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MMB. Insulin metabolism and the risk of Alzheimer disease. *Neurology*. 2010;75:1982-1987.
44. Butterfield DA, Di Domenico F, Barone E. Elevated risk of type 2 diabetes for development of Alzheimer disease: a key role for oxidative stress in brain. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1842:1693-1706.
45. Nolan CJ, Ruderman NB, Kahn SE, Pedersen O, Prentki M. Insulin resistance as a physiological defense against metabolic stress: implications for the management of subsets of type 2 diabetes. *Diabetes*. 2015;64:673-686.
46. Jofre-Monseny L, Minihane A-M, Rimbach G. Impact of apoE genotype on oxidative stress, inflammation and disease risk. *Mol Nutr Food Res*. 2008;52:131-145.
47. Keeney JT-R, Ibrahimi S, Zhao L. Human ApoE isoforms differentially modulate glucose and amyloid metabolic pathways in female brain: evidence of the mechanism of neuroprotection by ApoE2 and implications for Alzheimer's disease prevention and early intervention. *J Alzheimers Dis JAD*. 2015;48:411-424.
48. Wu L, Zhang X, Zhao L. Human ApoE isoforms differentially modulate brain glucose and ketone body metabolism: implications for Alzheimer's disease risk reduction and early intervention. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 2018;38:6665-6681.

49. Reiman EM, Chen K, Alexander GE, et al. Correlations between apolipoprotein E epsilon4 gene dose and brain-imaging measurements of regional hypometabolism. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102:8299-8302.
50. Rimajova M, Lenzo NP, Wu J-S, et al. Fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG)-PET in APOEepsilon4 carriers in the Australian population. *J Alzheimers Dis JAD*. 2008;13:137-146.
51. Rönnemaa E, Zethelius B, Sundelöf J, et al. Impaired insulin secretion increases the risk of Alzheimer disease. *Neurology*. 2008;71:1065-1071.
52. Hätönen KA, Virtamo J, Eriksson JG, Sinkko HK, Sundvall JE, Valsta LM. Protein and fat modify the glycaemic and insulinaemic responses to a mashed potato-based meal. *Br J Nutr*. 2011;106:248-253.
53. Post RE, Mainous AG, King DE, Simpson KN. Dietary fiber for the treatment of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *J Am Board Fam Med JABFM*. 2012;25:16-23.
54. Sun L, Goh HJ, Govindharajulu P, Leow MK-S, Henry CJ. Postprandial glucose, insulin and incretin responses differ by test meal macronutrient ingestion sequence (PATTERN study). *Clin Nutr*. 2020;39:950-957.

SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information may be found online in the Supporting Information section at the end of the article.

How to cite this article: Gentreau M, Chuy V, Féart C, et al. Refined carbohydrate-rich diet is associated with long-term risk of dementia and Alzheimer's disease in apolipoprotein E ε4 allele carriers. *Alzheimer's Dement*. 2020;1–11.
https://doi.org/10.1002/alz.12114

Supplementary Table 1. Extract from the FFQ used at 1-FU (Bordeaux) and 2-FU (Montpellier), translated from French version. FFQ items from the afternoon snack (between lunch and dinner) are presented.

Between lunch and dinner, what do you eat?	**Never** or less than once a month	Number of times per **month**	Number of times per **week**
Bread	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Rusk	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Butter	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Margarine	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Jam (or honey)	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Pastry	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Cereal	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Dry biscuits	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Jam biscuits	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Chocolate biscuits	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Cakes	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Yogurt	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Cheese	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Fruits	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Eggs	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Charcuterie	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Sweets, chocolate, chocolate bars	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Stewed fruit	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Between lunch and dinner, what do you drink?	**Never** or less than once a month	Number of times per **month**	Number of times per **week**
Coffee	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Coffee with milk	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Tea	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Tea with milk	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Chicory	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Hot chocolate	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Milk	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Soup	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Fruit juice	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Soda	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Light soda	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Water	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Wine	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Beer	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Strong alcohols	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍

Supplementary Table 2. Characteristics of the study population according to daily glycaemic load tercile (per day)

Characteristics	Mean (SD) or n (%)		
	Lower (<90)	Middle (90 to <115)	Upper (≥115)
Montpellier centre	377 (40.7)	418 (45.2)	581 (62.6)
Age (years)	75.98 (4.9)	75.52 (4.9)	76.28 (4.9)
Women	600 (64.9)	542 (58.7)	554 (59.7)
Education level			
No school	260 (28.1)	245 (26.5)	232 (25.0)
Primary school	267 (28.9)	270 (29.2)	247 (26.6)
High school	203 (22.0)	207 (22.4)	225 (24.3)
Graduated	194 (21.0)	199 (21.5)	221 (23.8)
MMSE	28 (27-29)	28 (27-29)	28 (27-29)
APOE4 carriers	156 (16.9)	172 (18.6)	154 (16.6)
BMI (kg/m²)	26.3 (4.2)	25.81 (4.0)	24.9 (3.4)
Type 2 diabetes	129 (14.0)	84 (9.1)	68 (7.3)
Hypertension	596 (64.4)	555 (60.1)	525 (56.6)
Cardiovascular history	115 (12.4)	103 (11.2)	89 (9.6)
Stroke	41 (4.4)	32 (3.5)	43 (4.6)
Hypercholesterolemia	501 (54.2)	537 (58.1)	498 (53.7)
Head trauma	54 (5.84)	53 (5.7)	69 (7.4)
Depressive symptomatology*	81 (8.76)	59 (6.4)	80 (8.6)
Good subjective health	887 (95.9)	885 (95.8)	885 (95.4)
Tobacco use (current or past)	384 (41.5)	349 (37.8)	333 (35.9)
Mediterranean diet-like	4.14 (1.5)	4.75 (1.6)	5.2 (1.5)
Physical activity	256 (27.7)	295 (31.9)	343 (37.0)
Energy intake (kJ/day)	3533 (686)	4660 (652)	6355 (1464)

*evaluated with the Center for Epidemiological Studies-Depression scale. Abbreviations: *APOE-ε4*, apolipoprotein E ε4 allele; BMI, body mass index; MMSE, Mini Mental State Examination; SD, standard deviation.

Supplementary Table 3. Association between glycaemic load terciles of each meal and risk of dementia over 11.4 ± 2 years of follow-up. Daily GL terciles was GL<90, 90<GL<115 and GL≥115 per day. Breakfast GL terciles was GL<20, 20<GL<30 and GL≥30 per day. Lunch GL terciles was GL<30, 30<GL<37 and GL≥37 per day. Afternoon-snack GL terciles was GL=0, 0<GL<10 and GL≥10 per day. Dinner GL terciles was GL<29, 29<GL<38 and GL≥38 per day.

	Model 1 n = 2,317		Model 2 n = 1,934	
Exposure	HR*(CI)	*P* value	HR*(CI)	*P* value
Daily				
Lower	(ref)		(ref)	
Middle	1.02 (0.72-1.44)	.932	1.02(0.68-1.54)	.91
Upper	1.23 (0.79-1.91)	.371	1.35(0.8-2.27)	.267
APOE-ε4	2.15 (1.35-3.42)	.001	2.23(1.32-3.76)	.003
Lower x *APOE*-ε4	(ref)		(ref)	
Middle x *APOE*-ε4	0.84 (0.44-1.6)	.593	0.82(0.39-1.72)	.591
Upper x *APOE*-ε4	1.00 (0.53-1.88)	.991	0.95(0.46-1.96)	.884
Breakfast				
Lower	(ref)		(ref)	
Middle	0.94 (0.68-1.31)	.731	1.01(0.69-1.47)	.952
Upper	0.92 (0.6-1.41)	.706	0.93(0.57-1.53)	.777
APOE-ε4	1.56 (0.96-2.51)	.07	1.54(0.88-2.7)	.133
Lower x *APOE*-ε4	(ref)		(ref)	
Middle x *APOE*-ε4	1.55 (0.82-2.92)	.179	1.75 (0.85-3.63)	.129
Upper x *APOE*-ε4	1.35 (0.7-2.61)	.367	1.20 (0.55-2.62)	.647
Lunch				
Lower	(ref)		(ref)	
Middle	0.92 (0.65-1.31)	.655	0.92 (0.61-1.37)	.669
Upper	1.13 (0.73-1.74)	.582	1.15 (0.7-1.91)	.577
APOE-ε4	2.16 (1.39-3.35)	.001	2.19 (1.33-3.63)	.002
Lower x *APOE*-ε4	(ref)		(ref)	
Middle x *APOE*-ε4	0.93 (0.5-1.73)	.826	0.91 (0.45-1.85)	.79
Upper x *APOE*-ε4	0.90 (0.48-1.7)	.75	0.91 (0.43-1.91)	.798
Afternoon snack				
Lower	(ref)		(ref)	
Middle	1.06 (0.76-1.46)	.745	1.06 (0.73-1.52)	.773
Upper	0.99 (0.63-1.58)	.978	0.96 (0.57-1.63)	.881

APOE-ε4	1.42 (0.89-2.25)	.141	1.16 (0.67-2.01)	.598
Lower x *APOE*-ε4	(ref)		(ref)	
Middle x *APOE*-ε4	1.27 (0.65-2.46)	.481	1.73 (0.8-3.74)	.162
Upper x *APOE*-ε4	2.25 (1.21-4.18)	**.01**	3.26(1.57-6.79)	**.002**
Dinner				
Lower	(ref)		(ref)	
Middle	0.95 (0.67-1.35)	.763	1.13 (0.75-1.69)	.568
Upper	0.82 (0.51-1.32)	.42	0.89 (0.51-1.55)	.67
APOE-ε4	2.69 (1.75-4.12)	<.0001	2.77 (1.65-4.64)	<.0001
Lower x *APOE*-ε4	(ref)		(ref)	
Middle x *APOE*-ε4	0.64 (0.33-1.21)	.167	0.59 (0.28-1.25)	.166
Upper x *APOE*-ε4	0.66 (0.36-1.21)	.18	0.68 (0.33-1.4)	.297

Supplementary Table 4. Association between glycaemic load and risk of dementia during 11.4 ± 2 years without participants with type 2 diabetes.

	Model 1 n = 2,317		Model 2 n = 1,934	
Exposure	HR*(CI)	*P* value	HR*(CI)	*P* value
Daily				
GL	0.99 (0.90-1.09)	.84	0.99 (0.89-1.10)	.83
APOE-ε4	1.03 (0.37-2.91)	.95	0.89 (0.26-3.03)	.85
GL x *APOE*-ε4	1.07 (0.98-1.16)	.15	1.08 (0.97-1.19)	.17
Breakfast				
GL	1.01 (0.84-1.22)	.93	1.01 (0.81-1.25)	.95
APOE-ε4	1.46 (0.74-2.87)	.27	1.55 (0.70-3.42)	.28
GL x *APOE*-ε4	1.15 (0.92-1.44)	.22	1.1 (0.85-1.44)	.46
Lunch				
GL	0.80 (0.62-1.04)	.091	0.81 (0.60-1.10)	.17
APOE-ε4	2.29 (0.84-6.23)	.11	3.21 (0.97-10.6)	.056
CG x *APOE*-ε4	0.98 (0.74-1.30)	.88	0.87 (0.61-1.23)	.43
Afternoon snack				
GL	1.15 (0.86-1.54)	.35	1.19 (0.84-1.69)	.33
APOE-ε4	1.58(1.09-2.29)	.016	1.43(0.92-2.21)	.113
GL x *APOE*-ε4	1.38 (1.01-1.75)	**.008**	1.47 (1.11-1.93)	**.007**
Dinner				
GL	0.94 (0.75-1.19)	.62	0.96 (0.73-1.26)	.78
APOE-ε4	2.74 (1.17-6.40)	.02	2.29 (0.78-6.78)	.13
GL x *APOE*-ε4	0.93 (0.73-1.17)	.53	0.96 (0.71-1.29)	.80

Abbreviations: *APOE*-ε4, Apolipoprotein E ε4 allele; CI, confidence interval; GL, glycaemic load; HR, hazard ratio.

NOTE. Proportional hazard models. Model 1 was adjusted for inclusion centre, age, sex, education level, energy intake, *APOE*-ε4, BMI, hypertension, cardiovascular history, history of stroke, hypercholesterolemia, history of head trauma, depressive symptomatology, subjective health, and tobacco. Model 2 included additional adjustments for Mediterranean diet-like score and physical activity.

* HR for a 10-point GL increase per day that is equivalent to eating an additional 30 g of French baguette at each corresponding meal.

Supplementary Table 5. Association between glycaemic load and risk of Alzheimer's disease (exclusion of participants with mixed dementia and vascular dementia) during 11.4 ± 2 years of follow-up.

	Model 1 n = 2,489		Model 2 n = 2,078	
Exposure	HR*(CI)	*P* value	HR*(CI)	*P* value
Daily				
GL	1.02 (0.92-1.12)	.73	1.06 (0.94-1.19)	.33
APOE-ε4	0.86 (0.29-2.56)	.79	0.89 (0.25-3.18)	.86
GL x *APOE*-ε4	1.09 (0.99-1.19)	.072	1.08 (0.97-1.20)	.16
Breakfast				
GL	0.99 (0.80-1.21)	.89	1.03 (0.81-1.30)	.82
APOE-ε4	1.26 (0.62-2.56)	.52	1.59 (0.70-3.62)	.27
GL x *APOE*-ε4	1.24 (0.98-1.56)	.075	1.12 (0.85-1.47)	.43
Lunch				
GL	0.96 (0.73-1.27)	.78	1.07 (0.77-1.49)	.69
APOE-ε4	2.02 (0.69-5.87)	.20	2.68 (0.74-9.63)	.13
CG x *APOE*-ε4	1.03 (0.76-1.39)	.85	0.94 (0.65-1.35)	.72
Afternoon snack				
GL	1.30 (0.95-1.76)	.10	1.41 (0.97-2.04)	.07
APOE-ε4	1.72 (1.16-2.54)	.007	1.60 (1.01-2.52)	.043
GL x *APOE*-ε4	1.32 (1.04-1.68)	**.03**	1.39 (1.05-1.84)	**.02**
Dinner				
GL	0.91 (0.71-1.17)	.45	0.99 (0.73-1.34)	.95
APOE-ε4	2.88 (1.17-7.10)	.02	2.97 (0.98-9.00)	.054
GL x *APOE*-ε4	0.93 (0.72-1.19)	.56	0.91 (0.67-1.24)	.54

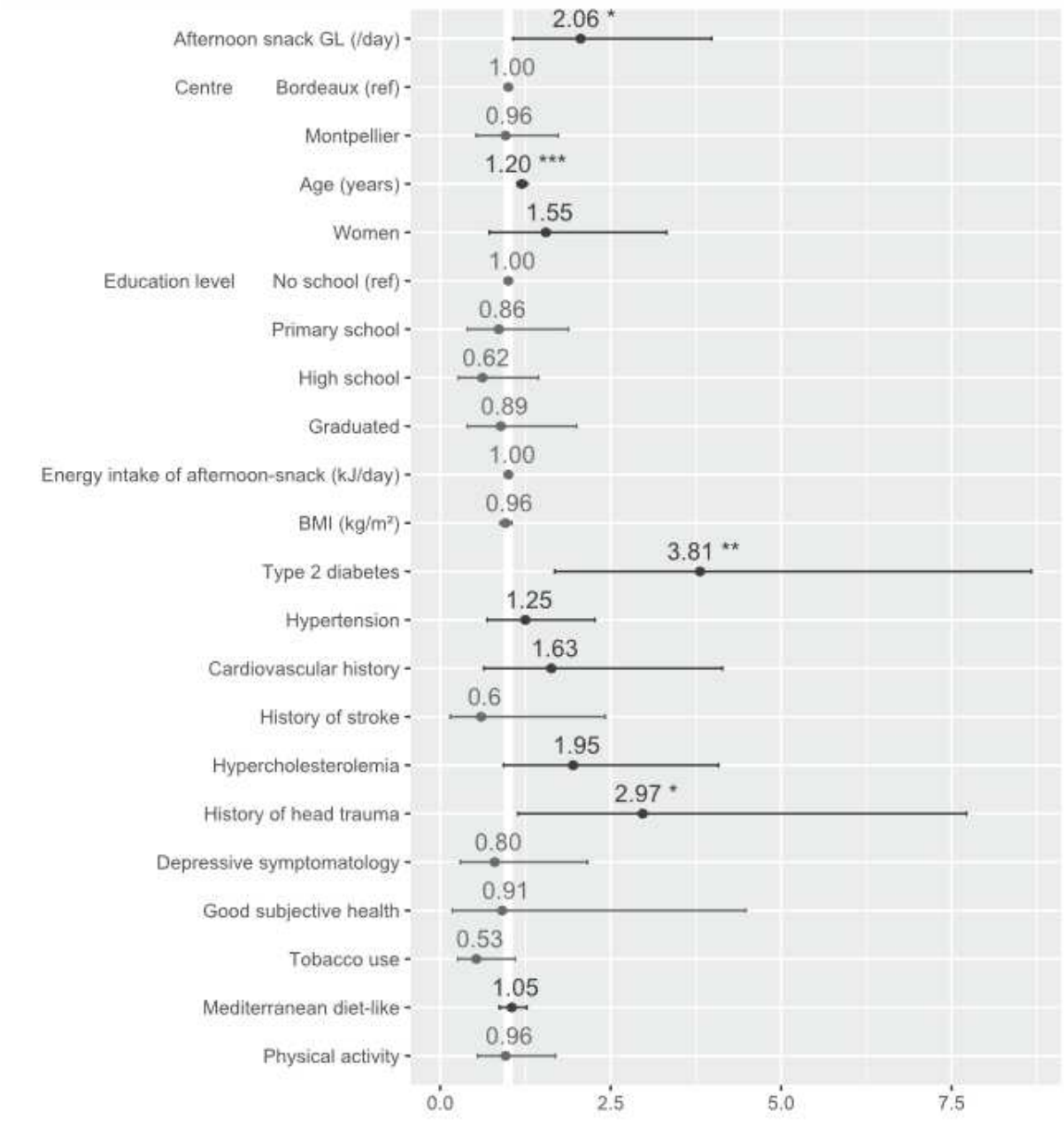
Abbreviations: *APOE*-ε4, Apolipoprotein E ε4 allele; CI, confidence interval; GL, glycaemic load; HR, hazard ratio.

NOTE. Proportional hazard models. Model 1 was adjusted for inclusion centre, age, sex, education level, energy intake, *APOE*-ε4, BMI, type 2 diabetes, hypertension, cardiovascular history, history of stroke, hypercholesterolemia, history of head trauma, depressive symptomatology, subjective health, and tobacco. Model 2 included additional adjustments for Mediterranean diet-like score and physical activity.

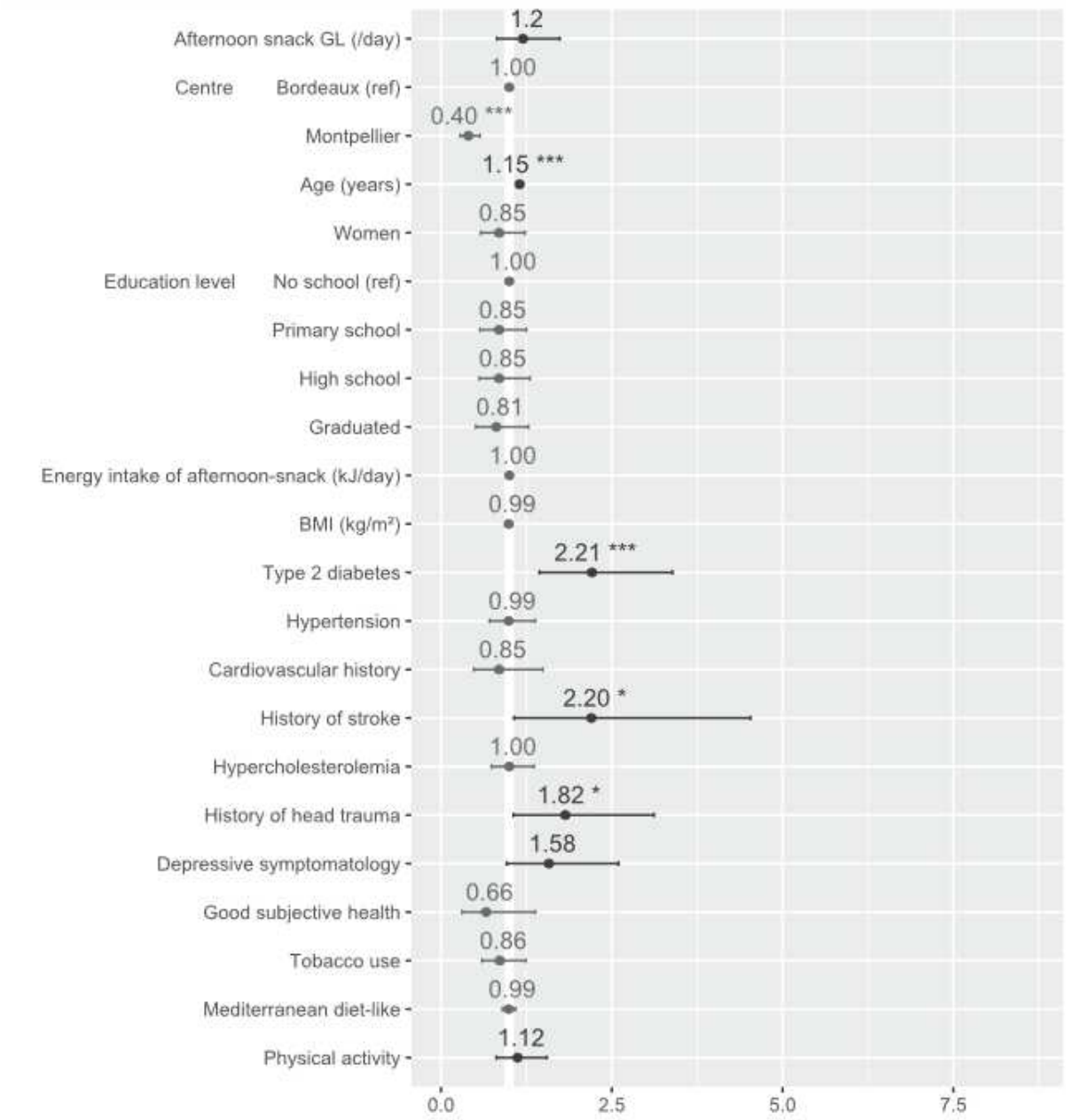
* HR for a 10-point GL increase per day that is equivalent to eating an additional 30 g of French baguette at each corresponding meal.

Supplementary Table 6. Number of servings per week for each meal.

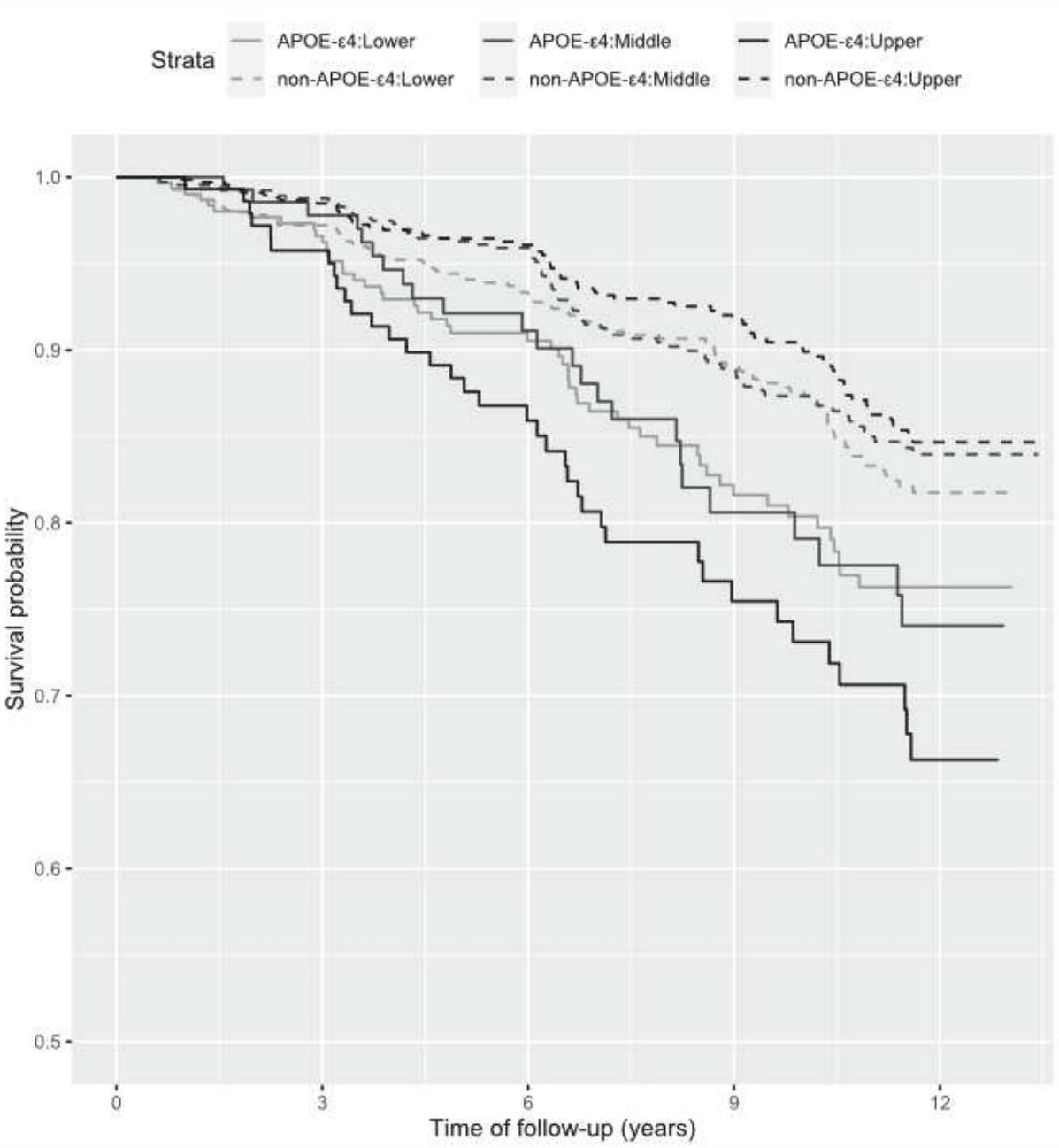
Food groups	**Breakfast**	**Lunch**	**Afternoon snack**	**Dinner**
	Mean (standard deviation)			
Cereals, bread	6.2 (3.04)	6.1 (3.04)	0.4 (1.45)	5.6 (2.62)
Starchy foods		4.2 (2.32)		2.6 (2.55)
Meat, poultry		4.5 (3.84)		1.7 (1.88)
Fish and seafood		2.2 (3.05)		0.9 (1.23)
Eggs, charcuterie	0.2 (1.12)	1.6 (3.28)	0.04 (0.39)	1.9 (1.79)
Vegetables, legumes		7.6 (1.12)		3.5 (3.21)
Fruits	1.0 (2.32)	5.1 (3.24)	0.7 (1.76)	4.0 (2.95)
Biscuits, cakes	4.2 (3.84)	1.0 (3.04)	1.5 (2.69)	1.3 (1.94)
Sweets, chocolate,	1.8 (3.05)	0.3 (2.32)	1.2 (2.43)	0.2 (0.86)
Dairy products	1.8 (3.28)	6.3 (3.84)	0.5 (1.55)	7.3 (3.76)
Coffee, tea	5.3 (3.24)	4.1 (3.05)	1.6 (2.71)	0.4 (1.60)



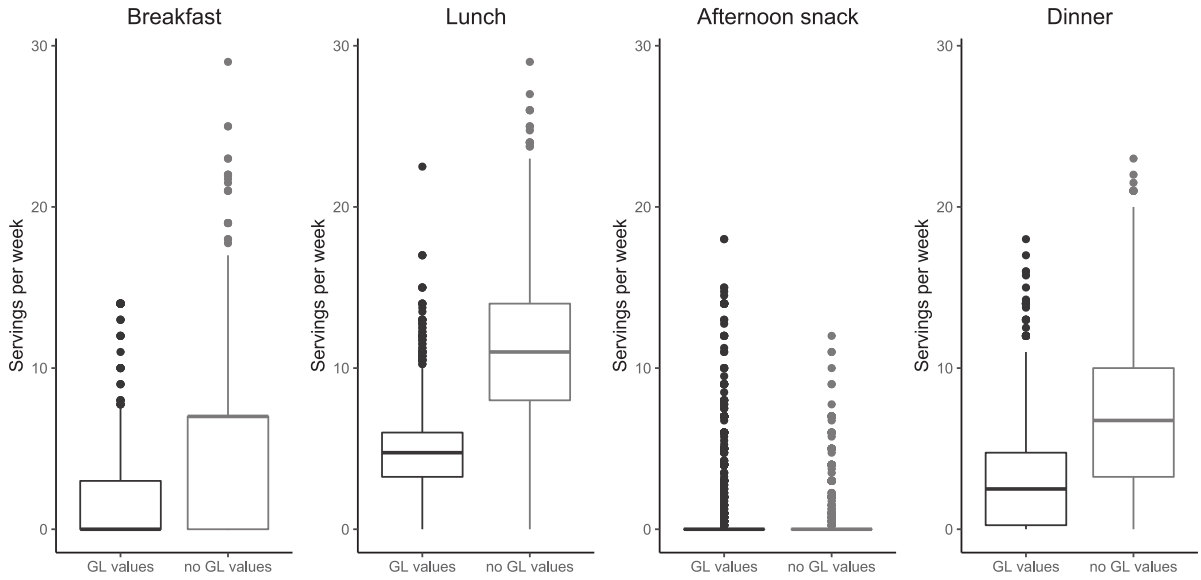
Supplementary Figure 1. Stratified analysis on participants with *APOE*-ε4 status. Estimated hazard ratios of all covariates from Model 2 (n = 391). The hazard ratio of the afternoon-snack GL is expressed as a 10-point increase of the GL value per day that is equivalent to eating an additional 30 g of French baguette at each corresponding meal. Abbreviations: *APOE*-ε4, apolipoprotein E ε4 allele; BMI, body mass index; GL, glycaemic load. * *P* value < .05; ** *P* value < .01; *** *P* value < .001.



Supplementary Figure 2. Stratified analysis on participants without *APOE*-ε4 status. Estimated hazard ratios of all covariates from Model 2 (n = 1,754). The hazard ratio of the afternoon-snack GL is expressed as a 10-point increase of the GL value per day that is equivalent to eating an additional 30 g of French baguette at each corresponding meal. Abbreviations: *APOE*-ε4, apolipoprotein E ε4 allele; BMI, body mass index; GL, glycaemic load. * *P* value < .05; ** *P* value < .01; *** *P* value < .001.



Supplementary Figure 3. Kaplan-Meier survival curves according to afternoon-snack GL terciles and *APOE*-ε4 carriers status. Time to diagnosis of dementia for *APOE*-ε4 carriers participants (solid line) or non-*APOE*-ε4 carriers participants (dashed line) with GL=0 (light grey), 0<GL<10 (dark grey) or GL≥10 per day (black). Abbreviations: *APOE*-ε4, apolipoprotein E ε4 allele; GL, glycaemic load.



Supplementary Figure. 4. Servings per week of the FFQ items according to their glycaemic load values: no GL value (e.g., meat, fish, fat) and GL values. Abbreviations: FFQ, Food Frequency Questionnaire; GL, glycaemic load.

1.3. Article : *High glycemic load is associated with cognitive decline in apolipoprotein e ε4 allele carriers*

nutrients

MDPI

Article

High Glycemic Load Is Associated with Cognitive Decline in Apolipoprotein E ε4 Allele Carriers

Mélissa Gentreau [1], Michel Raymond [2], Virginie Chuy [3], Cécilia Samieri [3], Catherine Féart [3], Claire Berticat [2,†] and Sylvaine Artero [1,*,†]

1 Neuropsychiatry: Epidemiological & Clinical Research, University of Montpellier, INSERM, 34093 Montpellier, France; melissa.gentreau@inserm.fr
2 ISEM, University of Montpellier, CNRS, EPHE, IRD, 34095 Montpellier, France; michel.raymond@umontpellier.fr (M.R.); claire.berticat@umontpellier.fr (C.B.)
3 Bordeaux Population Health Research Center, University of Bordeaux, Inserm, UMR 1219, F-33000 Bordeaux, France; virginie.chuy@u-bordeaux.fr (V.C.); cecilia.samieri@u-bordeaux.fr (C.S.); catherine.feart-couret@u-bordeaux.fr (C.F.)
* Correspondence: sylvaine.artero@inserm.fr; Tel.: +33-04-99614568
† These authors contributed equally to this work.

Received: 12 October 2020; Accepted: 23 November 2020; Published: 25 November 2020



Abstract: Recent evidence suggests that a high glycemic load (GL) diet is a risk factor for dementia, especially among apolipoprotein E ε4 allele (*APOE4*) carriers, while its association with cognitive decline is poorly known. Here, we investigated the association of high-GL meals with cognitive decline in older adults during a 12-year follow-up, according to their *APOE4* carrier status. We used random-effect models and data from 2539 elderly participants from the Three-City study who completed a food frequency questionnaire (FFQ) to longitudinally assess the association of GL with changes in different cognitive domains (verbal fluency, visual memory, attention, visual motor processing speed, episodic memory). In *APOE4* carriers, afternoon snack with high GL was significantly associated with cognitive decline in visual memory, episodic memory, and global cognition compared with *APOE4* non-carriers. This study suggests a detrimental association between a high-GL diet and cognitive decline. The promotion of a low GL diet as a target to prevent cognitive decline in high-risk populations deserves more research.

Keywords: cognition; glycemic load; carbohydrate; sugar; diet; apolipoprotein E4; dementia

1. Introduction

In aging societies, cognitive health has become a major concern. Currently, there is no effective pharmacological treatment for dementia and cognitive decline. Therefore, the identification of modifiable risk factors that could delay or prevent cognitive decline has become a key public health research axis [1]. Promisingly, some evidences suggest that cognitive function integrity may be promoted by healthy diets and some nutritional factors [2]. Moreover, diet can interact with the apolipoprotein E ε4 allele (*APOE4*) [3,4], the main genetic risk factor of dementia.

APOE4 carriers represent 14 to 15% of the general population and are quite stable [5,6]. They had three fold-increased risk of Alzheimer's disease than *APOE4* non-carriers [7] and represent around 65% among Alzheimer's disease patients [6,8]. ApoE is mostly involved in lipid transport, cholesterol homeostasis and synaptic plasticity but also mitochondrial function and insulin signaling [9]. Specifically, *APOE4* status may modulate the metabolic response to diet interventions [10]. Notably, *APOE4* carriers show early deficits in cerebral glucose metabolism [11,12], and recent findings strongly suggest that *APOE4* carriers are less sensitive to insulin [8,13]. A causal link between insulin metabolism

and the pathogenesis of dementia has been suggested [14,15]. Thus, optimizing blood glucose and insulin responses through nutritional interventions based on a low glycemic load (GL) diet could be particularly relevant to prevent cognitive decline in these individuals.

In this context, our recent work highlighted that high-GL diet, which reflects an elevated intake of refined carbohydrates, increases the risk of dementia in *APOE4* carriers [16]. Yet, the impact of the diet GL on long-term cognitive performance, especially in the different cognitive domains (verbal fluency, visual memory, attention, visual motor processing speed, episodic memory), is poorly understood. Only one longitudinal study found that the diet GL was significantly related to lower decline in verbal ability [17], and no study tested the potential interaction with *APOE4* status. Cognitive decline precedes the onset of dementia but may also be a marker of brain aging. The use of cognitive tests enables the identification of the different cognitive functions effectively associated with the GL diet and which ones are the most affected.

Moreover, meals have a different nutritional composition that will not bring the same glycemic response [18]. During meals, carbohydrates are rarely ingested alone, and their degradation and absorption rates during digestion are modified by the other macronutrients (i.e., matrix effect). The glycemic response will be more important after intake of a meal rich in refined carbohydrates, and poor in fibers, fat, and proteins [19,20]. Thus, meals that are generally higher in refined carbohydrates, such as breakfast and snacks, may induce a higher glycemic response and consequently increase the risk of cognitive decline. However, the effect of the GL of the different meals on the different cognitive domains has been rarely studied.

In the present study, we determined whether high-GL diet was associated with cognitive changes in the different cognitive domains during a 12-year follow-up using data from a large population-based prospective cohort study (the Three-City study). We evaluated the role of *APOE4* status on the association between GL and cognitive changes, and the impact of the GL of each meal type (daily, breakfast, lunch, afternoon snack, and dinner) on this association.

As we previously observed an interaction between GL and *APOE4* only for the afternoon snack (snack between lunch and dinner) [16], we hypothesized that, in *APOE4* carriers, the afternoon -snack GL might be associated with a greater decline in cognitive performance over time.

2. Materials and Methods

2.1. Study Sample

Participants (n = 9294) were recruited from the Three-City (3C) cohort of community-dwelling individuals, aged 65 years and over, from the electoral rolls of three French cities (Bordeaux, n = 2104; Dijon, n = 4931; and Montpellier, n = 2259), enrolled between 1999 and 2001. A detailed description of the 3C study has been provided elsewhere [21]. The Ethical Committee of the University Hospital of Kremlin-Bicêtre (France) approved the 3C protocol (Project no. 99-28, June 1999), and all participants signed an informed consent. Participants from the Bordeaux and Montpellier 3C centers had face-to-face interviews with trained nurses and neuropsychologists at baseline, and at 2, 4, 7, 10, 12 and 15 years of follow-up. Standardized questionnaires were used to collect data on socio-demographic, clinical and lifestyle characteristics. A Food Frequency Questionnaire (FFQ) was administered to participants from the Bordeaux and Montpellier 3C centers at the 2-year follow-up and 4-year follow-up visit, respectively (Figure 1). Thus, the baseline of the present analyses was the 2-year follow-up visit for Bordeaux and the 4-year follow-up visit for Montpellier. This subsample has been previously described [16]. Participants with prevalent dementia at the baseline of the present analyses were excluded (n = 174). Participants with type 2 diabetes (defined as treated diabetes, fasting , and self-reported) at baseline were excluded from the analyses (n = 341, 18% were *APOE4* carriers) because they were at risk of cognitive decline and followed a low GL diet (due to their treatment and diet changes). Finally, the maximum sample for the main analyses included 2539 participants (Figure 2).

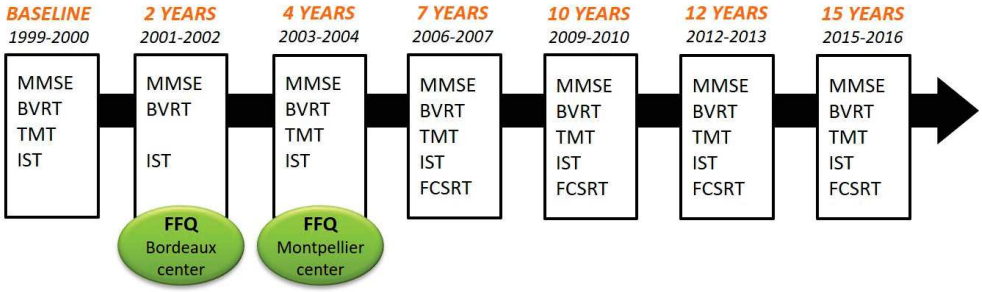


Figure 1. Time frame of the three-city study. Neuropsychological evaluations and dementia diagnoses were made at each follow-up visit. Participants completed the FFQ at the 2-year follow-up visit (Bordeaux center) or at the 4-year follow-up visit (Montpellier center). BVRT, Benton Visual Retention Test; FCSRT, Free and Cued Selective Reminding Test; FFQ, Food Frequency Questionnaire; IST, Isaacs Set Test; MMSE, Mini Mental State Examination; TMT, Trail Making Test.

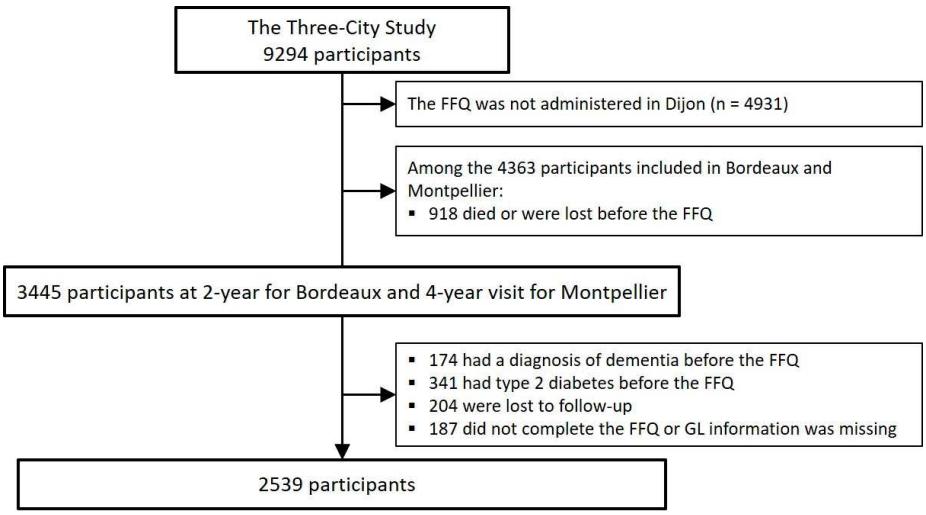


Figure 2. Three-City study flow chart.

2.2. Dietary Data

Dietary data were collected using the 148-item FFQ. The FFQ was divided into breakfast, lunch, dinner, and snacks between meals, and was described elsewhere [16]. For each FFQ item (i.e., food/beverage categories), the GL was calculated as the product of the glycemic index (GI) and the amount of available carbohydrates in a standard serving size, divided by 100 [22]. Foods with low carbohydrate content (e.g., meat, fish, fats, vegetables) were assigned a null GL value. GI values and serving sizes were obtained from the International Table of Glycemic Index [23] and internet updates [24], using glucose as a reference. Then, the GL of each item was multiplied by the reported frequency of that item per week. Finally, the sum of this last value for all the items consumed during a meal gave the total GL for breakfast, lunch, afternoon snack ("goûter" in French, corresponding to a snack between lunch and dinner), and dinner. The sum of all GL gave the daily GL. Energy intakes (EI) were obtained from the Anses-Ciqual database [25]. The EI per serving of each item was multiplied by the reported frequency. Then, the sum of the EI for the items consumed during a meal gave the EI for breakfast, lunch, afternoon snack, and dinner. The sum of all EI gave the daily EI.

2.3. Neuropsychological Evaluation and Dementia Diagnosis

A battery of cognitive tests was administered by trained neuropsychologists with standard procedures at baseline and at each follow-up (2, 4, 7, 10, 12 and 15 years). The evaluation took place at any time of the day, depending on the time of participants' enrollment. Cognitive tests evaluated different cognitive

domains (Figure 1). The Isaacs Set Test (IST) [26] measures verbal fluency: participants had 30 s to generate as many words as possible within a given semantic category (animals, colors, fruits and cities). The Benton Visual Retention Test (BVRT) [27] evaluates immediate visual memory. The scores range from 0 to 15. The Trail Making Test, forms A and B (TMTA and TMTB) [28], evaluates attention and visual motor processing speed. TMTB also assesses executive functions. The score is the task execution time (time in seconds). Thus, a higher score corresponds to a lower cognitive performance. The French version [29] of the Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT) [30] evaluates verbal episodic memory [31]. Free and cued recalls are repeated three times, and the delayed recall phase is performed 20 min later. Given the non-normal distribution of the "total immediate recall score" and the "total delayed recall score", only the "free immediate recall score" (FIRS, sum of the number of words retrieved at the three free recall trials) and the "free delayed recall score" (FDRS, number of words retrieved at the delayed free recall trial) were used. Finally, the widely used Mini Mental State Examination (MMSE) [32] was used as an index of global cognitive performance. The score ranges from 0 to 30.

All cognitive tests were administered at baseline and at each follow-up, except the TMT that was not proposed at the 2-year follow-up visit, and the FCSRT that was administered only at the 7-, 10-, 12- and 15-year follow-up visit. For each cognitive test, participants with at least two measures during the follow-up where included in the analyses. Finally, because of sparse missing data, the analyses involved, in *APOE4* non-carriers and *APOE4* carriers respectively: 1815 and 401 participants for IST, 1794 and 401 for BVRT, 1612 and 348 for TMTA, 1593 and 348 for TMTB, 1351 and 278 for FIRS, 1348 and 275 for FDRS, 1831 and 409 for MMSE.

To identify prevalent and incident dementia cases, according to their neuropsychological test scores, participants with suspected dementia, at baseline and at each follow-up, were examined by a neurologist. Then, an independent committee of neurologists evaluated all potential cases of dementia to obtain a consensus on the diagnosis and etiology based on the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition [33].

2.4. Covariates

Apolipoprotein E genotyping was described elsewhere [34]. *APOE4* carriers had at least one ε4 allele. Education level was defined as no school, primary school, high school, or graduated level. Body mass index (BMI) was calculated as weight (kg)/height^2 (m). Hypertension was defined by systolic blood pressure ≥ 140 mmHg, or diastolic blood pressure ≥ 90 mmHg, or use of antihypertensive drugs [35]. History of stroke was established using standardized questions. Cardiovascular history included history of myocardial infarction, coronary surgery, coronary angioplasty, and arterial surgery of the legs for arteritis. Hypercholesterolemia was defined as total cholesterol ≥ 6.2 mmol.L^{-1}. Depressive symptomatology was evaluated with the Center for Epidemiological Studies-Depression (CES-D) scale [36] using the recommended French cut-off scores of 17 and 23 for clinically relevant depressive symptom burden in older men and women, respectively [37]. Smoking status (never, past, or current) was also investigated. The Mediterranean-like diet score was used to control for diet quality, as previously described [16]. Physical activity was defined as none, or low/regular [38].

2.5. Statistical Analyses

2.5.1. Main Analyses

Linear random-effect models were used to evaluate the association between GL and cognitive score changes over the 12-year follow-up. We used the *lme* function from the *nlme* R package with random intercept and slope (time), and unstructured covariance structure. Normal distributions of cognitive scores were checked with histograms. To normalize distributions, TMT scores were transformed using the natural logarithm function. The linearity assumption between cognitive score and GL was assessed by testing the loglikehood difference between two models: one model with GL tertiles as continuous

variable and one model with GL tertiles as categorical variable. As the relationship between GL and cognitive scores was nonlinear, cut-offs were chosen a priori according to tertiles. The GL categories were defined as low, middle and high tertile. For daily GL, the cut-offs were: <93, 93 to <119 and ≥119 per day. For breakfast GL, the cut-offs were: <19, 19 to 28, ≥28 per day. For lunch GL, the cut-offs were: <29, 29 to 36, ≥36 per day. For afternoon snack, the cut-offs were: null value, 0 to 10, ≥10 per day. For dinner, the cut-offs were: <28, 28 to 36, ≥36 per day.

The β coefficient for the GL tertiles represents the association of GL with each baseline mean cognitive score. The β coefficient for the GL tertile × time interaction represents the association of GL with the cognitive score changes over time, expressed as a score change per year. For MMSE, BVRT, IST and FCSRT, a negative β coefficient indicates a decrease in the cognitive change slope. For TMT, a negative β coefficient indicates an increase in the cognitive change slope.

These models were adjusted for potential confounding factors (based on literature data) including time, center, age, sex, education level, *APOE4*, EI, BMI, hypertension, cardiovascular history, stroke history, hypercholesterolemia, CES-D score, smoking status, Mediterranean-like diet, and physical activity. For each confounding factor, the interaction with time was tested and was added it to the models when significant (i.e., center × time, age × time, sex × time, and education level × time).

To test the *APOE4* effect on the relationship between GL and cognitive performance, an interaction term with *APOE4* status was added to the GL tertile and GL tertile x time in each model. In that case, the β coefficient for the GL tertile × time × *APOE4* interaction represents the additive effect of *APOE4* status to the main effect (i.e., the β coefficient for the GL tertile × time alone) on the cognitive score changes over time, expressed as a score change per year.

As some models showed a significant GL tertile × time × *APOE4* interaction, analyses were stratified by *APOE4* status (i.e., *APOE4* non-carriers and *APOE4* carriers).

2.5.2. Sensitivity Analyses

In sensitivity analyses, the same analyses were repeated after excluding individuals with incident dementia (n = 337).

2.5.3. Imputation of Missing Values

Data on physical activity were missing for 14%, on Mediterranean-like diet for 7%, and on hypercholesterolemia for 3% of the main study sample. Incomplete variables were imputed by multiple imputation using the *mice* R package [39], as previously described [16].

All statistical analyses were carried out with the R 3.4.3 software [40].

3. Results

3.1. Population Characteristics

Table 1 describes the demographic and clinical characteristics of the 2539 participants selected for this study and grouped according to their daily GL tertile (low, middle and high). The participants' mean age at the time of FFQ completion (i.e., baseline) was 76 years ± 4.9. The high daily GL group was characterized by a lower percentage of women, older age, higher level of physical activity, higher Mediterranean-like diet score, higher EI, lower BMI, and lower percentage of participants with hypertension. Participants from the Montpellier center were more numerous in the high daily GL tertile.

Participants consuming afternoon snack were more likely to be women. They had a higher energy intake but they also tended to practice more often physical activity, had a better Mediterranean diet score and had a slightly lower BMI (Table S1).

Table 1. Description of the study population (n = 2539).

Characteristics Mean (SD) or n (%)	Daily Glycemic Load Tertiles			
	Low (<93) n = 846	**Middle (93 to <119) n = 845**	**High (≥119) n = 848**	***p* Value [1]**
Montpellier center	342 (40.4)	390 (46.2)	527 (62.1)	<0.0001
Age (years)	75.9 (4.8)	75.5 (4.8)	76.4 (4.9)	0.038
Women	572 (67.6)	512 (60.6)	515 (60.7)	0.003
Education level				0.19
No school	231 (27.3)	216 (25.6)	208 (24.5)	
Primary school	237 (28)	265 (31.4)	224 (26.4)	
High school	192 (22.7)	183 (21.7)	210 (24.8)	
Graduated	185 (21.9)	178 (21.1)	204 (24.1)	
MMSE (IQR)	28 (27-29)	28 (27-29)	28 (27–29)	0.805
APOE4 carriers	142 (16.8)	156 (18.5)	144 (17)	0.539
BMI (kg/m^2)	26.1 (4.1)	25.6 (3.9)	24.8 (3.4)	<0.0001
Hypertension	521 (61.6)	487 (57.6)	465 (54.8)	0.017
Cardiovascular history	90 (10.6)	82 (9.7)	77 (9.1)	0.555
Stroke history	37 (4.4)	25 (3)	39 (4.6)	0.173
Hypercholesterolemia	464 (54.8)	475 (56.2)	452 (53.3)	0.486
Depressive symptomatology [2]	74 (8.7)	56 (6.6)	70 (8.3)	0.238
Tobacco use (current or past)	337 (39.8)	310 (36.7)	300 (35.4)	0.15
Mediterranean-like diet	4.3 (1.6)	5 (1.6)	5.5 (1.5)	<0.0001
Physical activity	251 (29.7)	274 (32.4)	317 (37.4)	0.002
Energy intake (kJ/day)	3553.2 (698.8)	4694.5 (656.2)	6379.4 (1476.5)	<0.0001

[1] Chi-square test for categorical variables, ANOVA or Kruskal–Wallis test for continuous variables. [2] evaluated with the Center for Epidemiological Studies-Depression scale. *APOE4*, Apolipoprotein E ε4 allele; BMI, Body Mass Index; IQR Interquartile range; MMSE, Mini Mental State Examination; SD, standard deviation.

3.2. Main Analyses

The GL tertile × time × *APOE4* interaction was not significant for daily GL, lunch GL, and dinner GL (Table S2). The interaction high breakfast GL x time x *APOE4* was associated with reduced BVRT, the interaction middle breakfast GL × time × *APOE4* was associated with reduced MMSE. As expected, the interaction afternoon snack GL × time × APOE4 was significant. The interaction high afternoon snack GL × time × APOE4 was associated with decreased of cognitive score through time regarding IST, TMTA, FIRS, and MMSE.

3.2.1. Association between GL and Cognitive Changes in APOE4 Non-Carriers (12-Year Follow-up)

In *APOE4* non-carriers (Table 2), the middle daily GL tertile was significantly associated with better TMTA performance over time (−0.30 s per year). Likewise, the middle and high-GL tertiles for lunch were associated with improved TMT performance over time. The GL high tertile for lunch was associated with lower baseline scores for IST, BVRT, and TMTA. Breakfast, afternoon snack and dinner GL did not seem to be related to cognitive changes. However, the high-GL tertile for dinner was associated with a lower baseline TMT scores compared with the low tertile (i.e., the reference) (−3.43 s for TMTA and −7.76 s for TMTB).

3.2.2. Association between Glycemic Load and Cognitive Changes in APOE4 Carriers (12-Year Follow-up)

In *APOE4* carriers (Table 3), the middle GL tertile for breakfast was associated with decreasing MMSE scores (−0.14 points per year). The afternoon snack GL was associated with cognitive decline, particularly between middle tertile and BVRT score (−0.07 points per year), high tertile and FDRS score (−0.18 points per year), and high tertile and MMSE score (−0.16 points per year).

Table 2. Associations of glycemic load with cognitive changes in *APOE4* non-carriers (12-year follow-up).

Glycemic Load	IST n = 1815	BVRT n = 1794	log(TMTA) n = 1612	log(TMTB) n = 1593	FIRS n = 1351	FDRS n = 1348	MMSE n = 1831
	β (SE)	β (SE)	β (SE)	β (SE)	β (SE)	β (SE)	β (SE)
Daily							
Middle	−0.159 (0.654)	−0.1 (0.12)	0.003 (0.026)	0.01 (0.029)	0.649 (0.654)	0.304 (0.285)	−0.096 (0.119)
High	−0.103 (0.82)	−0.129 (0.146)	0.023 (0.032)	−0.004 (0.035)	0.944 (0.757)	0.411 (0.326)	0.03 (0.147)
Middle × time	**0.102** (0.056)	0.008 (0.012)	**−0.006** * (0.003)	−0.003 (0.003)	0.015 (0.075)	0.003 (0.034)	0.022 (0.024)
High × time	0.086 (0.055)	0.01 (0.012)	−0.004 (0.003)	−0.001 (0.003)	0.045 (0.073)	0.007 (0.033)	−0.015 (0.024)
Breakfast							
Middle	0.608 (0.579)	0.073 (0.109)	-0.033 (0.024)	−0.031 (0.026)	−0.965 (0.604)	0.136 (0.267)	0.058 (0.105)
High	0.136 (0.67)	0.033 (0.122)	0.015 (0.027)	−0.036 (0.029)	−0.31 (0.644)	0.026 (0.28)	0.07 (0.121)
Middle × time	0.031 (0.057)	−0.005 (0.012)	0 (0.003)	0.002 (0.003)	0.136 (0.076)	−0.014 (0.035)	0.023 (0.024)
High × time	0.08 (0.054)	0.015 (0.012)	−0.003 (0.003)	0 (0.003)	0.09 (0.071)	0.01 (0.032)	0.023 (0.023)
Lunch							
Middle	**−1.312** * (0.6)	−0.07 (0.114)	0.027 (0.025)	0.067 (0.027)	0.292 (0.627)	−0.279 (0.274)	0.017 (0.11)
High	**−1.904** ** (0.732)	**−0.324** * (0.133)	**0.074** * (0.029)	0.066 (0.032)	0.124 (0.687)	−0.1 (0.297)	−0.054 (0.132)
Middle × time	0.021 (0.057)	−0.008 (0.012)	−0.001 (0.003)	**−0.008** ** (0.003)	−0.055 (0.077)	0.026 (0.035)	−0.021 (0.024)
High × time	**0.102** (0.054)	0.011 (0.012)	**−0.006** * (0.003)	**−0.006** * (0.003)	0.064 (0.072)	0.025 (0.033)	−0.012 (0.023)
Afternoon snack							
Middle	−2.125 (5.936)	−0.552 (0.964)	−0.003 (0.216)	−0.07 (0.225)	−2.922 (4.169)	−0.029 (1.732)	−0.328 (1.035)
High	−2.924 (5.978)	−0.61 (0.972)	0.019 (0.217)	−0.047 (0.227)	−3.165 (4.205)	0.16 (1.747)	−0.44 (1.043)
Middle × time	−0.054 (0.054)	−0.006 (0.012)	−0.002 (0.003)	−0.002 (0.003)	0.026 (0.072)	−0.016 (0.033)	−0.016 (0.023)
High × time	0.038 (0.056)	−0.006 (0.012)	−0.002 (0.003)	0.001 (0.003)	0.106 (0.074)	0.001 (0.034)	−0.035 (0.024)
Dinner							
Middle	0.565 (0.601)	−0.065 (0.113)	0.033 (0.025)	0.054 (0.027)	−0.056 (0.616)	−0.19 (0.269)	−0.178 (0.109)
High	0.194 (0.778)	−0.204 (0.138)	**0.064** * (0.03)	**0.072** * (0.033)	0.212 (0.71)	−0.03 (0.305)	−0.066 (0.139)
Middle × time	0.027 (0.056)	0.017 (0.012)	0.002 (0.003)	0.002 (0.003)	0.046 (0.075)	0.039 (0.034)	**0.045** (0.024)
High × time	−0.015 (0.053)	0.019 (0.012)	−0.003 (0.003)	−0.001 (0.003)	−0.02 (0.071)	0.015 (0.032)	0.001 (0.023)

Linear random-effect models adjusted for time, center, age, sex, education level (and their interaction with time), energy intake, BMI, hypertension, cardiovascular history, stroke history, hypercholesterolemia, CES-D score, smoking status, Mediterranean-like diet score, and physical activity. Results showing a trend ($p < 0.07$) and significant results (* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$) are in bold. *APOE4*, Apolipoprotein E ε4 allele; BVRT, Benton Visual Retention Test; FIRS, Free Immediate Recall Score; FDRS, Free Delayed Recall Score; IST, Isaacs Set Test; MMSE, Mini Mental State Examination; SE, standard error; TMT, Trail Making Test.

Table 3. Associations of glycemic load with cognitive change in *APOE4* carriers (12-year follow-up).

Glycemic Load	IST n = 401	BVRT n = 401	log(TMTA) n = 348	log(TMTB) n = 348	FIRS n = 278	FDRS n = 275	MMSE n = 409
	β (SE)	β (SE)	β (SE)	β (SE)	β (SE)	β (SE)	β (SE)
Daily							
Middle	−0.719 (1.402)	−0.049 (0.259)	0.04 (0.059)	−0.024 (0.065)	−0.018 (1.58)	−0.037 (0.706)	0.183 (0.266)
High	−1.476 (1.741)	0.115 (0.316)	0.034 (0.071)	−0.034 (0.077)	0.428 (1.811)	0.747 (0.799)	0.141 (0.332)
Middle × time	0.086 (0.134)	−0.009 (0.033)	0.002 (0.006)	−0.002 (0.007)	−0.033 (0.2)	0.03 (0.093)	−0.013 (0.062)
High × time	0.042 (0.131)	−0.031 (0.032)	0.007 (0.006)	0.001 (0.006)	−0.167 (0.196)	−0.103 (0.09)	−0.028 (0.062)
Breakfast							
Middle	−1.571 (1.237)	−0.055 (0.234)	0.037 (0.054)	−0.022 (0.058)	−0.771 (1.475)	−0.649 (0.654)	0.088 (0.238)
High	−1.647 (1.444)	−0.201 (0.267)	0.065 (0.059)	−0.06 (0.064)	0.192 (1.534)	−0.133 (0.677)	0.165 (0.279)
Middle × time	−0.11 (0.134)	−0.041 (0.034)	0.003 (0.007)	0.002 (0.007)	−0.095 (0.2)	−0.007 (0.092)	**−0.143** * (0.061)
High × time	0.018 (0.126)	−0.053 (0.031)	0.002 (0.006)	0.004 (0.006)	−0.269 (0.18)	−0.076 (0.083)	−0.051 (0.057)
Lunch							
Middle	−0.772 (1.27)	0.006 (0.242)	**0.114** * (0.055)	−0.005 (0.06)	1.738 (1.521)	0.325 (0.683)	0.032 (0.246)
High	−0.202 (1.58)	0.219 (0.293)	0.085 (0.065)	−0.066 (0.07)	0.545 (1.674)	−0.452 (0.76)	−0.162 (0.302)
Middle × time	0.038 (0.132)	0.021 (0.033)	−0.01 (0.006)	−0.001 (0.006)	−0.09 (0.195)	−0.007 (0.089)	0.039 (0.06)
High × time	0.011 (0.131)	−0.024 (0.032)	−0.006 (0.006)	0.002 (0.006)	−0.082 (0.188)	−0.055 (0.087)	−0.024 (0.06)
Afternoon snack							
Middle	15.27 (8.8)	0.896 (1.499)	−0.032 (0.322)	0.082 (0.345)	−0.888 (6.569)	−1.579 (2.938)	−2.218 (1.747)
High	14.429 (8.908)	0.421 (1.524)	0.071 (0.326)	0.277 (0.349)	0.386 (6.723)	−1.213 (3.01)	−2.522 (1.77)
Middle × time	−0.069 (0.133)	**−0.071** * (0.033)	0.004 (0.006)	0.005 (0.007)	0.081 (0.198)	−0.005 (0.091)	−0.04 (0.06)
High × time	−0.183 (0.129)	−0.04 (0.032)	0.011 (0.006)	0.002 (0.006)	**−0.343** (0.188)	**−0.175** * (0.087)	**−0.158** ** (0.059)
Dinner							
Middle	0.962 (1.343)	−0.012 (0.255)	−0.026 (0.058)	−0.051 (0.063)	1.418 (1.589)	0.351 (0.711)	−0.002 (0.255)
High	2.361 (1.765)	0.281 (0.31)	−0.011 (0.071)	−0.058 (0.077)	0.943 (1.81)	−0.116 (0.805)	−0.184 (0.32)
Middle × time	−0.067 (0.139)	−0.031 (0.035)	0.006 (0.007)	0.006 (0.007)	−0.141 (0.204)	−0.054 (0.094)	−0.034 (0.063)
High × time	0.029 (0.128)	−0.02 (0.032)	0.005 (0.006)	−0.004 (0.006)	−0.129 (0.193)	−0.033 (0.087)	0.012 (0.058)

Linear random-effect models adjusted for time, center, age, sex, education level (and their interaction with time), energy intake, BMI, hypertension, cardiovascular history, stroke history, hypercholesterolemia, CES-D score, smoking status, Mediterranean-like diet score, and physical activity. Results showing a trend ($p < 0.07$) and significant results (* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$) are in bold. *APOE4*, Apolipoprotein E ε4 allele; BVRT, Benton Visual Retention Test; FIRS, Free Immediate Recall Score; FDRS, Free Delayed Recall Score; IST, Isaacs Set Test; MMSE, Mini Mental State Examination; SE, standard error; TMT, Trail Making Test.

3.3. Sensitivity Analyses

Participants who developed dementia during the 12-year follow-up (n = 337) were older (78.1 vs. 75.6 years; $p < 0.0001$, Table S3) at the time of FFQ completion than those who remained free from dementia. Participants with incident dementia were more likely to be women and to be *APOE4* carriers. At baseline, they had lower MMSE and Mediterranean-like diet scores. In sensitivity analyses that evaluated the association between GL tertiles and cognitive performance by excluding participants with incident dementia (Tables S4 and S5), the afternoon snack GL × time × *APOE4* interaction was no longer significant.

In *APOE4* non-carriers, the results of the sensitivity analyses were qualitatively comparable to those of the main analyses, except for the association between lunch GL tertile and baseline IST score that was no longer significant. In *APOE4* carriers, no association remained significant.

Taken together, these results suggest that in *APOE4* carriers, the afternoon snack GL is associated with cognitive decline, but not in the sample without participants with incident dementia.

4. Discussion

Our results suggest that high afternoon snack GL is associated with cognitive decline in visual memory (BVRT), episodic memory (FCSRT) and global cognition (MMSE) in *APOE4* carriers during a 12-year follow-up.

To our knowledge, no study has reported the effect of the GL of different meals on the long-term cognitive performance. Cross-sectional studies showed that high-GL diet is related to poorer cognitive performance. Specifically, three epidemiological studies found that high-GL diet is associated with lower global cognition [41–43], and two with poorer episodic memory [42,44]. One longitudinal study showed that a high-GL diet is associated with reduced verbal ability [17]. The 1946 British birth cohort study also found that higher GI diet at the age of 53 years was associated with lower episodic memory and processing speed at the age of 69 years, although these associations did not remain significant after adjustment for education and cognitive abilities at the age of 15 years [45]. In the Chinese Longitudinal Health Longevity Survey, consumption of sugar "almost every day" was associated with a 17% increase in the risk of cognitive impairment during the 15-year follow-up [46].

Regarding the effect of *APOE4* status on the diet GL with cognitive performance interaction, Gardener and collaborators reported that high-GL diet is associated with lower episodic memory in *APOE4* non-carriers and with lower attention capacity in *APOE4* carriers [47]. Hanson and collaborators also found a differential effect of a meal with high GI on cognition according to *APOE4* carrier and cognitive status (normal cognition vs. cognitive impairment) [48]. Specifically, when switching from the high-GI meal to the low-GI meal, the delayed memory composite score was better in *APOE4* carriers with normal cognition than in *APOE4* non-carriers. In addition, *APOE4* carriers with cognitive impairment had a better executive function composite score than *APOE4* non-carriers with normal cognition, when switching from the high-GI meal to the low-GI meal.

Here, we found that the interaction between afternoon snack GL and *APOE4* was associated with cognitive decline, suggesting an underlying dementia-specific mechanism between *APOE4* and carbohydrate metabolism. Our findings are consistent with our previous work showing that the afternoon snack GL and *APOE4* interaction is associated with dementia risk [16]. They also highlight that high afternoon snack GL might contribute to dementia development by affecting specific cognitive domains (visual memory and episodic memory) in *APOE4* carriers.

The relationship between afternoon snack GL and cognitive decline among *APOE4* carriers could be explained by a biological mechanism. First, the afternoon snack is the meal with the highest GL foods and the breakfast is the second one [16]. The more a meal has a high GL the more will be the spike of glycemia and insulinemia. Thus, a chronic exposure to high-GL diet, like snacking, could promote the development of insulin resistance and impaired glucoregulation [49,50], trough oxidation stress and inflammation [51,52]. In addition, it has been demonstrated that *APOE4* carriers have poor brain glucose metabolism [11,12], and tend to be insulin resistant [8,9]. Indeed, in animal models, ApoE4 impairs

insulin signaling [13]. This hypothesis is supported by several epidemiological studies [14,49,53,54]. For examples, in older adults with poor glucoregulation, GL was inversely associated with global cognitive function and figural memory [53]. In the Framingham Heart Study, elevated glycemia in midlife was associated with more severe Alzheimer's disease pathology in *APOE4* carriers [54].

Conversely, we found that the daily GL middle tertile was associated with better attention and visual motor processing speed (TMTA) over time, and that the middle and high lunch GL tertiles were associated with better executive function (TMT) over time. One interventional study showed that dietary carbohydrates could increase cognitive performance in healthy elderly subjects with poor memory or poor β cell function, independently of glucoregulation [55]. Lunch is the main meal of the day and the lunch GL was strongly correlated with the overall daily GL ($r = 0.64$; $p < 0.0001$). In France, the most frequent components of lunch are vegetable and legumes (i.e., fibers) and, meat that have a null GL value, dairy products that have a relatively low GL value, and bread and cereals [10]. Although bread and cereals have a quite high GL, they are rarely ingested alone in the context of a meal. The ingestion of cereals with fat and fiber decreases the glycemic response [19,20]. Thus, a healthy meal composed of vegetables, fruits and some cereals could be beneficial for the cognitive performance. Indeed, it has been largely demonstrated that the Mediterranean diet is a protective factor against cognitive decline [2]. Moreover, lunch, dinner, and the daily GL are highly correlated with EI. Thus, the beneficial effects of high GL on cognitive performance could be explained by the maintenance of an adequate EI needed for good health in the elderly.

Our current study presents some limitations. First, we cannot exclude the possibility that the absence of significant associations between the *APOE4* × afternoon snack GL interaction and cognitive decline in the sensitivity analysis without participants with incident dementia is due to lack of statistical power. Indeed, by excluding participants who developed dementia (13%), 18% of *APOE4* carriers were removed from the sample (Table S3). Second, our GL estimations relied on a FFQ that is less detailed than other dietary assessments. However, GL estimations from the FFQ were previously validated by 24-h dietary recalls [16]. Third, as the dietary assessment was carried out only at baseline, we cannot exclude that participants may have changed their diet during the follow-up. The major strength of our study is the large sample size and the longitudinal design with repeated cognitive assessments over time that allowed monitoring the cognitive decline kinetics. In addition, the cognitive assessments covered large cognitive domains: verbal fluency, visual memory, attention, visual motor processing speed, episodic memory, and global cognition.

In this prospective study, high afternoon snack GL was associated with cognitive decline in *APOE4* carriers. These results must be now replicated. Nevertheless, they might help to develop intervention strategies with the aim of delaying or preventing cognitive decline. Our study also invites to better consider in future studies the role of the interaction between *APOE4* and refined carbohydrate-rich diet on cognition.

Supplementary Materials: The following are available online at http://www.mdpi.com/2072-6643/12/12/3619/s1, Table S1. Comparison of the characteristics of participants according to afternoon snack glycemic load, Table S2. Associations of glycemic load with cognitive changes during the 12-year follow-up, Table S3. Comparison of the characteristics of participants with and without incident dementia during the 12-year follow-up, Table S4. Associations of glycemic load with cognitive changes (12-year follow-up) in *APOE4* non-carriers without incident dementia, Table S5. Associations of glycemic load with cognitive changes (12-year follow-up) in *APOE4* carriers without incident dementia.

Author Contributions: Conceptualization, S.A., C.B. and M.R.; methodology, M.G., V.C.; software, M.G.; validation, S.A. and C.B.; formal analysis, M.G.; investigation, M.G.; resources, S.A., C.B., C.S. and C.F.; data curation, S.A.; writing—original draft preparation, M.G.; writing—review and editing, M.G., S.A., C.B., M.R., C.S. and C.F.; visualization, M.G.; supervision, S.A. and C.B.; project administration, S.A.; funding acquisition, S.A. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: The 3C Study is carried out under a partnership agreement between Inserm, the Victor Segalen–Bordeaux II University, and Sanofi-Synthélabo. The Fondation pour la Recherche Médicale funded the preparation and first phase of the study. The 3C Study is also supported by the Caisse Nationale Maladie des Travailleurs Salariés, Direction Générale de la Santé, MGEN, the Institut de la Longévité, Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, the Regional Governments of Aquitaine, Bourgogne and Languedoc-Roussillon, Fondation de France, and the Ministry of Research-Inserm Programme 'Cohorts and collection of biological material'. This is contribution ISEM 2020—XXX of the Institute of Evolutionary Science of Montpellier. This research was supported by Union France Alzheimer.

Acknowledgments: We thank Elisabetta Andermarcher for editing English.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest. The funders had no role in the design of the study; in the collection, analyses, or interpretation of data; in the writing of the manuscript, or in the decision to publish the results.

References

1. Shah, H.; Albanese, E.; Duggan, C.; Rudan, I.; Langa, K.M.; Carrillo, M.C.; Chan, K.Y.; Joanette, Y.; Prince, M.; Rossor, M.; et al. Research priorities to reduce the global burden of dementia by 2025. *Lancet Neurol.* **2016**, *15*, 1285–1294. [CrossRef]
2. Scarmeas, N.; Anastasiou, C.A.; Yannakoulia, M. Nutrition and prevention of cognitive impairment. *Lancet Neurol.* **2018**, *17*, 1006–1015. [CrossRef]
3. Barberger-Gateau, P.; Samieri, C.; Féart, C.; Plourde, M. Dietary omega 3 polyunsaturated fatty acids and Alzheimer's disease: Interaction with apolipoprotein E genotype. *Curr. Alzheimer Res.* **2011**, *8*, 479–491. [CrossRef] [PubMed]
4. Kivipelto, M.; Rovio, S.; Ngandu, T.; Kåreholt, I.; Eskelinen, M.; Winblad, B.; Hachinski, V.; Cedazo-Minguez, A.; Soininen, H.; Tuomilehto, J.; et al. Apolipoprotein E epsilon4 magnifies lifestyle risks for dementia: A population-based study. *J. Cell. Mol. Med.* **2008**, *12*, 2762–2771. [CrossRef] [PubMed]
5. Schipper, H.M. Apolipoprotein E: Implications for AD neurobiology, epidemiology and risk assessment. *Neurobiol. Aging* **2011**, *32*, 778–790. [CrossRef]
6. Kern, S.; Mehlig, K.; Kern, J.; Zetterberg, H.; Thelle, D.; Skoog, I.; Lissner, L.; Blennow, K.; Börjesson-Hanson, A. The Distribution of Apolipoprotein E Genotype over the Adult Lifespan and in Relation to Country of Birth. *Am. J. Epidemiol.* **2015**, *181*, 214–217. [CrossRef]
7. Hersi, M.; Irvine, B.; Gupta, P.; Gomes, J.; Birkett, N.; Krewski, D. Risk factors associated with the onset and progression of Alzheimer's disease: A systematic review of the evidence. *NeuroToxicology* **2017**, *61*, 143–187. [CrossRef]
8. Wu, L.; Zhang, X.; Zhao, L. Human ApoE Isoforms Differentially Modulate Brain Glucose and Ketone Body Metabolism: Implications for Alzheimer's Disease Risk Reduction and Early Intervention. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* **2018**, *38*, 6665–6681. [CrossRef]
9. Safieh, M.; Korczyn, A.D.; Michaelson, D.M. ApoE4: An emerging therapeutic target for Alzheimer's disease. *BMC Med.* **2019**, *17*, 64. [CrossRef]
10. Farmer, B.C.; Johnson, L.A.; Hanson, A.J. Effects of apolipoprotein E on nutritional metabolism in dementia. *Curr. Opin. Lipidol.* **2019**, *30*, 10–15. [CrossRef]
11. Reiman, E.M.; Chen, K.; Alexander, G.E.; Caselli, R.J.; Bandy, D.; Osborne, D.; Saunders, A.M.; Hardy, J. Functional brain abnormalities in young adults at genetic risk for late-onset Alzheimer's dementia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 284–289. [CrossRef] [PubMed]
12. Brandon, J.A.; Farmer, B.C.; Williams, H.C.; Johnson, L.A. APOE and Alzheimer's Disease: Neuroimaging of Metabolic and Cerebrovascular Dysfunction. *Front. Aging Neurosci.* **2018**, *10*, 180. [CrossRef]
13. Zhao, N.; Liu, C.-C.; Van Ingelgom, A.J.; Martens, Y.A.; Linares, C.; Knight, J.A.; Painter, M.M.; Sullivan, P.M.; Bu, G. Apolipoprotein E4 Impairs Neuronal Insulin Signaling by Trapping Insulin Receptor in the Endosomes. *Neuron* **2017**, *96*, 115–129.e5. [CrossRef]
14. Rönnemaa, E.; Zethelius, B.; Sundelöf, J.; Sundström, J.; Degerman-Gunnarsson, M.; Berne, C.; Lannfelt, L.; Kilander, L. Impaired insulin secretion increases the risk of Alzheimer disease. *Neurology* **2008**, *71*, 1065–1071. [CrossRef]

15. Arnold, S.E.; Arvanitakis, Z.; Macauley-Rambach, S.L.; Koenig, A.M.; Wang, H.-Y.; Ahima, R.S.; Craft, S.; Gandy, S.; Buettner, C.; Stoeckel, L.E.; et al. Brain insulin resistance in type 2 diabetes and Alzheimer disease: Concepts and conundrums. *Nat. Rev. Neurol.* **2018**, *14*, 168–181. [CrossRef] [PubMed]
16. Gentreau, M.; Chuy, V.; Féart, C.; Samieri, C.; Ritchie, K.; Raymond, M.; Berticat, C.; Artero, S. Refined carbohydrate-rich diet is associated with long-term risk of dementia and Alzheimer's disease in apolipoprotein E ε4 allele carriers. *Alzheimers Dement. J. Alzheimers Assoc.* **2020**, *16*, 1043–1053. [CrossRef] [PubMed]
17. Seetharaman, S.; Andel, R.; McEvoy, C.; Dahl Aslan, A.K.; Finkel, D.; Pedersen, N.L. Blood Glucose, Diet-Based Glycemic Load and Cognitive Aging Among Dementia-Free Older Adults. *J. Gerontol. Ser. A* **2015**, *70*, 471–479. [CrossRef] [PubMed]
18. Sun, L.; Goh, H.J.; Govindharajulu, P.; Leow, M.K.-S.; Henry, C.J. Postprandial glucose, insulin and incretin responses differ by test meal macronutrient ingestion sequence (PATTERN study). *Clin. Nutr.* **2019**, *39*, 950–957. [CrossRef]
19. Post, R.E.; Mainous, A.G.; King, D.E.; Simpson, K.N. Dietary fiber for the treatment of type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. *J. Am. Board Fam. Med. JABFM* **2012**, *25*, 16–23. [CrossRef]
20. Hätönen, K.A.; Virtamo, J.; Eriksson, J.G.; Sinkko, H.K.; Sundvall, J.E.; Valsta, L.M. Protein and fat modify the glycaemic and insulinaemic responses to a mashed potato-based meal. *Br. J. Nutr.* **2011**, *106*, 248–253. [CrossRef]
21. 3C Study Group. Vascular factors and risk of dementia: Design of the Three-City Study and baseline characteristics of the study population. *Neuroepidemiology* **2003**, *22*, 316–325. [CrossRef] [PubMed]
22. Monro, J.A.; Shaw, M. Glycemic impact, glycemic glucose equivalents, glycemic index, and glycemic load: Definitions, distinctions, and implications. *Am. J. Clin. Nutr.* **2008**, *87*, 237S–243S. [CrossRef] [PubMed]
23. Foster-Powell, K.; Holt, S.H.A.; Brand-Miller, J.C. International table of glycemic index and glycemic load values: 2002. *Am. J. Clin. Nutr.* **2002**, *76*, 5–56. [CrossRef] [PubMed]
24. Glycemic Index. Available online: www.glycemicindex.com (accessed on 7 November 2018).
25. Ciqual, Table de Composition Nutritionnelle des Aliments. Available online: www.anses.ciqual.fr (accessed on 7 November 2018).
26. Isaacs, B.; Kennie, A.T. The Set test as an aid to the detection of dementia in old people. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.* **1973**, *123*, 467–470. [CrossRef] [PubMed]
27. Benton, A.L. *Manuel du Test de Rétention Visuelle. Applications Cliniques et Expérimentales*; Centre de Psychologie Appliquée: Paris, France, 1965.
28. Reitan, R.M. Validity of the Trail Making Test as an Indicator of Organic Brain Damage. *Percept. Mot. Skills* **1958**, *8*, 271–276. [CrossRef]
29. Van der Linden, M.; Coyette, F.; Poitrenaud, J.; Kalafat, M.; Calicis, F.; Wyns, C.; Adam, S. L'épreuve de rappel libre/rappel indice à 16 items (RL/RI-16). In *L'évaluation des Troubles de la Mémoire: Présentation de Quatre Tests de Mémoire Épisodique (avec leur Étalonnage)*; Van der Linden, M., Adam, S., Agniel, A., Baisset Mouly, C., les membres du GREMEM, Eds.; Solal Editeur: Marseille, France, 2004; pp. 25–47.
30. Grober, E.; Buschke, H.; Crystal, H.; Bang, S.; Dresner, R. Screening for dementia by memory testing. *Neurology* **1988**, *38*, 900–903. [CrossRef]
31. Mura, T.; Baramova, M.; Gabelle, A.; Artero, S.; Dartigues, J.-F.; Amieva, H.; Berr, C. Predicting dementia using socio-demographic characteristics and the Free and Cued Selective Reminding Test in the general population. *Alzheimers Res. Ther.* **2017**, *9*, 21. [CrossRef]
32. Folstein, M.F.; Folstein, S.E.; McHugh, P.R. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. Psychiatr. Res.* **1975**, *12*, 189–198. [CrossRef]
33. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Text Revision (DSM-IV-TR)*, 4th ed.; American Psychiatric Association: Washington, DC, USA, 2000; ISBN 978-0-89042-062-1.
34. Dufouil, C.; Richard, F.; Fiévet, N.; Dartigues, J.F.; Ritchie, K.; Tzourio, C.; Amouyel, P.; Alpérovitch, A. APOE genotype, cholesterol level, lipid-lowering treatment, and dementia: The Three-City Study. *Neurology* **2005**, *64*, 1531–1538. [CrossRef]

35. Brindel, P.; Hanon, O.; Dartigues, J.-F.; Ritchie, K.; Lacombe, J.-M.; Ducimetière, P.; Alpérovitch, A.; Tzourio, C.; 3C Study Investigators. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the elderly: The Three City study. *J. Hypertens.* **2006**, *24*, 51–58. [CrossRef]
36. Radloff, L.S. The CES-D Scale: A Self-Report Depression Scale for Research in the General Population. *Appl. Psychol. Meas.* **1977**, *1*, 385–401. [CrossRef]
37. Fuhrer, R.; Rouillon, F. La version française de l'échelle CES-D (Center for Epidemiologic Studies-Depression Scale). Description et traduction de l'échelle d'autoévaluation. *Eur. Psychiatry* **1989**, *4*, 163–166. [CrossRef]
38. Letois, F.; Mura, T.; Scali, J.; Gutierrez, L.-A.; Féart, C.; Berr, C. Nutrition and mortality in the elderly over 10 years of follow-up: The Three-City study. *Br. J. Nutr.* **2016**, *116*, 882–889. [CrossRef] [PubMed]
39. Van Buuren, S. *Flexible Imputation of Missing Data*, 2nd ed.; Chapman & Hall/CRC: New York, NY, USA, 2018.
40. R: The R Project for Statistical Computing. Available online: www.r-project.org (accessed on 30 September 2018).
41. Chong, C.P.; Shahar, S.; Haron, H.; Din, N.C. Habitual sugar intake and cognitive impairment among multi-ethnic Malaysian older adults. *Clin. Interv. Aging* **2019**, *14*, 1331–1342. [CrossRef] [PubMed]
42. Taylor, M.K.; Sullivan, D.K.; Swerdlow, R.H.; Vidoni, E.D.; Morris, J.K.; Mahnken, J.D.; Burns, J.M. A high-glycemic diet is associated with cerebral amyloid burden in cognitively normal older adults. *Am. J. Clin. Nutr.* **2017**, *106*, 1463–1470. [CrossRef]
43. Power, S.E.; O'Connor, E.M.; Ross, R.P.; Stanton, C.; O'Toole, P.W.; Fitzgerald, G.F.; Jeffery, I.B. Dietary glycaemic load associated with cognitive performance in elderly subjects. *Eur. J. Nutr.* **2015**, *54*, 557–568. [CrossRef]
44. Pase, M.P.; Himali, J.J.; Jacques, P.F.; DeCarli, C.; Satizabal, C.L.; Aparicio, H.; Vasan, R.S.; Beiser, A.S.; Seshadri, S. Sugary beverage intake and preclinical Alzheimer's disease in the community. *Alzheimers Dement.* **2017**, *13*, 955–964. [CrossRef]
45. Philippou, E.; Pot, G.K.; Heraclides, A.; Richards, M.; Bendayan, R. Dietary glycaemic index and cognitive function: Prospective associations in adults of the 1946 British birth cohort. *Public Health Nutr.* **2019**, *22*, 1415–1424. [CrossRef]
46. An, R.; Liu, G.; Khan, N.; Yan, H.; Wang, Y. Dietary Habits and Cognitive Impairment Risk Among Oldest-Old Chinese. *J. Gerontol. B Psychol. Sci. Soc. Sci.* **2019**, *74*, 474–483. [CrossRef]
47. Gardener, S.L.; Rainey-Smith, S.R.; Sohrabi, H.R.; Weinborn, M.; Verdile, G.; Fernando, W.M.A.D.B.; Lim, Y.Y.; Harrington, K.; Burnham, S.; Taddei, K.; et al. Increased Carbohydrate Intake is Associated with Poorer Performance in Verbal Memory and Attention in an APOE Genotype-Dependent Manner. *J. Alzheimers Dis. JAD* **2017**, *58*, 193–201. [CrossRef]
48. Hanson, A.J.; Bayer, J.L.; Baker, L.D.; Cholerton, B.; VanFossen, B.; Trittschuh, E.; Rissman, R.A.; Donohue, M.C.; Moghadam, S.H.; Plymate, S.R.; et al. Differential Effects of Meal Challenges on Cognition, Metabolism, and Biomarkers for Apolipoprotein E ε4 Carriers and Adults with Mild Cognitive Impairment. *J. Alzheimers Dis. JAD* **2015**, *48*, 205–218. [CrossRef] [PubMed]
49. McKeown, N.M.; Meigs, J.B.; Liu, S.; Saltzman, E.; Wilson, P.W.F.; Jacques, P.F. Carbohydrate nutrition, insulin resistance, and the prevalence of the metabolic syndrome in the Framingham Offspring Cohort. *Diabetes Care* **2004**, *27*, 538–546. [CrossRef] [PubMed]
50. Cao, D.; Lu, H.; Lewis, T.L.; Li, L. Intake of sucrose-sweetened water induces insulin resistance and exacerbates memory deficits and amyloidosis in a transgenic mouse model of Alzheimer disease. *J. Biol. Chem.* **2007**, *282*, 36275–36282. [CrossRef] [PubMed]
51. Nolan, C.J.; Ruderman, N.B.; Kahn, S.E.; Pedersen, O.; Prentki, M. Insulin resistance as a physiological defense against metabolic stress: Implications for the management of subsets of type 2 diabetes. *Diabetes* **2015**, *64*, 673–686. [CrossRef] [PubMed]
52. Butterfield, D.A.; Di Domenico, F.; Barone, E. Elevated Risk of Type 2 Diabetes for Development of Alzheimer Disease: A Key Role for Oxidative Stress in Brain. *Biochim. Biophys. Acta* **2014**, *1842*, 1693–1706. [CrossRef] [PubMed]
53. Garber, A.; Csizmadi, I.; Friedenreich, C.M.; Sajobi, T.T.; Longman, R.S.; Tyndall, A.V.; Drogos, L.L.; Davenport, M.H.; Poulin, M.J. Association between glycemic load and cognitive function in community-dwelling older adults: Results from the Brain in Motion study. *Clin. Nutr. Edinb. Scotl.* **2018**, *37*, 1690–1699. [CrossRef]

54. Bangen, K.J.; Himali, J.J.; Beiser, A.S.; Nation, D.A.; Libon, D.J.; Fox, C.S.; Seshadri, S.; Wolf, P.A.; McKee, A.C.; Au, R.; et al. Interaction Between Midlife Blood Glucose and APOE Genotype Predicts Later Alzheimer's Disease Pathology. *J. Alzheimers Dis. JAD* **2016**, *53*, 1553–1562. [CrossRef]
55. Kaplan, R.J.; Greenwood, C.E.; Winocur, G.; Wolever, T.M. Cognitive performance is associated with glucose regulation in healthy elderly persons and can be enhanced with glucose and dietary carbohydrates. *Am. J. Clin. Nutr.* **2000**, *72*, 825–836. [CrossRef]

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



© 2020 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Supplementary Files

Table S1. Comparison of the characteristics of participants according to afternoon-snack glycemic load.

Characteristics Mean (SD) or n (%)	**GL = 0** n = 859	**GL > 0** n = 1680	**P value**[1]
Montpellier center	301 (35)	958 (57)	<.0001
Age (years)	75.8 (4.9)	76 (4.9)	0.4496
Women	501 (58.3)	1098 (65.4)	0.0006
Education level			0.029
No school	245 (28.5)	410 (24.4)	
Primary school	252 (29.3)	474 (28.2)	
High school	193 (22.5)	392 (23.3)	
Graduated	167 (19.4)	400 (23.8)	
MMSE (IQR)	27.6 (1.8)	27.5 (1.8)	0.3808
APOE4 carrier	153 (17.8)	289 (17.2)	0.6259
BMI (kg/m^2)	25.8 (3.8)	25.3 (3.8)	0.0094
Hypertension	506 (58.9)	967 (57.6)	0.4797
Cardiovascular history	86 (10)	163 (9.7)	0.8592
Stroke history	33 (3.8)	68 (4)	0.8718
Hypercholesterolemia	472 (54.9)	919 (54.7)	0.4889
Depressive symptomatology[2]	77 (9)	123 (7.3)	0.1651
Tobacco use (current or past)	345 (40.2)	602 (35.8)	0.0365
Mediterranean-like diet	4.7 (1.6)	5 (1.6)	<.0001
Physical activity	257 (29.9)	585 (34.8)	0.0366
Energy intake (kJ/day)	4128.2 (1062.1)	5259.8 (1610)	<.0001

[1] Chi-square test for categorical variables, ANOVA or Kruskal-Wallis test for continuous variables.

[2] evaluated with the Center for Epidemiological Studies-Depression scale.

APOE4, Apolipoprotein E ε4 allele; BMI, Body Mass Index; IQR Interquartile range; MMSE, Mini Mental State Examination; SD, standard deviation.

Table S2. Associations of glycemic load with cognitive changes during the 12-year follow-up.

Glycemic load	IST n = 2337 β (SE)	BVRT n = 2314 β (SE)	log(TMTA) n = 2055 β (SE)	log(TMTB) n = 2032 β (SE)	FIRS n = 1703 β (SE)	FDRS n = 1697 β (SE)	MMSE n = 2362 β (SE)
Daily							
Middle	-0.467 (0.629)	-0.106 (0.118)	0.003 (0.026)	0.008 (0.028)	0.719 (0.648)	0.364 (0.284)	-0.11 (0.116)
High	-0.582 (0.766)	-0.116 (0.139)	0.023 (0.03)	-0.002 (0.033)	1.036 (0.73)	0.535 (0.317)	0.03 (0.14)
Middle x time	0.101 (0.056)	0.008 (0.012)	**-0.006*** (0.003)	-0.003 (0.003)	0.012 (0.077)	0.002 (0.035)	0.02 (0.025)
High x time	0.09 (0.055)	0.011 (0.012)	-0 .004 (0.003)	-0.002 (0.003)	0.044 (0.074)	0.004 (0.034)	-0.014 (0.024)
Middle x APOE4	1.177 (1.249)	0.124 (0.246)	-0.004 (0.003)	-0.025 (0.061)	-1.022 (1.432)	-0.696 (0.641)	0.34 (0.229)
High x APOE4	0.91 (1.225)	0.243 (0.241)	0.034 (0.053)	-0.023 (0.056)	-0.756 (1.401)	-0.161 (0.616)	0.197 (0.226)
Middle x time x APOE4	-0.021 (0.143)	-0.02 (0.031)	0.009 (0.051)	0.003 (0.007)	-0.066 (0.196)	0.029 (0.091)	-0.035 (0.062)
High x time x APOE4	-0.067 (0.139)	-0.044 (0.03)	0.008 (0.007)	0.003 (0.007)	-0.225 (0.192)	-0.098 (0.088)	-0.024 (0.063)
Breakfast							
Middle	0.465 (0.568)	0.041 (0.109)	-0.034 (0.023)	-0.033 (0.026)	-1.004 (0.604)	0.108 (0.269)	0.039 (0.104)
High	-0.065 (0.64)	-0.039 (0.119)	0.012 (0.026)	-0.039 (0.028)	-0.35 (0.633)	0.025 (0.279)	0.041 (0.117)
Middle x time	0.03 (0.057)	-0.005 (0.013)	0 (0.003)	0.002 (0.003)	0.136 (0.078)	-0.014 (0.036)	0.022 (0.025)
High x time	0.079 (0.054)	0.015 (0.012)	-0.003 (0.003)	0 (0.003)	0.087 (0.072)	0.008 (0.033)	0.022 (0.023)
Middle x APOE4	-1.331 (1.268)	0.057 (0.247)	0.08 (0.054)	0.04 (0.06)	0.38 (1.428)	-0.57 (0.64)	0.112 (0.234)
High x APOE4	-0.755 (1.193)	0.14 (0.232)	0.051 (0.049)	0.003 (0.055)	0.56 (1.326)	-0.13 (0.587)	0.234 (0.222)
Middle x time x APOE4	-0.132 (0.142)	-0.049 (0.031)	0.002 (0.007)	0 (0.007)	-0.23 (0.196)	0.02 (0.09)	**-0.161**** (0.061)
High x time x APOE4	-0.061 (0.135)	**-0.072*** (0.029)	0.005 (0.006)	0.003 (0.006)	**-0.338** (0.177)	-0.066 (0.082)	-0.073 (0.057)
Lunch							
Middle	**-1.328*** (0.584)	-0.055 (0.112)	0.031 (0.024)	**0.069**** (0.027)	0.265 (0.623)	-0.272 (0.275)	0.022 (0.107)
High	**-1.923**** (0.693)	**-0.275*** (0.127)	**0.074** ** (0.028)	**0.063*** (0.03)	0.206 (0.67)	-0.051 (0.293)	-0.036 (0.127)
Middle x time	0.017 (0.057)	-0.007 (0.013)	-0.001 (0.003)	**-0.008**** (0.003)	-0.061 (0.078)	0.024 (0.036)	-0.022 (0.025)
High x time	**0.103** (0.055)	0.011 (0.012)	**-0.006*** (0.003)	**-0.006*** (0.003)	0.058 (0.073)	0.022 (0.033)	-0.012 (0.024)

Table S2. Associations of glycemic load with cognitive changes during the 12-year follow-up *(Continued)*.

Middle x APOE4	0.672 (1.234)	-0.004 (0.249)	0.058 (0.054)	-0.065 (0.059)	1.515 (1.435)	0.722 (0.63)	-0.004 (0.234)
High x APOE4	1.627 (1.216)	0.293 (0.238)	0.008 (0.051)	-0.094 (0.057)	-0.312 (1.329)	-0.532 (0.597)	-0.162 (0.226)
Middle x time x APOE4	0.039 (0.142)	0.025 (0.031)	-0.01 (0.007)	0.007 (0.007)	-0.016 (0.192)	-0.033 (0.088)	0.057 (0.06)
High x time x APOE4	-0.076 (0.138)	-0.038 (0.03)	-0.001 (0.006)	0.009 (0.007)	-0.115 (0.183)	-0.054 (0.085)	-0.009 (0.06)
Afternoon snack							
Middle	2.151 (4.872)	-0.187 (0.813)	0.044 (0.176)	0.035 (0.185)	-1.347 (3.4)	-1.347 (3.4)	-0.579 (0.875)
High	1.184 (4.913)	-0.256 (0.82)	0.075 (0.178)	0.067 (0.187)	-1.619 (3.437)	-1.619 (3.437)	-0.743 (0.883)
Middle x time	-0.051 (0.055)	-0.006 (0.012)	-0.002 (0.003)	-0.002 (0.003)	0.022 (0.074)	0.022 (0.074)	-0.016 (0.024)
High x time	0.046 (0.056)	-0.006 (0.012)	-0.002 (0.003)	0 (0.003)	0.104 (0.075)	0.104 (0.075)	-0.033 (0.024)
Middle x APOE4	0.381 (1.197)	0.181 (0.242)	-0.014 (0.051)	-0.071 (0.057)	-1.914 (1.39)	-1.914 (1.39)	-0.261 (0.223)
High x APOE4	1.091 (1.163)	-0.219 (0.235)	0.018 (0.05)	0.058 (0.055)	0.248 (1.322)	0.248 (1.322)	-0.153 (0.224)
Middle x time x APOE4	-0.051 (0.138)	**-0.056** (0.03)	0.006 (0.006)	0.007 (0.007)	0.081 (0.191)	0.081 (0.191)	-0.021 (0.059)
High x time x APOE4	**-0.281*** (0.132)	-0.021 (0.029)	**0.014*** (0.006)	0.002 (0.007)	**-0.437*** (0.178)	**-0.148** (0.082)	**-0.13*** (0.057)
Dinner							
Middle	0.572 (0.586)	-0.069 (0.111)	0.03 (0.024)	**0.049** (0.026)	-0.03 (0.613)	-0.03 (0.613)	**-0.217*** (0.107)
High	0.196 (0.726)	-0.191 (0.132)	**0.059*** (0.029)	**0.066*** (0.032)	0.269 (0.691)	0.269 (0.691)	-0.155 (0.133)
Middle x time	0.024 (0.057)	0.016 (0.012)	0.002 (0.003)	0.002 (0.003)	0.045 (0.076)	0.045 (0.076)	0.043 (0.025)
High x time	-0.017 (0.054)	0.018 (0.012)	-0.003 (0.003)	-0.001 (0.003)	-0.021 (0.072)	-0.021 (0.072)	0 (0.023)
Middle x APOE4	0.279 (1.289)	0.043 (0.251)	-0.035 (0.054)	-0.052 (0.059)	1.146 (1.444)	1.146 (1.444)	0.355 (0.237)
High x APOE4	**2.261** (1.185)	0.337 (0.231)	-0.029 (0.049)	-0.062 (0.056)	0.795 (1.35)	0.795 (1.35)	0.291 (0.216)
Middle x time x APOE4	-0.079 (0.147)	-0.047 (0.032)	0.005 (0.007)	0.003 (0.007)	-0.199 (0.198)	-0.199 (0.198)	-0.071 (0.063)
High x time x APOE4	0.068 (0.137)	-0.037 (0.029)	0.007 (0.006)	-0.005 (0.007)	-0.112 (0.186)	-0.112 (0.186)	0.021 (0.059)

Linear random-effect models adjusted for time, center, age, sex, education level, and *APOE4* (and their interaction with time), energy intake, BMI, hypertension, cardiovascular history, stroke history, hypercholesterolemia, CES-D, smoking status, Mediterranean-like diet score, and physical activity.

Results showing a trend (**P<0.07)** and significant results (*** P <0.05**; **** P <0.01**; ***** P <0.001)** are in bold.

APOE4, Apolipoprotein E ε4 allele; BVRT, Benton Visual Retention Test; FIRS, Free Immediate Recall Score; FDRS, Free Delayed Recall Score; IST, Isaacs Set Test; MMSE, Mini Mental State Examination; SE, standard error; TMT, Trail Making Test

Table S3. Comparison of the characteristics of participants with and without incident dementia during the 12-year follow-up.

Characteristics Mean (SD) or n (%)	**Dementia-free** n = 2202	**Incident dementia** n = 337	**P value**[1]
Montpellier center	1150 (52.2)	109 (32.3)	<.0001
Age (years)	75.6 (4.8)	78.1 (4.6)	<.0001
Women	1360 (61.8)	239 (70.9)	0.0015
Education level			0.0324
No school	547 (24.8)	108 (32)	
Primary school	632 (28.7)	94 (27.9)	
High school	519 (23.6)	66 (19.6)	
Graduated	499 (22.7)	68 (20.2)	
MMSE (IQR)	28 (27-29)	27 (26-28)	<.0001
APOE4 carrier	361 (16.4)	81 (24)	<.001
BMI (kg/m²)	25.5 (3.8)	25.4 (3.8)	0.8445
Type 2 diabetes	1273 (57.8)	200 (59.3)	0.6065
Hypertension	216 (9.8)	33 (9.8)	1
Cardiovascular history	84 (3.8)	17 (5)	0.3557
Stroke history	1193 (54.2)	198 (58.8)	0.0616
Hypercholesterolemia	142 (6.4)	21 (6.2)	0.9743
Depressive symptomatology[2]	163 (7.4)	37 (11)	0.03
Tobacco use (current or past)	843 (38.3)	104 (30.9)	0.0104
Mediterranean-like diet	5 (1.6)	4.7 (1.5)	0.0236
Physical activity	745 (33.8)	97 (28.8)	0.4353
Glycemic load (/day)	109.3 (34.4)	109.3 (35.1)	0.9983
Energy intake (kJ/day)	4882.1 (1541.5)	4843.4 (1559.4)	0.6683

[1] Chi-square test for categorical variables, ANOVA or Kruskal-Wallis test for continuous variables.

[2] evaluated with the Center for Epidemiological Studies-Depression scale.

APOE4, Apolipoprotein E ε4 allele; BMI, Body Mass Index; IQR Interquartile range; MMSE, Mini Mental State Examination; SD, standard deviation.

Table S4. Associations of glycemic load with cognitive changes (12-year follow-up) in *APOE4* non-carriers without incident dementia.

Glycemic load	IST n = 1598 β (SE)	BVRT n = 1583 β (SE)	log(TMTA) n = 1431 β (SE)	log(TMTB) n = 1428 β (SE)	FIRS n = 1228 β (SE)	FDRS n = 1227 β (SE)	MMSE n = 1605 β (SE)
Daily							
Middle	-0.368 (0.684)	-0.066 (0.117)	0.01 (0.027)	0.017 (0.029)	0.333 (0.654)	0.08 (0.28)	-0.113 (0.119)
High	-0.357 (0.852)	-0.124 (0.141)	0.027 (0.033)	0.016 (0.036)	0.605 (0.75)	0.112 (0.317)	-0.124 (0.148)
Middle x time	0.088 (0.05)	0.007 (0.012)	**-0.005***(0.003)	-0.004 (0.003)	0.033 (0.072)	0.011 (0.032)	**0.023**(0.012)
High x time	0.097 (0.05)	0.015 (0.012)	**-0.006***(0.002)	-0.003 (0.003)	0.093 (0.07)	0.03 (0.031)	0.002 (0.012)
Breakfast							
Middle	0.465 (0.617)	0.05 (0.107)	-0.019 (0.024)	-0.024 (0.027)	-0.804 (0.607)	0.17 (0.266)	0.093 (0.105)
High	0.003 (0.702)	0.023 (0.119)	0.011 (0.027)	-0.039 (0.03)	-0.374 (0.638)	-0.072 (0.276)	0.129 (0.119)
Middle x time	-0.018 (0.052)	-0.006 (0.013)	-0.002 (0.003)	0 (0.003)	0.118 (0.072)	-0.024 (0.033)	0.006 (0.013)
High x time	0.053 (0.049)	0.018 (0.012)	-0.003 (0.002)	0.001 (0.003)	0.076 (0.067)	-0.001 (0.03)	0.011 (0.012)
Lunch							
Middle	-0.93 (0.635)	-0.007 (0.112)	0.014 (0.026)	**0.056***(0.028)	0.15 (0.629)	-0.438 (0.271)	-0.031 (0.11)
High	**-1.46**(0.759)	-0.232 (0.128)	**0.062***(0.029)	**0.061**(0.032)	-0.114 (0.682)	-0.321 (0.292)	-0.136 (0.131)
Middle x time	0.022 (0.051)	-0.012 (0.013)	0.002 (0.003)	**-0.005**(0.003)	-0.046 (0.073)	0.039 (0.033)	0.007 (0.013)
High x time	0.069 (0.048)	0.004 (0.012)	**-0.005**(0.002)	**-0.005***(0.003)	0.07 (0.068)	0.034 (0.03)	0.005 (0.012)
Afternoon snack							
Middle	-1.675 (5.617)	-0.257 (0.855)	-0.051 (0.2)	-0.101 (0.216)	-3.126 (3.789)	0.188 (1.559)	-0.283 (0.955)
High	-2.538 (5.664)	-0.362 (0.863)	-0.004 (0.202)	-0.073 (0.218)	-3.362 (3.826)	0.37 (1.575)	-0.468 (0.963)
Middle x time	-0.008 (0.049)	-0.005 (0.012)	-0.004 (0.002)	-0.003 (0.003)	0.031 (0.07)	0.005 (0.031)	-0.008 (0.012)
High x time	0.081 (0.05)	-0.001 (0.012)	-0.004 (0.003)	-0.001 (0.003)	0.097 (0.071)	0.018 (0.032)	-0.006 (0.012)
Dinner							
Middle	-0.108 (0.636)	-0.168 (0.11)	0.044 (0.025)	**0.071****(0.027)	-0.406 (0.617)	-0.35 (0.266)	-0.191 (0.109)
High	-0.5 (0.809)	**-0.288***(0.133)	**0.066***(0.031)	**0.09****(0.033)	-0.021 (0.699)	-0.133 (0.298)	0.036 (0.137)
Middle x time	0.001 (0.051)	0.016 (0.012)	0.001 (0.003)	0.003 (0.003)	0.074 (0.071)	0.054 (0.031)	0.019 (0.012)
High x time	0.016 (0.048)	**0.023***(0.012)	-0.004 (0.002)	-0.003 (0.003)	0.017 (0.068)	0.03 (0.03)	0 (0.012)

Linear random-effect models adjusted for time, center, age, sex, and education level (and their interaction with time), energy intake, BMI, hypertension, cardiovascular history, stroke history, hypercholesterolemia, CES-D, smoking status, Mediterranean-like diet score, and physical activity.
Results showing a trend (**P<0.07**) and significant results (*** P <0.05**; **** P <0.01**) are in bold.
APOE4, Apolipoprotein E ε4 allele; BVRT, Benton Visual Retention Test; FIRS, Free Immediate Recall Score; FDRS, Free Delayed Recall Score; IST, Isaacs Set Test; MMSE, Mini Mental State Examination; SE, standard error; TMT, Trail Making Test

Table S5. Associations of glycemic load with cognitive changes (12-year follow-up) in *APOE4* carriers without incident dementia.

Glycemic load	**IST** n = 323 β (SE)	**BVRT** n = 324 β (SE)	**log(TMTA)** n = 283 β (SE)	**log(TMTB)** n = 287 β (SE)	**FIRS** n = 242 β (SE)	**FDRS** n = 249 β (SE)	**MMSE** n = 409 β (SE)
Daily							
Middle	-0.916 (1.453)	-0.134 (0.24)	0.036 (0.061)	-0.026 (0.068)	0.546 (1.583)	0.094 (0.687)	0.262 (0.264)
High	-1.166 (1.811)	0.026 (0.29)	0.053 (0.074)	-0.052 (0.081)	0.195 (1.767)	0.533 (0.758)	0.197 (0.324)
Middle x time	0.085 (0.125)	0.019 (0.032)	-0.001 (0.007)	-0.001 (0.007)	-0.07 (0.193)	0.025 (0.085)	0.015 (0.029)
High x time	0.052 (0.123)	-0.013 (0.032)	0.003 (0.006)	0.004 (0.006)	-0.125 (0.19)	-0.071 (0.083)	0.02 (0.029)
Breakfast							
Middle	-2.121 (1.328)	-0.189 (0.228)	0.041 (0.058)	-0.011 (0.063)	-0.935 (1.518)	-0.709 (0.65)	-0.058 (0.254)
High	-2.176 (1.5)	-0.159 (0.248)	0.032 (0.062)	-0.067 (0.068)	1.112 (1.523)	0.546 (0.651)	0.133 (0.284)
Middle x time	0.009 (0.126)	-0.011 (0.033)	-0.003 (0.007)	0 (0.007)	-0.005 (0.196)	0.056 (0.087)	-0.037 (0.03)
High x time	0.068 (0.116)	-0.035 (0.03)	0 (0.006)	0.002 (0.006)	-0.286 (0.173)	-0.094 (0.076)	-0.015 (0.028)
Lunch							
Middle	-0.513 (1.412)	-0.098 (0.237)	0.101 (0.062)	0.051 (0.066)	1.752 (1.52)	0.163 (0.662)	0.06 (0.262)
High	0.031 (1.697)	-0.006 (0.277)	0.073 (0.07)	-0.038 (0.077)	-0.115 (1.65)	-0.53 (0.726)	-0.31 (0.307)
Middle x time	0.012 (0.125)	0.008 (0.033)	**-0.012** (0.007)	-0.002 (0.007)	-0.239 (0.19)	-0.046 (0.083)	-0.016 (0.029)
High x time	0.041 (0.123)	0.002 (0.032)	**-0.013***(0.006)	0.004 (0.007)	-0.036 (0.185)	-0.039 (0.081)	-0.003 (0.029)

Table S5. Associations of glycemic load with cognitive changes (12-year follow-up) in *APOE4* carriers without incident dementia *(Continued)*.

Afternoon snack							
Middle	14.505 (8.293)	1.198 (1.236)	-0.04 (0.309)	0.028 (0.34)	-1.805 (5.62)	-2.272 (2.449)	-2.226 (1.487)
High	13.994 (8.414)	0.769 (1.257)	0.051 (0.313)	0.167 (0.344)	-0.477 (5.736)	-1.862 (2.504)	-2.503 (1.511)
Middle x time	0.081 (0.122)	-0.039 (0.032)	-0.006 (0.006)	0.004 (0.007)	0.131 (0.194)	0.048 (0.084)	0.045 (0.029)
High x time	-0.082 (0.12)	-0.026 (0.031)	0.002 (0.007)	0.002 (0.006)	-0.221 (0.187)	-0.072 (0.082)	0.013 (0.029)
Dinner							
Middle	1.396 (1.451)	0.075 (0.252)	0.001 (0.061)	-0.059 (0.068)	0.594 (1.595)	0.294 (0.693)	0.108 (0.276)
High	2.649 (1.82)	0.066 (0.292)	-0.04 (0.073)	-0.135 (0.081)	0.545 (1.719)	-0.247 (0.745)	0.026 (0.325)
Middle x time	0.003 (0.131)	-0.035 (0.034)	0.009 (0.007)	0.006 (0.007)	0.01 (0.199)	-0.005 (0.087)	-0.027 (0.031)
High x time	0.058 (0.119)	-0.008 (0.032)	0.006 (0.006)	0 (0.007)	-0.028 (0.187)	0.023 (0.081)	-0.025 (0.029)

Linear random-effect models adjusted for time, center, age, sex, and education level (and their interaction with time), energy intake, BMI, hypertension, cardiovascular history, stroke history, hypercholesterolemia, CES-D, smoking status, Mediterranean-like diet score, and physical activity.

Results showing a trend (**P<0.07**) and significant results (*** P <0.05**; **** P <0.01**) are in bold.

APOE4, Apolipoprotein E ε4 allele; BVRT, Benton Visual Retention Test; FIRS, Free Immediate Recall Score; FDRS, Free Delayed Recall Score; IST, Isaacs Set Test; MMSE, Mini Mental State Examination; SE, standard error; TMT, Trail Making Test

1.4. Discussion

Ces deux études longitudinales sont les premières à mettre en évidence une association entre la CG et le risque de démence et de déclin cognitif pour le goûter, un repas particulièrement à risque du fait de sa richesse en glucides raffinés. Les deux études montrent aussi une modification de cet effet par le statut APOE4. Ainsi, le risque de démence et le risque de déclin cognitif (mémoire et fonctions cognitives globales) étaient plus élevés chez les sujets porteurs d'APOE4 qui consommaient un goûter riche en aliments à CG élevée. Ces résultats suggèrent que la consommation de glucides raffinés contribue au déclin des capacités cognitives et au développement de la pathologie de la MA avec une susceptibilité plus importante chez les sujets porteurs d'APOE4.

Depuis la publication de ces deux articles en 2020, deux études de cohorte ont analysé l'association entre la consommation de glucides raffinés et le risque de MA. La première cohorte a mis en évidence que les sucres contenus dans les boissons étaient associés à un risque de démence et de MA dans la cohorte *Framingham Heart* (222). Pourtant, une précédente étude de la même cohorte n'avait pas trouvé d'association significative entre la consommation de boissons sucrées et le risque de démence (25). Cette différence peut s'expliquer par une taille d'échantillon et une durée de suivi différentes entre les deux études. De plus, la première étude avait utilisé la fréquence de consommation des boissons sucrées tandis que l'autre étude avait analysé la quantité de sucres par boisson sucrée. La deuxième étude de cohorte a reporté qu'une augmentation de l'apport en sucres total de 10 g/j était associée à une augmentation du risque de MA de 1,3 à 1,4% sur un échantillon d'environ 38 000 femmes, suivies pendant 18 ans (223). Ces deux études n'ont pas apporté d'information complémentaire sur l'effet du statut APOE4.

Dans une approche un peu moins classique, une étude longitudinale chinoise s'est intéressée à l'effet de l'apport des trois macronutriments au petit-déjeuner sur le risque de déclin cognitif. Ils ont montré que la substitution de 5% de l'apport énergétique provenant des glucides par des protéines ou des lipides était associée une augmentation des performances cognitives globales et de la mémoire sur 9 ans de suivi (280). Dans leur étude, le petit-déjeuner correspondait à 26% de l'apport énergétique total et les glucides représentaient 76% de l'apport énergétique du petit-déjeuner. En comparaison, dans 3C, l'apport énergétique du petit-déjeuner représente également 26% de l'apport énergétique total journalier mais la CG a pu être calculée pour 28% des fréquences alimentaires (cf. *Supplementary Figure 4* du premier article), ce qui signifie que la plupart des participants de 3C consommaient majoritairement des aliments de CG nulle donc pauvres en glucides tels que le beurre, le fromage, les œufs et la charcuterie au petit-déjeuner. Cependant, le FFQ utilisé dans 3C ne permet pas de prendre en compte différentes tailles de portion (hypothèse de portion standard). Il est donc possible que

l'apport glucidique ait été sous-estimé ce qui ne nous permettait pas d'identifier la CG du petit-déjeuner comme facteur de risque de démence ou de déclin cognitif. En revanche, au goûter, les glucides étaient consommés en majorité sous la forme d'aliments riches en sucres et amidons raffinés comme les biscuits, les gâteaux et les sucreries. Ceci pourrait expliquer le fait que l'association entre la CG et le risque de MA a été observée spécifiquement pour cette collation.

Enfin, il a récemment été publié qu'un régime enrichi en glucides raffinés altère la mémoire de rats sauvages âgés comparés à des rats sauvages jeunes et/ou sous régime normal (212). Cette étude a aussi mis en évidence qu'un régime enrichi en glucides raffinés amplifie l'inflammation liée à l'âge au niveau de l'hippocampe et de l'amygdale (notamment l'expression des ARNm IL-1β et TNF-α). De plus, elle démontre l'effet protecteur de l'acide docosahexaénoïque (DHA) sur la cognition et l'inflammation suggérant que les effets néfastes d'une consommation riche en glucides raffinés peuvent être contrebalancés par certains aliments riches en AGPI ω3. Ce phénomène pourrait en partie expliquer pourquoi nous n'obtenons pas de résultats significatifs concernant la CG des repas principaux (déjeuner et dîner). En effet, les participants de 3C qui ont une CG journalière élevée semblent avoir également une meilleure adhérence au MeDi (cf. *Supplementary Table 2* du premier article). Ces individus consomment donc potentiellement davantage d'AGPI ω3, ce qui leur conféreraient une certaine protection contre les effets néfastes liés à leur consommation excessive de glucides raffinés.

2. Association entre une alimentation riche en glucides raffinés et les biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer

La pathologie de la MA s'installant des décennies avant l'apparition des premiers symptômes cliniques, il est possible que l'on puisse observer des changements dans certains biomarqueurs de la MA associés à une alimentation riche en glucides raffinés des années avant le diagnostic de la maladie. C'est pourquoi l'association entre une alimentation riche en glucides raffinés et certains biomarqueurs a été étudiée.

2.1. Consommation de glucides raffinés et peptides β-amyloïdes plasmatiques

2.1.1. Contexte scientifique et objectifs

Les peptides Aβ plasmatiques sont des biomarqueurs d'intérêt de la pathologie de la MA car, la prise de sang a l'avantage d'être une méthode peu coûteuse et peu invasive en comparaison avec l'imagerie et la ponction lombaire. Un faible rapport $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ plasmatique est associé à un risque de MA et de démence plus élevé (74) et pourrait être un marqueur de la progression de la maladie (77). Les études chez les rongeurs suggèrent qu'une consommation de glucides raffinés augmente la quantité de plaques amyloïdes dans le cortex et l'hippocampe (38,39) mais, les études menées chez l'Homme ont fourni des résultats contradictoires (216,220). Toutefois, des études d'interventions ont pu mettre en évidence des variations de la concentration d'Aβ dans le LCR et dans le sang selon que le régime soit occidental (IG > 70, 25% de lipides saturés) ou sain (IG < 55, <7% de lipides saturés) et suggèrent une modification d'effet par le statut APOE4 (228–230). En revanche, il n'existe pas d'étude observationnelle sur l'association entre la consommation de glucides raffinés et la concentration d'Aβ dans le sang.

L'objectif de cette étude était donc d'évaluer l'association transversale entre la consommation de glucides raffinés et les biomarqueurs Aβ plasmatiques de la MA en explorant l'influence du statut APOE4. Compte tenu des résultats précédents, l'association entre l'Aβ plasmatique et la CG des différents repas a également été évaluée.

2.1.2. Article : *Dietary glycemic load and plasma amyloid-β biomarkers of Alzheimer's disease*

Dietary glycemic load and plasma amyloid-β biomarkers of Alzheimer's disease

Mélissa Gentreau [a], Michel Raymond [b], Cécilia Samieri [c], Virginie Chuy [c, d], Catherine Féart [c], Jean-Charles Lambert [e], Claire Berticat [b,1], and Sylvaine Artero[a,1]

[a] IGF, University of Montpellier, CNRS, INSERM, Montpellier, France;

[b] ISEM, University of Montpellier, CNRS, EPHE, IRD, Montpellier, France;

[c] University of Bordeaux, INSERM, Bordeaux Population Health Research Center, UMR 1219, Bordeaux, France;

[d] University of Bordeaux, CHU Bordeaux, Department of Dentistry and Oral Health, F-33000 Bordeaux, France;

[e] University of Lille, INSERM, CHU Lille, Institut Pasteur de Lille, Lille, France ;

[1] These authors contributed equally to this work.

Running title: Glycemic load and plasma amyloid-β

Source of financial support: This work was supported by Union France Alzheimer [project R17082FF, 2018].

Conflict of Interest: Gentreau, Raymond, Samieri, Chuy, Féart, Lambert, Berticat and Artero had no conflicts of interest.

List of abbreviations: 3C = Three-City; Aβ = amyloid-β; AD = Alzheimer's disease; FFQ = Food Frequency Questionnaire; GL = Glycemic load.

Abstract

Background Evidence reveals links between a high glycemic load (GL) diet and Alzheimer's disease in apolipoprotein E ε4 (APOE4) subjects. However, the impact of this diet on plasma amyloid-β (Aβ), an Alzheimer's disease hallmarks that manifest decades before clinical symptomatology is not known.

Objective This study examines the association between plasma Aβ peptides ($A\beta_{40}$, $A\beta_{42}$ and $A\beta_{42}/A\beta_{40}$) and GL, which reflects an elevated consumption of refined carbohydrates. We also explored APOE4 carrier status as an effect modifier in this association and the meal types.

Methods From the prospective Three-City study, we included 377 participants with plasma Aβ measurement and Food Frequency Questionnaire. We used adjusted linear regression to test the association between plasma Aβ and GL, and interaction with APOE4 status was explored.

Results The participants had a mean age of 76.1 (± 5.2) years and 60.2% were women. No interaction between GL and APOE4 was found. In model adjusted for center, age, sex, education level, APOE4 status, energy intake, serum creatinine, total cholesterol, and Mediterranean-like diet, lunch GL was associated with lower $A\beta_{42}$ and lower $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ ratio (β = -0.006 [SE = 0.002], *P* = .012). No significant association was found regarding the others meal types.

Conclusion These results suggest that dietary GL may modulate plasma Aβ independently of APOE4 status. The mechanism underlying diet, metabolic response and Aβ peptides regulation must be elucidated.

Introduction

Alzheimer's disease (AD), the most common form of dementia, is a neurodegenerative disease characterized by amyloid-β (Aβ) deposition and neurofibrillary tangles. Dementia affects 50 million people worldwide and represents the main cause of dependency and disability in older adults (1). To date, no curative pharmacological treatment is available for dementia. Therefore, it is essential to develop effective and widely applicable strategies to prevent or delay AD onset. Accumulating evidence indicates that diet interventions could be one of these strategies (2,3). Indeed, refined carbohydrate-rich diet is known to increases Aβ in mice brain (4,5). Recently, a meal intervention study suggests that western diet rich in saturated fat and refined carbohydrates could exacerbate Aβ peptide concentration in plasma (6). Importantly, the plasma concentration of $A\beta_{42}$ and $A\beta_{40}$ peptides may reflect Aβ burden in brain (7), and high plasma $A\beta_{40}$ concentration, low plasma $A\beta_{42}$ concentration, and low $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ ratio have been linked to higher dementia risk (8,9). However, no study in the general population has examined the association between refined carbohydrate diet and plasma Aβ biomarkers. In this context, our previous work emphasized that high glycemic load (GL) diet increases the risk of dementia in apolipoprotein E ε4 (APOE4) carriers, the main genetic risk factor of AD (10). We highlighted the stronger impact of the GL of afternoon snack (the meal with the highest content in refined carbohydrates) on the risk of dementia. Moreover, an interventional study demonstrated that diet may change the plasma concentration of Aβ peptides according to APOE4 carrier status (6,11), suggesting that APOE4 status could be an effect modifier.

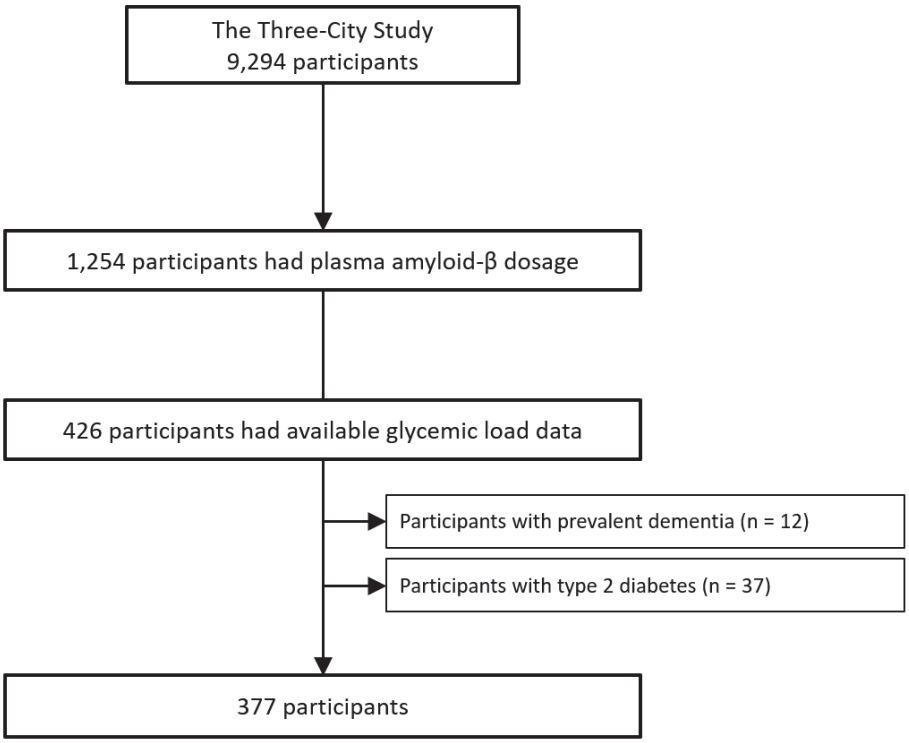
Based on these findings, we hypothesized that high GL diet might be associated with plasma Aβ peptides alterations. Therefore, we used data from the prospective Three-City (3C) cohort study to examine the association between GL and plasma $A\beta_{40}$, $A\beta_{42}$, and $A\beta_{42}/A\beta_{40}$. We also evaluated the potential modifying effect of APOE4 carrier status and the effect of the daily, breakfast, lunch, afternoon-snack, and dinner GL on this association to take into account the potential various biological effect of the different meals (12,13).

Methods

Study sample

The 3C Study is a population-based, prospective study on the relationship between vascular factors and dementia. The study started in 1999-2000 and included participants, aged 65 years or older, in three French cities: Bordeaux, Dijon, Montpellier (14). The Consultative Committee for the Protection of Persons Participating in Biomedical Research at Kremlin-Bicêtre University Hospital (Paris, France) approved the 3C Study protocol, and all participants gave their written informed consent. Baseline data collection included sociodemographic, clinical and lifestyle characteristics, medication use, neuropsychological testing, and clinical examination with blood sampling. At baseline, 1,254 participants were randomly selected from the three centers, stratified by center, sex, and age, for plasma Aβ concentration measurement (9). In this subsample, we selected participants from Bordeaux and Montpellier who completed a 148-item Food Frequency Questionnaire (FFQ) at the 2-year and 4-year follow-up visit, respectively (**Figure 1**).

Figure 1. Flow chart



Dietary data

The 148-item semi-quantitative FFQ was divided into breakfast, lunch, dinner, and snacks between meals. The GL is an indicator of the cumulative exposure to postprandial glycemia and reflects insulin demand, induced by the carbohydrate intake (15,16). As previously described, GL was calculated for breakfast, lunch, afternoon snack ("goûter" in French, corresponding to a snack between lunch and dinner), dinner, and the entire day and validated with the GL values from the 24-hour dietary recall (10). In the Bordeaux 3C study, carbohydrate intake did not seem to change during the follow-up (17). Thus, we hypothesize that GL did not change from baseline to the assessment of the FFQ. Energy intake and adherence to a Mediterranean-like diet were also determined (10). Diet quality, such as Mediterranean diet, may influence the concentration of plasma Aβ peptides (18). Mediterranean-like diet score was categorized as low (0-3), moderate (4-5), and high (6-9) in function of the Mediterranean-like diet score. Missing values of the Mediterranean-like diet score (8%) were added in a fourth category.

Plasma amyloid-β peptide assessment

The plasma Aβ peptide assay was described elsewhere (9). Briefly, blood samples were collected in tubes containing sodium EDTA. After centrifugation, samples were aliquoted and stored at -80°C. Plasma Aβ peptides were measured using the INNO-BIA Kit (Innogenetics, Ghent, Belgium) based on the multiplex xMAP technique (Luminex, Austin, TX). $A\beta_{40}$ and $A\beta_{42}$ concentration was expressed in pg/mL, and the $A\beta_{42}$/ $A\beta_{40}$ ratio was calculated.

Incident dementia diagnosis

At the 2-, 4-, 7-, 10-, 12- and 15-year follow-up visit, a neurologist examined participants with suspected dementia on the basis of their neuropsychological test scores. Then, an independent committee of neurologists evaluated all potential cases of dementia to reach a consensus on the

diagnosis and etiology based on the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (19).

Other covariates

Education level was defined as no school, primary school, high school, or graduate level. APOE genotyping was performed as previously described (20). APOE4 carriers were defined as carrying at least one $\varepsilon 4$ allele. Diabetes was defined as treated diabetes, fasting glycemia >7 mmol/L, and additionally self-reported. Serum creatinine (mmol/L) was measured with the Jaffe method (21). Total cholesterol (mmol/L) was quantified using routine enzymatic methods. Serum creatinine and total cholesterol are biological factors that may influence the plasma concentration of Aβ peptides (22,23).

Statistical analyses

We used linear regression to evaluate the association between GL and Aβ peptide concentration/ratio. The models were first adjusted for energy intake. Then, multicollinearity was tested using the variance inflation factor (24), and GL showed a high value of the variance inflation factor when energy intake was added to the models. Therefore, we applied the residuals methods on all GL values (15,25). The first model was adjusted for center, age, sex, education level, APOE4 status, and energy intake. The second model was additionally adjusted for serum creatinine, total cholesterol, and Mediterranean-like diet. We also tested the interaction with APOE4 carrier status. The model assumptions were checked and outliers were removed (n = 4 for $A\beta_{40}$, n = 3 for $A\beta_{42}$, and n = 2 for $A\beta_{42}/A\beta_{40}$) according to the graphs and the Bonferroni method with the 'car' package in R (26). In sensitivity analysis, we removed individuals with incident dementia to avoid potential reverse causation. All statistical analyses were performed using R version 3.6.1. Two-sided Fisher tests were used and a *P* value <.05 was considered statistically significant.

Results

At FFQ completion, the mean age of the 377 participants was 76.1 (± 5.2) years and 60.2% were women (**Table 1**). Participants in the high tertile group of the daily GL included fewer women and these participants tended to have a higher Mediterranean-like diet score compared with the low tertile group.

Table 1. Characteristics of the study sample according to the tertile of the total glycemic load residuals

Characteristics	**All sample**	**Low** (<-5.8)	**Middle** (-5.8 to 5.2)	**High** (≥5.2)
Sample size, n	377	126	125	126
Montpellier center, n (%)	204 (54.1)	71 (56.3)	70 (56.0)	63 (50.0)
Age, mean (SD), years	76.1 (5.2)	76.7 (5.7)	75.5 (4.7)	76.2 (5.0)
Women, n (%)	227 (60.2)	85 (67.5)	73 (58.4)	69 (54.8)
Education level, n (%) [1]				
No school	104 (27.6)	32 (25.4)	35 (28.0)	37 (29.7)
Primary school	101 (26.8)	37 (29.4)	38 (30.4)	26 (20.6)
High school	88 (23.3)	30 (23.8)	25 (20.0)	33 (26.2)
Graduated	83 (22.0)	27 (21.4)	27 (21.6)	29 (23.0)
APOE4 carriers, n (%)	68 (18.0)	22 (17.5)	26 (20.8)	20 (15.9)
Creatinine, mean (SD), mmol/L	82.0 (18.7)	79.7 (19.1)	82.9 (17.6)	83.5 (19.3)
Total cholesterol, mean (SD), mmol/L	5.92 (1.0)	5.88 (0.90)	5.95 (0.97)	5.91 (1.13)
Mediterranean-like diet, no. (%) [1]				
0-3	64 (17.0)	31 (24.6)	18 (14.9)	15 (11.5)
4-5	141 (37.4)	51 (40.5)	51 (40.8)	41 (31.5)
6-9	142 (37.7)	34 (27.0)	47 (38.8)	61 (46.9)
Missing values	30 (7.96)	10 (7.94)	9 (7.20)	11 (8.73)
Energy intake, mean (SD), kcal/day	1193 (378)	1210 (444)	1196 (368)	1173 (312)
$A\beta_{40}$, mean (SD), pg/mL	231 (81.1)	227 (45.6)	222 (55.0)	245 (120)
$A\beta_{42}$, mean (SD), pg/mL	39.5 (13.5)	39.1 (10.2)	38.0 (9.92)	41.2 (18.6)
$A\beta_{42}/A\beta_{40}$ ratio, mean (SD)	0.176 (0.046)	0.176 (0.043)	0.178 (0.055)	0.174 (0.04)

Key: Aβ, Amyloid-β; APOE4, Apolipoprotein e ε4 allele; SD, standard deviation.

[1] Missing data: education level, 0.27%; Mediterranean-like diet, 8%.

To evaluate the association between GL and plasma Aβ peptide concentration and ratio according to APOE4 status, the GL x APOE4 interaction was tested. We did not find significant interaction between GL and APOE4 status. Thus, the analyses were presented in the overall sample.

After removing outliers, we did not detect significant association between daily GL and Aβ peptide concentration and ratio in both models (**Table 2**). In model 1, breakfast GL was nearly significantly associated with higher $A\beta_{40}$ but no more trend was observed after further adjustment in the model 2. Lunch GL were almost significantly associated with lower $A\beta_{42}$ in the model 1, and additional adjustment for serum creatinine, total cholesterol, and Mediterranean-like diet revealed significant associations between lunch GL and lower $A\beta_{42}$ and ratio. Finally, in both models, afternoon-snack and dinner GL were not associated with Aβ peptide concentration and ratio.

Participants who developed dementia during the 15-year follow-up (n = 51) were older than those who remained dementia-free. They were more likely to be women and APOE4 carriers. They also had a lower education level, and a lower Mediterranean-like diet score than dementia-free participants (**Supplementary Table 1**). In sensitivity analysis that evaluated the association between GL and Aβ excluding individuals with incident dementia, we found similar results to those in the main analysis. The associations between lunch GL and $A\beta_{42}$ and ratio were even stronger after excluding individuals with incident dementia (**Supplementary Table 2**).

These results showed that lunch GL was associated with lower $A\beta_{42}$ and lower $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ ratio for 10-point increase in the GL value per day, independently of the APOE4 carrier status.

Table 2. Association between glycemic load residuals and amyloid-β peptides

Glycemic load residuals	$A\beta_{40}$ n = 372		$A\beta_{42}$ n = 373		$A\beta_{42}/A\beta_{40}$ n = 374	
	β (SE)	*P* value	β (SE)	*P* value	β (SE)	*P* value
Model 1						
Daily	1.72 (2.01)	0.394	0.04 (0.39)	0.9222	-0.0014 (0.002)	0.3607
Breakfast	6.77 (3.99)	0.0906	0.76 (0.78)	0.3298	-0.0011 (0.003)	0.72
Lunch	2.82 (5.44)	0.6047	-1.97 (1.05)	0.0631	-0.0094 (0.004)	**0.024**
Afternoon snack	3.83 (6.95)	0.5815	0.17 (1.36)	0.8993	-0.0031 (0.005)	0.574
Dinner	0.27 (4.93)	0.9566	0.05 (0.96)	0.9561	-0.0025 (0.004)	0.5094
Model 2						
Daily	0.61 (2.04)	0.7632	-0.02 (0.4)	0.9648	-0.0011 (0.002)	0.5037
Breakfast	4.79 (4.07)	0.2403	0.7 (0.8)	0.3792	-0.0004 (0.003)	0.9012
Lunch	0.66 (5.43)	0.9026	-2.2 (1.05)	**0.0378**	-0.0089 (0.004)	**0.0344**
Afternoon snack	1.08 (6.91)	0.8761	-0.26 (1.36)	0.8504	-0.003 (0.006)	0.5851
Dinner	-0.53 (4.88)	0.9131	0 (0.95)	0.9971	-0.0022 (0.004)	0.5628

Key: Aβ, Amyloid-β; GL, glycemic load; SE, standard-error.

Model 1 was adjusted for center, age, sex, education level, APOE4, and energy intake.

Model 2 was additionally adjusted for serum creatinine, total cholesterol, and Mediterranean-like diet.

β for a 10-point increase in the GL value per day (equivalent to eating an additional 30g of a French baguette at each corresponding meal).

Discussion

This study highlights the links between dietary GL and plasma Aβ biomarkers independently of the APOE4 carrier status. We found that lunch GL was associated with lower $A\beta_{42}$ and lower $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ ratio. These associations remained significant after adjusting for center, age, sex, education level, APOE4 status, energy intake, serum creatinine, total cholesterol, and Mediterranean-like diet. Despite the cross-sectional design of our study, these findings suggest that dietary GL, as a proxy of refined

carbohydrate consumption, could worsen the plasma Aβ biomarkers. Indeed, lower plasma $A\beta_{42}$ and lower $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ ratio has been associated with higher risk of dementia in longitudinal studies (8,9). Studies on the relationship between refined carbohydrate consumption and Aβ are scarce. Only two interventional studies have investigated the impact of a refined carbohydrate-rich diet on Aβ in plasma and CSF. However, these studies combined this diet rich in refined carbohydrates with a high proportion of saturated fat which did not highlight the specific effect of refined carbohydrates (6,27). One neuroimaging study has shown that high GL diet was associated with global and regional Aβ burden in the brain of cognitively normal subjects (28). Notably, high GL diet was associated with higher Aβ burden in the anterior and posterior cingulate gyrus, the lateral temporal lobe, the precuneus and the superior parietal lobe.

Previous studies on the relationship between dietary GL and Aβ has never considered the different meal types. Our results highlighted that lunch GL specifically contribute to worsen plasma Aβ biomarkers. This result is unexpected because, lunch is the main meal of the day in France and contains large amounts of vegetables and legumes (i.e. fibers), fat, and protein (10) that contribute to limit the increase in blood glucose (29). Thus, for this meal, GL might less reflect the postprandial glycemia and insulin demand (12). Moreover, 47% of individuals in the high daily GL tertile group had a good adherence to the Mediterranean diet (range 6 to 9) and a healthy meal (defined as composed of vegetables, fruits and some cereals) has been associated with lower Aβ burden (18). However, two plausible explanations can be advanced. First, since lunch is the main meal of the day in France, with various foods, lunch GL could be a good proxy for GL inter-individual variability, although lunch GL is not the best proxy of postprandial glycemia. The other GL meals might not be enough variables in our sample to capture information and, the daily GL might tend to smooth out this low variability by summing the different GL values. The second explanation could lie in the composition of lunch: an increase of GL might be associated with a decrease of the consumption of fat and protein that could be protective factors. Indeed, replacing carbohydrate with fat has been shown to decrease fasting

triglycerides and glycemia, and increase HDL cholesterol (30,31). Besides, increased consumption of animal-based protein and fat instead of carbohydrate has been associated with a significant decrease in all-cause mortality (32). Moreover, if less protein and fat are consumed, GL could ultimately be a good proxy of postprandial glycemia and insulin demand.

Our results suggest that high GL diet could worsen the plasma Aβ biomarkers. A possible biological explanation is that high GL indirectly participate in the mechanisms involving Aβ burden. First, high GL diet could promote insulin resistance through inflammation and oxidative stress (33,34). This increases the blood-brain barrier permeability, and consequently Aβ transport and clearance are impaired (35). Second, Aβ degradation by insulin-degrading enzyme (IDE), could be inhibited by GL-induced hyperinsulinemia. Both insulin and Aβ are ligand for IDE, and excess insulin could compete with Aβ and thus, decrease its clearance (36). Besides, hyperinsulinemia has been shown to modulated plasma Aβ peptide concentration in cognitively normal people (37,38). However, moving to a healthy diet rich in anti-oxidants and anti-inflammatory components that improve insulin sensitivity could compensated the harmful effect of a high GL diet (39,40).

In this study, we did not find a modifying effect of APOE4 status. Yet, APOE4 carriers with AD or cognitively healthy reported higher amyloid deposits in the brain (41,42) and, ApoE4 promotes blood-brain barrier disruption, increases Aβ aggregation, and decreases Aβ clearance (43). We may lack the statistical power to show a significant interaction between GL and APOE4 carrier status.

The study presents some limitations. First, Aβ peptide concentration was measured in the early 2000s. Since then, more sensitive and effective methods have been developed (44,45). Second, our results concern a single Aβ measurement in plasma, but this single measure is strengthened by having taken into account possible confounding factors. Specifically, our results are independent from serum creatinine, total cholesterol and diet quality, three factors that could influence Aβ concentration in plasma (18,22,23). Third, we assume that GL did not change between baseline and the time the FFQ

was completed, but it is possible that the diet measured at that time does not reflect the participants' diet at baseline. Although, this is a cross-sectional analysis, the prospective population-based design with a long follow-up period allowed us to consider reverse causation regarding dementia within the 15-year following baseline.

Conclusions

Dietary GL is associated with plasma $A\beta_{42}$ concentration and $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ ratio independently of the APOE4 carrier status suggesting that AD biomarkers can be modulated by diet. As biomarker changes can be detected a long time before cognitive symptom appearance, these findings support the idea that long-term dietary choices constitute a critical environmental factor in the AD causal pathway. These findings pave the way to identify new therapeutic target and preventive care as diet is a potentially modifiable risk factor. Experimental studies are now required to determine the underlying mechanism linking refined carbohydrate consumption and plasma Aβ peptides with dementia development.

Acknowledgments

The 3C Study is carried out under a partnership agreement between Inserm, the Victor Segalen–Bordeaux II University, and Sanofi-Synthélabo. The Fondation pour la Recherche Médicale funded the preparation and first phase of the study. The 3C Study is also supported by the Caisse Nationale Maladie des Travailleurs Salariés, Direction Générale de la Santé, MGEN, the Institut de la Longévité, Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, the Regional Governments of Aquitaine, Bourgogne and Languedoc-Roussillon, Fondation de France, and the Ministry of Research-Inserm Programme 'Cohorts and collection of biological material'.

This is contribution ISEM 2021—XXX of the Institute of Evolutionary Science of Montpellier.

Data sharing

Data described in the manuscript, code book, and analytic code will be made available by request to the 3C scientific committee.

Statement of authors' contributions to manuscript

MG, MR, CB, and SA designed research; MG conducted research; MG analyzed data; CS, VC, CF and JCL provided essential materials; MG, CB and SA wrote the paper; SA had primary responsibility for final content; All authors read and approved the final manuscript.

References

1. World Health Organization. Dementia [Internet]. WHO. 2019 [cited 2019 Jun 11]. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia

2. Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, Costafreda SG, Huntley J, Ames D, Ballard C, Banerjee S, Burns A, Cohen-Mansfield J, et al. Dementia prevention, intervention, and care. The Lancet 2017;390:2673–734.

3. Scarmeas N, Anastasiou CA, Yannakoulia M. Nutrition and prevention of cognitive impairment. The Lancet Neurology 2018;17:1006–15.

4. Carvalho C, Cardoso S, Correia SC, Santos RX, Santos MS, Baldeiras I, Oliveira CR, Moreira PI. Metabolic alterations induced by sucrose intake and Alzheimer's disease promote similar brain mitochondrial abnormalities. Diabetes 2012;61:1234–42.

5. Yeh SH-H, Shie F-S, Liu H-K, Yao H-H, Kao P-C, Lee Y-H, Chen L-M, Hsu S-M, Chao L-J, Wu K-W, et al. A high-sucrose diet aggravates Alzheimer's disease pathology, attenuates hypothalamic leptin signaling, and impairs food-anticipatory activity in APPswe/PS1dE9 mice. Neurobiology of Aging 2020;90:60–74.

6. Hanson AJ, Bayer JL, Baker LD, Cholerton B, VanFossen B, Trittschuh E, Rissman RA, Donohue MC, Moghadam SH, Plymate SR, et al. Differential Effects of Meal Challenges on Cognition, Metabolism, and Biomarkers for Apolipoprotein E ε4 Carriers and Adults with Mild Cognitive Impairment. J Alzheimers Dis 2015;48:205–18.

7. DeMattos RB, Bales KR, Cummins DJ, Paul SM, Holtzman DM. Brain to plasma amyloid-beta efflux: a measure of brain amyloid burden in a mouse model of Alzheimer's disease. Science 2002;295:2264–7.

8. van Oijen M, Hofman A, Soares HD, Koudstaal PJ, Breteler MMB. Plasma Abeta(1-40) and Abeta(1-42) and the risk of dementia: a prospective case-cohort study. Lancet Neurol 2006;5:655–60.

9. Lambert J-C, Schraen-Maschke S, Richard F, Fievet N, Rouaud O, Berr C, Dartigues J-F, Tzourio C, Alpérovitch A, Buée L, et al. Association of plasma amyloid beta with risk of dementia: the prospective Three-City Study. Neurology 2009;73:847–53.

10. Gentreau M, Chuy V, Féart C, Samieri C, Ritchie K, Raymond M, Berticat C, Artero S. Refined carbohydrate-rich diet is associated with long-term risk of dementia and Alzheimer's disease in apolipoprotein E ε4 allele carriers. Alzheimers Dement 2020; 16:1043–53.

11. Hanson AJ, Bayer-Carter JL, Green PS, Montine TJ, Wilkinson CW, Baker LD, Watson GS, Bonner LM, Callaghan M, Leverenz JB, et al. Effect of Apolipoprotein E Genotype and Diet on Apolipoprotein E Lipidation and Amyloid Peptides. JAMA Neurol 2013;70:972–80.

12. Hätönen KA, Virtamo J, Eriksson JG, Sinkko HK, Sundvall JE, Valsta LM. Protein and fat modify the glycaemic and insulinaemic responses to a mashed potato-based meal. Br J Nutr 2011;106:248–53.

13. Sun L, Goh HJ, Govindharajulu P, Leow MK-S, Henry CJ. Postprandial glucose, insulin and incretin responses differ by test meal macronutrient ingestion sequence (PATTERN study). Clin Nutr 2019;39:950–7.

14. 3C Study Group. Vascular factors and risk of dementia: design of the Three-City Study and baseline characteristics of the study population. Neuroepidemiology 2003;22:316–25.

15. Salmerón J, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Wing AL, Willett WC. Dietary fiber, glycemic load, and risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. JAMA 1997;277:472–7.

16. Monro JA, Shaw M. Glycemic impact, glycemic glucose equivalents, glycemic index, and glycemic load: definitions, distinctions, and implications. Am J Clin Nutr 2008;87:237S-243S.

17. Wagner M, Dartigues J-F, Samieri C, Proust-Lima C. Modeling Risk-Factor Trajectories When Measurement Tools Change Sequentially During Follow-up in Cohort Studies: Application to Dietary Habits in Prodromal Dementia. Am J Epidemiol 2018;187:845–54.

18. Hill E, Goodwill AM, Gorelik A, Szoeke C. Diet and biomarkers of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. Neurobiology of Aging 2019;76:45–52.

19. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, Text Revision (DSM-IV-TR). American Psychiatric Association; 2000. 915 p.

20. Dufouil C, Richard F, Fiévet N, Dartigues JF, Ritchie K, Tzourio C, Amouyel P, Alpérovitch A. APOE genotype, cholesterol level, lipid-lowering treatment, and dementia: the Three-City Study. Neurology 2005;64:1531–8.

21. Stengel B, Metzger M, Froissart M, Rainfray M, Berr C, Tzourio C, Helmer C. Epidemiology and prognostic significance of chronic kidney disease in the elderly--the Three-City prospective cohort study. Nephrol Dial Transplant 2011;26:3286–95.

22. Toledo JB, Vanderstichele H, Figurski M, Aisen PS, Petersen RC, Weiner MW, Jack CR, Jagust W, Decarli C, Toga AW, et al. Factors affecting Aβ plasma levels and their utility as biomarkers in ADNI. Acta Neuropathol 2011;122:401–13.

23. Wang C, Shou Y, Pan J, Du Y, Liu C, Wang H. The relationship between cholesterol level and Alzheimer's disease-associated APP proteolysis/Aβ metabolism. Nutr Neurosci 2019;22:453–63.

24. Montgomery DC, Peck EA, Vining GG. Introduction to Linear Regression Analysis. John Wiley & Sons; 2012. 678 p.

25. Willett WC, Howe GR, Kushi LH. Adjustment for total energy intake in epidemiologic studies. Am J Clin Nutr 1997;65:1220S-1228S.

26. Fox J. Applied Regression Analysis and Generalized Linear Models. Third Edition. SAGE; 2016. 817 p.

27. Bayer-Carter JL, Green PS, Montine TJ, VanFossen B, Baker LD, Watson GS, Bonner LM, Callaghan M, Leverenz JB, Walter BK, et al. Diet intervention and cerebrospinal fluid biomarkers in amnestic mild cognitive impairment. Arch Neurol 2011;68:743–52.

28. Taylor MK, Sullivan DK, Swerdlow RH, Vidoni ED, Morris JK, Mahnken JD, Burns JM. A high-glycemic diet is associated with cerebral amyloid burden in cognitively normal older adults. Am J Clin Nutr 2017;106:1463–70.

29. Post RE, Mainous AG, King DE, Simpson KN. Dietary fiber for the treatment of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. J Am Board Fam Med 2012;25:16–23.

30. Siri-Tarino PW, Sun Q, Hu FB, Krauss RM. Saturated fat, carbohydrate, and cardiovascular disease. The American Journal of Clinical Nutrition 2010;91:502–9.

31. Clifton P. Metabolic Syndrome—Role of Dietary Fat Type and Quantity. Nutrients Multidisciplinary Digital Publishing Institute; 2019;11:1438.

32. Seidelmann SB, Claggett B, Cheng S, Henglin M, Shah A, Steffen LM, Folsom AR, Rimm EB, Willett WC, Solomon SD. Dietary carbohydrate intake and mortality: a prospective cohort study and meta-analysis. The Lancet Public Health 2018;3:e419–28.

33. Butterfield DA, Di Domenico F, Barone E. Elevated Risk of Type 2 Diabetes for Development of Alzheimer Disease: a Key Role for Oxidative Stress in Brain. Biochim Biophys Acta 2014;1842:1693–706.

34. Nolan CJ, Ruderman NB, Kahn SE, Pedersen O, Prentki M. Insulin resistance as a physiological defense against metabolic stress: implications for the management of subsets of type 2 diabetes. Diabetes 2015;64:673–86.

35. Rhea EM, Banks WA. Role of the Blood-Brain Barrier in Central Nervous System Insulin Resistance. Front Neurosci 2019;13:521.

36. Farris W, Mansourian S, Chang Y, Lindsley L, Eckman EA, Frosch MP, Eckman CB, Tanzi RE, Selkoe DJ, Guenette S. Insulin-degrading enzyme regulates the levels of insulin, amyloid beta-protein, and the beta-amyloid precursor protein intracellular domain in vivo. Proc Natl Acad Sci USA 2003;100:4162–7.

37. Kulstad JJ, Green PS, Cook DG, Watson GS, Reger MA, Baker LD, Plymate SR, Asthana S, Rhoads K, Mehta PD, et al. Differential modulation of plasma β-amyloid by insulin in patients with Alzheimer disease. Neurology Wolters Kluwer Health, Inc. on behalf of the American Academy of Neurology; 2006;66:1506–10.

38. Karczewska-Kupczewska M, Lelental N, Adamska A, Nikołajuk A, Kowalska I, Górska M, Zimmermann R, Kornhuber J, Strączkowski M, Lewczuk P. The influence of insulin infusion on the metabolism of amyloid β peptides in plasma. Alzheimers Dement 2013;9:400–5.

39. Williamson G, Sheedy K. Effects of Polyphenols on Insulin Resistance. Nutrients 2020;12.

40. Schenk S, Saberi M, Olefsky JM. Insulin sensitivity: modulation by nutrients and inflammation. J Clin Invest 2008;118:2992–3002.

41. Dorey E, Chang N, Liu QY, Yang Z, Zhang W. Apolipoprotein E, amyloid-beta, and neuroinflammation in Alzheimer's disease. Neurosci Bull 2014;30:317–30.

42. Kok E, Haikonen S, Luoto T, Huhtala H, Goebeler S, Haapasalo H, Karhunen PJ. Apolipoprotein E-dependent accumulation of Alzheimer disease-related lesions begins in middle age. Ann Neurol 2009;65:650–7.

43. Montagne A, Nation DA, Sagare AP, Barisano G, Sweeney MD, Chakhoyan A, Pachicano M, Joe E, Nelson AR, D'Orazio LM, et al. APOE4 leads to blood-brain barrier dysfunction predicting cognitive decline. Nature 2020;581:71–6.

44. Nakamura A, Kaneko N, Villemagne VL, Kato T, Doecke J, Doré V, Fowler C, Li Q-X, Martins R, Rowe C, et al. High performance plasma amyloid-β biomarkers for Alzheimer's disease. Nature 2018;554:249–54.

45. Schindler SE, Bollinger JG, Ovod V, Mawuenyega KG, Li Y, Gordon BA, Holtzman DM, Morris JC, Benzinger TLS, Xiong C, et al. High-precision plasma β-amyloid 42/40 predicts current and future brain amyloidosis. Neurology Wolters Kluwer Health, Inc. on behalf of the American Academy of Neurology; 2019;93:e1647–59.

Supplementary Files

Supplementary Table 1. Characteristics of the study sample

Characteristics	All sample	Dementia-free	Incident dementia
Sample size, n	377	326	51
Montpellier center, n (%)	204 (54.1)	186 (57.0)	18 (35.3)
Age, mean (SD), years	76.1 (5.2)	76.0 (5.2)	76.9 (4.8)
Women, n (%)	227 (60.2)	192 (58.9)	35 (68.6)
Education level, n (%) [1]			
No school	104 (27.6)	83 (25.5)	21 (41.2)
Primary school	101 (26.8)	86 (26.4)	15 (29.4)
High school	88 (23.3)	79 (24.2)	9 (17.6)
Graduate	83 (22.0)	77 (23.6)	6 (11.8)
APOE4 carriers, n (%)	68 (18.0)	55 (16.9)	13 (25.5)
Creatinine, mean (SD), mmol/L	82.0 (18.7)	82.0 (18.9)	81.9 (17.4)
Total cholesterol, mean (SD), mmol/L	5.92 (1.0)	5.92 (1.01)	5.87 (0.97)
Mediterranean-like diet, n (%) [1]			
0-3	64 (17.0)	52 (16.0)	12 (23.5)
4-5	141 (37.4)	121 (37.1)	20 (39.2)
6-9	142 (37.7)	127 (39.0)	15 (29.4)
Missing values	30 (7.96)	26 (7.98)	4 (7.84)
Energy intake, mean (SD), kcal/day	1193 (378)	1205 (387)	1115 (306)
Glycemic load, mean (SD), /day	111.6 (35.5)	113.0 (36.0)	102.6 (30.7)
Glycemic load residuals, mean (SD)	0 (13.7)	0.347 (13.7)	-2.22 (13.4)
$A\beta_{40}$, mean (SD), pg/mL	231.1 (81.1)	232.1 (84.6)	225.1 (53.5)
$A\beta_{42}$, mean (SD), pg/mL	39.50 (13.5)	39.33 (14.1)	40.28 (9.0)
$A\beta_{42}/A\beta_{40}$, mean (SD)	0.176 (0.046)	0.175 (0.046)	0.186 (0.049)

Key: Aβ, Amyloid-β; APOE4, Apolipoprotein e ε4 allele; SD, standard deviation.

[1] Missing data: education level, 0.27%; Mediterranean-like diet, 8%.

Supplementary Table 2. Association between amyloid-β peptides and glycemic load residuals without incident dementia (n = 51)

Glycemic load residuals	$A\beta_{40}$ n = 321		$A\beta_{42}$ n = 323		$A\beta_{42}/A\beta_{40}$ n = 323	
	β (SE)	*P* value	β (SE)	*P* value	β (SE)	*P* value
Daily	0.53 (2.17)	0.8091	-0.09 (0.43)	0.8407	-0.0014 (0.002)	0.375
Breakfast	4.4 (4.38)	0.3153	0.81 (0.87)	0.3538	0.0005 (0.0033)	0.8865
Lunch	1.58 (5.87)	0.7881	-2.56 (1.16)	**0.0282**	-0.0124 (0.005)	**0.0058**
Afternoon snack	1.33 (7.25)	0.8542	-0.29 (1.45)	0.8431	-0.0035 (0.006)	0.5255
Dinner	-1.04 (5.21)	0.8414	-0.1 (1.03)	0.9204	-0.0023 (0.004)	0.5648

Key: Aβ, Amyloid-β; APOE4, Apolipoprotein e ε4 allele; GL, glycemic load; SE, standard-error.

Model was adjusted for center, age, sex, education level, APOE4, energy intake, serum creatinine, total cholesterol, and Mediterranean-like diet.

β for a 10-point increase in the GL value per day (equivalent to eating an additional 30g of a French baguette at each corresponding meal).

2.1.3. Discussion

Cette étude transversale met en évidence l'implication potentielle d'une alimentation riche en glucides raffinés dans les variations des biomarqueurs Aβ plasmatiques.

Dans la littérature, il n'existe à ce jour aucune étude d'observation évaluant l'association entre une alimentation riche en glucides raffinés et les biomarqueurs Aβ plasmatiques. Une précédente étude transversale a évalué l'association entre certains nutriments et l'Aβ plasmatique. Une consommation élevée d'AGPI ω3 était associée à une diminution de la concentration d'$Aβ_{42}$ plasmatique mais aucune association n'a été trouvée pour les AGPI ω6, la β-carotène et les vitamines B9, B12, C, D et E (281). À notre connaissance, aucune étude n'a évalué l'association entre les régimes alimentaires et l'Aβ plasmatiques. Quatre études portant sur le MeDi ont étudié l'association avec les plaques amyloïdes mesurées par imagerie PET. Trois des quatre études ont mis en évidence que l'adhérence au MeDi était associée à une diminution des plaques amyloïdes (65).

Par ailleurs, des méthodes plus sensibles pour quantifier la concentration d'Aβ plasmatique ont été développées ces dernières années (78,282). Il conviendrait donc de réitérer nos analyses avec ces méthodes pour vérifier nos résultats et éventuellement mettre en évidence d'autres associations.

Étant donné le manque d'étude évaluant les liens entre l'alimentation riche en glucides raffinés et les biomarqueurs Aβ plasmatiques, d'autres études doivent être menées pour confirmer nos résultats.

2.2. Consommation de glucides raffinés et neuroimagerie structurale

2.2.1. Contexte scientifique et objectifs

Comme nous l'avons vu dans la partie 3.1 de l'État des connaissances, une alimentation riche en glucides raffinés pourrait favoriser l'insulinorésistance qui est elle-même un facteur de risque de la MA. Des études se sont intéressées à l'association entre l'insulinorésistance et l'altération des volumes cérébraux. Il y a eu notamment un fort intérêt pour l'hippocampe et la région du lobe temporal médian qui sont les zones les plus touchées par la MA. Toutefois, les autres régions demeurent peu explorées et aucune étude ne s'est intéressée aux liens entre une alimentation riche en glucides raffinés et une altération des volumes cérébraux chez le sujet âgé.

L'objectif de cette étude était donc d'évaluer l'association transversale entre les différents changements glucométaboliques (CG, TyG, glycémie et triglycérides) et les différents volumes cérébraux chez les sujets en phase prodromique de démence. Dans une optique de comparaison avec les données de la littérature, l'insulinorésistance a été estimée par l'indice Triglycérides-Glucose (TyG). Cet indice permet de s'affranchir des données sur l'insulinémie qui ne sont pas disponibles dans la cohorte 3C. D'abord, les volumes cérébraux les plus liés à la démence et au MCI ont été sélectionnés. Puis, les relations de ces volumes avec la consommation de glucides raffinés, le TyG et les composants du TyG (glycémie et concentration de triglycérides) ont été évaluées.

2.2.2. Article : *Glucometabolic changes are associated with structural grey matter alterations in prodromal dementia*

Glucometabolic changes are associated with structural grey matter alterations in prodromal dementia

Mélissa Gentreau [1], Christelle Reynes [1], Robert Sabatier [1], Jerome J. Maller [2,3,4], Chantal Meslin [3], Nicolas Menjot de Champfleur [5], Emanuelle Le Bars [5], Michel Raymond [6], Claire Berticat [6,*], Sylvaine Artero [1,*]

[1] IGF, University of Montpellier, CNRS, INSERM, Montpellier, France

[2] Monash Alfred Psychiatry Research Centre, Melbourne, Victoria, Australia

[3] Centre for Mental Health Research, Australian National University, Canberra, Australia

[4] General Electric Healthcare, Richmond, Melbourne, Australia

[5] Department of Neuroradiology, Montpellier University Hospital, Montpellier, France

[6] ISEM, University of Montpellier, CNRS, EPHE, IRD, Montpellier, France

*These authors contributed equally to this work

Abstract: 143 words

Word count: 3 484 words

References: 56

Figures/Tables: 4

Abstract

Introduction Glucometabolic changes, such as high glycemic load (GL) diet and insulin resistance (IR) are potential risk factor of Alzheimer's disease (AD). Yet, there is no clear evidence of the effect of these factors on structural brain alterations which contribute to AD pathology. We assessed the relationship of GL and IR with grey matter (GM) volumes involved in prodromal dementia.

Methods GL and Triglycerides-Glucose (TyG) index, a surrogate marker of IR, were calculated in 497 participants who underwent a magnetic resonance imaging (MRI) examination. Within the 7-year follow-up, 18 participants had dementia and 158 had mild cognitive impairment.

Results Higher GL diet was significantly associated with reduced amygdala. The TyG index was negatively associated with the volumes of hippocampus, amygdala and putamen.

Discussion Theses results suggest that both high GL diet and IR are associated with lower GM volumes involved in AD pathology.

Key Words: glycemic load, insulin resistance, volume, hippocampus, amygdala, putamen, dementia

Introduction

A large body of epidemiological evidence has demonstrated the importance of insulin and glucose homeostasis in the development of mild cognitive impairment (MCI) and Alzheimer's disease (AD), to the extent that AD is sometimes referred to as "type 3 diabetes" (1,2).

Cognitive impairment has been associated with insulin resistance (IR) and high glycemia in several epidemiological studies (3,4). Besides, IR and high glycemia, characteristic features of type 2 diabetes, have been shown to be promoted by a high glycemic load (GL) diet (5) which was recently identified as a potential risk factor for AD and cognitive impairment (4,6). One of the underlying hypotheses is that high GL diet could promote the development of AD trough IR.

However, there is no clear evidence of the impact of glucometabolic changes such as IR, high fasting glycemia or high GL diet on brain alterations which might contribute to the AD pathology. Some studies reported association on global brain volumes. Lower total brain volume has been associated with IR (7), higher insulin serum (8) but not higher fasting glycemia (9). Another study found a significant association between higher fasting glycemia and lower grey matter (GM) volume (10).

Still, the effect of glucometabolic changes on specific brain volumes remains poorly reported. The hippocampal volume seems to be the most studied region of the medial temporal lobe because its reduction has been consistently reported in AD patients and predicts conversion of MCI patients to AD (11). Reduced hippocampal volume has been correlated with high fasting glycemia (9,12) and might have a role in mediating the effects of glycemia on memory function (13). In two studies, IR has also been associated with lower hippocampal volume (14,15) but this association was not found in a large dementia-free cohort (7). Regarding others regions, reduced amygdala volume was related to higher fasting glycemia but no association was found for the parahippocampal gyrus and superior temporal gyrus volumes (9). Finally, we are not aware of any existing studies on the association between GL diet and specific GM volumes.

Overall, the number of studies examining associations between glucometabolic changes and specific GM volumes are sparse and generally had relatively small sample sizes. The studies differed largely in type of population studies and the specific GM volumes examined.

Therefore, the aim of this study was to determine whether high GL diet and IR were associated with structural GM volumes involved in the prodromal phase of dementia. We firstly identified GM volumes the most related to prodromal dementia diagnosed within 7 years following baseline, using data-driven machine learning algorithm. In a second step, we evaluated the associations between GL diet, IR and these GM volumes.

Methods

Study participants

The ESPRIT study is a longitudinal study of neuropsychiatric disorders in community-dwelling French elderly and is a part of a multicenter cohort study (Bordeaux, Dijon and Montpellier): The Three-City Study (16). Eligible participants, aged 65 years and over and non-institutionalized, were recruited from the electoral rolls between 1999 and 2001. The Ethical Committee of the University Hospital of Bicêtre (France) approved the Three-City protocol, and all participants signed an informed consent. Interviews were administered by trained staff (nurses, psychologists, neurologists) at baseline and after 2, 4, 7, 10, 12 and 15 years of follow-up. From the 1863 participants recruited, only those aged under 80 years were invited for an MRI; 760 participants were randomly selected of whom 668 had complete MRI volumetric data. At the 4-year follow-up visit, the participants filled in a Food Frequency Questionnaire (FFQ). There were 119 participants lost between baseline and the 4-year follow-up visit. We excluded participants with missing data for intracranial volume (n = 10), fasting glycemia and fasting triglycerides (n = 2), GL (n = 22), and APOE-ε4 status (n = 4). Finally, we excluded participants with prevalent dementia (n = 4) and incident dementia after the 7-year follow-up visit identified as cognitively normal participants within the 7-year follow-up (n = 10). The sample finally included 321 cognitively normal (CN) participants (i.e. subjects who stayed cognitively normal during the 7 years of follow-up) and 176

prodromal dementia (MCI/dementia) participants (i.e. subjects who developed MCI or dementia during the 7 years of follow-up).

MRI imaging and GM volumes measurement

Participants underwent MRI scanning using the same scanner at the examination center (Gui de Chauliac Neurology Hospital, Montpellier, France). A 1.5 T GE Signa Imaging system (General Electric Medical Systems, Milwaukee, WI) was used to acquire a contiguous AC-PC aligned axial IR-prepared SPGR T1-weighed sequence for volumetric estimations (TR=12, TE=2.8, IT=6000, matrix, size=256 ×256, pixel spacing=0.9375 ×0.9375 mm, NEX=1, slice thickness=1.0 mm). Regional reconstruction and segmentation were performed with the FreeSurfer 5.3 image analysis suite (http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/) as previously described (17). We explored 43 cortical and subcortical regions of interest (ROIs) defined using the Desikan Atlas (18).

Using the segment m-file of the SPM5 software (Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, United Kingdom), we computed the intracranial volume (grey + white matter + cerebrospinal fluid) for each participant and use it as covariate in the models to minimize the effect due to global brain-size differences. SPM shows greater accuracy (19) and consistency (20) and less systematic bias evaluation (21) than FreeSurfer for this measure.

Glucometabolic indexes

Glycemic load

The GL is an indicator of the cumulative exposure to postprandial glycemia and reflects insulin demand, induced by the carbohydrate intake (22). The total daily GL was calculated from the 148-item semi-quantitative FFQ as described previously (6). In the Bordeaux Three-City study, carbohydrate intake did not seem to change during the follow-up (23). Thus, we hypothesize that GL did not change from baseline to the assessment of the FFQ.

Triglycerides-Glucose index

At baseline, participants had fasting blood sampling. Classic biologic parameters were measured, including fasting blood glucose (glycemia) and triglycerides. The TyG has been proposed as a simple measure of IR. It was calculated as the log(fasting triglycerides × fasting glucose/ 2) and is expressed in mg^2/dL^2 (24). This index reflects both lipotoxicity and glucotoxicity that play a crucial role in the development of IR (25) and is strongly correlated with insulin sensitivity measured by euglycemic-hyperinsulinemic clamp ($\rho = -0.68$) or by HOMA-IR ($\rho = -0.77$) (26).

Diagnosis of dementia and MCI

According to the Paquid study, global cognitive decline of AD patients seems to appear 7-8 years before diagnosis (27). Based on this study, we chose to work on a narrow time window to ensure that we could identify with some confidence the brain structures related to prodromal dementia (MCI and participants with dementia).

At the 2-, 4-, 7-year follow-up visit, a neurologist examined all participants. Then, an independent committee of neurologists evaluated all potential cases of dementia to reach a consensus on the diagnosis and etiology based on the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (28). Although the type of dementia was determined during the clinical interview, we did not distinguish between AD and other types of dementia in our analysis due to the low number of incident cases.

MCI can be considered as a prodrome of dementia and was diagnosed according to the revised criteria for MCI (MCI-R algorithm), proposed by an international consensus group (29). We previously showed that the MCI-R algorithm allows a better prediction of the cognitive deficits that will progress towards dementia (30). This MCI-R algorithm has been used elsewhere (31). Briefly, MCI was diagnosed in the presence of a cognitive complaint and a score within the 20th percentile for the relevant age-matched and education-matched group in at least one of the neuropsychological cognitive tests included in the study from baseline to the 7-year follow-up (Benton Visual Retention Test (32), Isaacs' Set Test of

verbal fluency (33) and immediate and delayed recall of the 5 Word-Test of Dubois (34)). The onset date of dementia or MCI was the middle of the interval between the last follow-up without the event and the first follow-up with the event. We grouped MCI patients with dementia cases (MCI/dementia) to account for slowly progressing dementia that may be diagnosed after the 7-year follow-up.

Other variables

Education level was defined as no school, primary school, high school, or graduated level. The Mini Mental State Examination (MMSE) (35) was used as an index of global cognitive performance. APOE genotyping was performed as previously described (36). APOE-ε4 carriers were defined as carrying at least one ε4 allele. Energy intake was estimated from the FFQ as previously described (37). Body mass index (BMI) was calculated as weight (kg)/height² (m). Diabetes was defined as treated diabetes, fasting glycemia >7 mmol/L, and additionally self-reported. History of stroke was established using standardized questions. Information was also obtained on alcohol consumption (no drinker/drinker), and smoking status (never, past, or current). Depressive symptomatology was evaluated with the Center for Epidemiological Studies-Depression (CES-D) scale (38), using the recommended French cut-off scores at 17 and 23 points for significant depression in older men and women, respectively (39).

Statistical analyses

Selection of brain volumes related to MCI/dementia

To select GM volumes the most relevant to MCI/dementia, we used Random Forest algorithm implemented in the 'randomForest' R package (40). The method is based on an ensemble of decision trees, from which the prediction of a categorical variable (CN versus MCI/dementia), is obtained as the average of the predicted values of all trees. This process, referred to as bagging, prevents the model from overfitting and generalizes well. At each node, Random Forest randomly selects a subset of variables to split. At each internal node, a best feature among a random subset of features is selected so as to maximize the reduction of label impurity. The process is recursively repeated until the tree has

either reached a predefined depth or the number of samples in a node falls below a threshold, or all the samples belong to the same class. First, we optimized the two main parameters to improve the learning of the algorithm: ntree, the number of trees in the ensemble, and mtry, the number of variables randomly selected at each node. Both parameters were simultaneously optimized by using a grid search. The following ranges were proceeded: ntree, from 100 to 1000, and mtry, from 5 to 40. Both parameters, ntree and mtry, were optimized for each tested fingerprint independently.

Second, we ran the Random Forest with optimized parameters (ntree = 700 and mtry = 20) and choose brain volumes variables according to the mean decrease of the Gini index. The mean Gini decrease is a concept of variable importance assessed by the Gini impurity criterion index. The Gini index is a measure of prediction power of variables in classification, based on the principle of impurity reduction. It is non-parametric and thus, does not rely on data belonging to a particular type of distribution.

Main analysis

We used linear regression to evaluate the association between glucometabolic indexes and GM volumes identified by Random Forest. The model was adjusted for age, sex, education level, intracranial volume, APOE-ε4 status, energy intake, tobacco, alcohol, depressive symptomatology, diabetes and stroke history. Because GL and energy intake are highly correlated, we applied the residuals methods (41,42). We checked for effect modification by cognitive status (i.e. CN vs MCI/dementia group) using interaction terms and stratified the analyses according to cognitive status.

Secondary analysis

To further explore asymmetrical association, we replicated the analyses on left and right hemisphere in CN and MCI/dementia groups.

All statistical analyses were performed using R version 3.6.1.

Results

Mean age of the participants was 71 and 51% were women (**Table 1**). During the 7 years following baseline, 158 participants were identified as MCI and 18 developed dementia. Compared to CN group, MCI/dementia group was older and were more likely to had type 2 diabetes, stroke history and depressive symptomatology.

Table 1. Characteristics of the study sample

Characteristics **Mean (SD) or n (%)**	**All sample**	**CN** **n = 321**	**MCI/dementia** **n = 176**	***P*** **value**
Age (years)	71.0 (3.9)	70.4 (3.8)	72.1 (4.0)	<.0001
Women	255 (51.3)	177 (55.1)	78 (44.3)	0.0268
Education level				0.8162
No school	123 (24.7)	77 (24.0)	46 (26.1)	
Primary school	134 (27.0)	90 (28.0)	44 (25.0)	
High school	92 (18.5)	57 (17.8)	35 (19.9)	
Graduated	148 (29.8)	97 (30.2)	51 (29.0)	
MMSE (IQR)	27.7 (1.8)	27.8 (1.6)	27.4 (1.9)	0.0045
APOE-ε4 carriers	99 (19.9)	58 (18.1)	41 (23.3)	0.2013
BMI (kg/m²)	25.0 (3.3)	25.1 (3.3)	24.8 (3.3)	0.4666
Alcohol use	419 (84.3)	269 (83.8)	150 (85.2)	0.5646
Tobacco use	226 (45.5)	146 (45.5)	80 (45.5)	1
Type 2 diabetes	52 (10.5)	25 (7.8)	27 (15.3)	0.0132
Stroke history	21 (4.2)	8 (2.5)	13 (7.4)	0.0186
Depressive symptomatology	52 (10.5)	22 (6.9)	30 (17.0)	0.0006
Energy intake (kcal/day)	1267 (432)	1244 (394)	1309 (492)	0.1084
Glycemic load (/day)	116 (39.2)	114 (35.9)	118 (44.5)	0.2746
Glycemic load residuals (/day)	0 (15.0)	0.5 (14.6)	-0.9 (15.6)	0.3066
Glycemia (mol/L)	5.07 (1.05)	4.98 (0.82)	5.23 (1.36)	0.011
Triglycerides (mol/L)	1.26 (0.61)	1.26 (0.63)	1.26 (0.58)	0.9665
TyG (mg²/dL²)	8.42 (0.48)	8.41 (0.47)	8.45 (0.50)	0.7059

Abbreviations: APOE-ε4, apolipoprotein E ε4 allele; BMI, body mass index; CN, cognitively normal; IQR, interquartile range; MCI, Mild Cognitive Impairment; MMSE, Mini Mental State Examination; SD, standard deviation; TyG, Triglycerides-Glucose index.

GM volumes of the medial temporal region are the most related to MCI/dementia

To select GM volumes the most relevant to MCI/dementia, we predicted MCI/dementia group in function of the 43 brain volumes with Random Forest algorithm. The mean decrease of the Gini index revealed that volumes of the hippocampus (12.3), the amygdala (10.0), the caudate nucleus (9.6), the temporal pole (9.4), the putamen (8.0), and the caudal anterior cingulate cortex (7.4) contributed the most to the prediction of MCI/dementia group (**Figure 1**).

These results allow us to define the hippocampus, the amygdala, the caudate nucleus, the temporal pole, the putamen and the caudal anterior cingulate cortex as the most important GM volumes related to MCI/dementia in our sample.

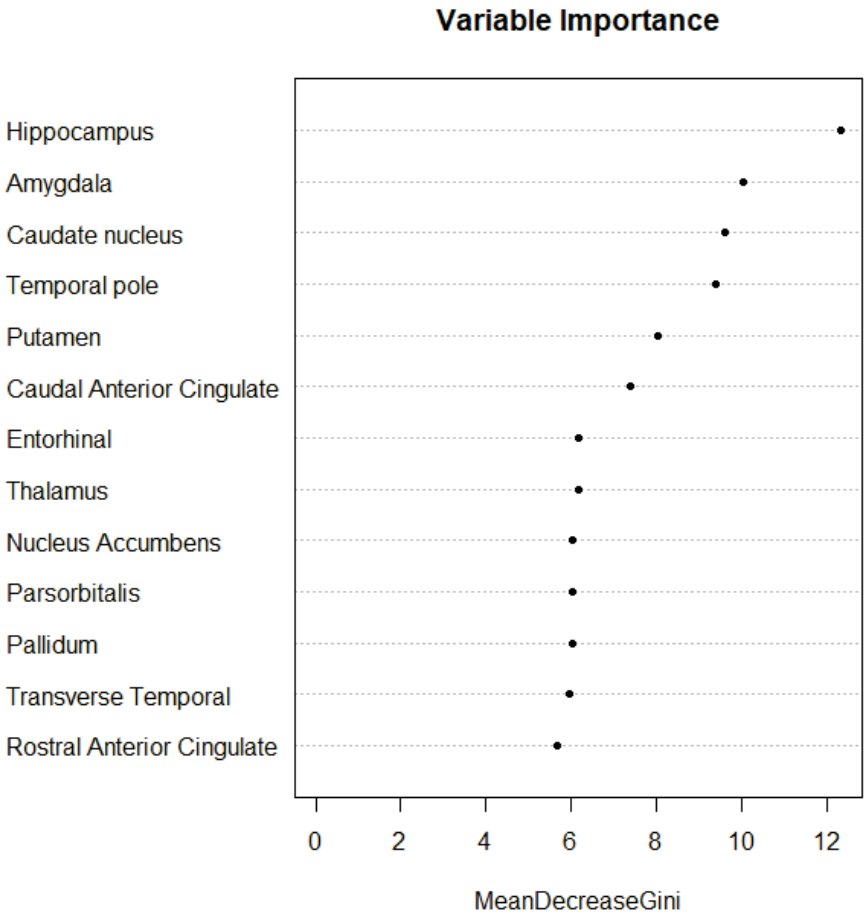


Figure 1. Grey matter (GM) volumes importance to predicted MCI/dementia. The figure illustrates regions which were the most relevant for MCI/dementia detection based on the mean decrease of the Gini index.

Glucometabolic changes are associated with reduced GM volumes in prodromal dementia

We asked whether glucometabolic changes were associated with Random Forest GM volumes in prodromal dementia. Interactions of TyG, glycemia, and triglycerides with cognitive status were significant regarding the hippocampal and amygdala volumes as represented in **Figure 2** for the TyG index. Thus, the analysis was stratified by cognitive status.

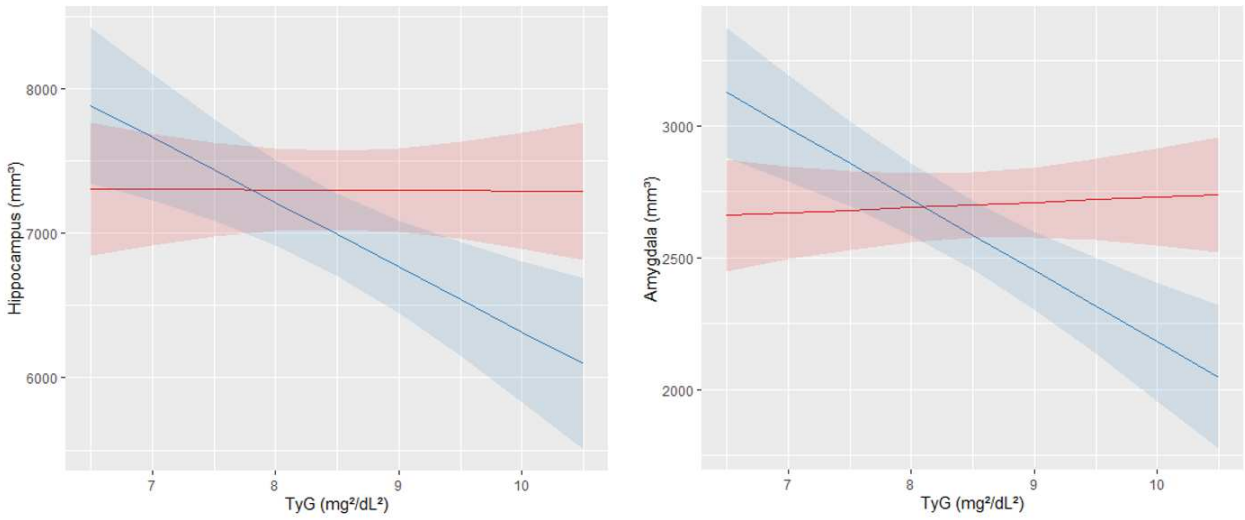


Figure 2. Predicted values of hippocampal volume (left) and amygdala volume (right) in function of TyG according to cognitive status. CN participants are in red and MCI/dementia are in blue.

In the CN group, a higher glycemia was associated with a reduced putamen volume but no others associations were detected (**Table 2**).

In the MCI/dementia group, we found that a higher GL was significantly associated with reduced amygdala volumes after adjustment for age, sex, education level, intracranial volume, APOE-ε4, energy intake, tobacco, alcohol, depressive symptomatology, diabetes, stroke history; but no association was found with the hippocampus, the temporal pole, the caudate nucleus, the putamen and the caudal anterior cingulate cortex (**Table 2**). One-unit increase in the TyG was associated with a 354 mm^3 reduction of the hippocampus, a 291 mm^3 reduction of the amygdala and a 520 mm^3 reduction of the

putamen. However, the TyG was not associated with the caudate nucleus, the temporal pole and the caudal anterior cingulate cortex. A higher glycemia was significantly associated with reduced temporal pole and caudal anterior cingulate cortex volumes, in addition with a trend toward significant regarding hippocampal volume. Finally, the analysis on the MCI/dementia group revealed that a one-unit increase in triglycerides concentration was associated with a 256 mm^3 reduction of the hippocampus, a 217 mm^3 reduction of the amygdala and a 393 mm^3 reduction of the putamen.

Glucometabolic changes are associated with reduced GM volumes in both left and right hemisphere

To explore asymmetrical association, we performed the same analyses on left and right hemisphere. In the CN group, we found that the association between glycemia and putamen volumes mostly came from the left hemisphere (**Supplementary Table 1**). We also found that high GL diet was significantly associated with lower right caudate nucleus volume.

In the MCI/dementia group, we noticed that the significant associations came from both left and right hemisphere volumes, in particular regarding the associations of TyG with the volumes of hippocampus, amygdala and putamen (**Supplementary Table 2**). However, stronger significant associations were found in the right hemisphere except, regarding the association between GL diet and amygdala, where only left amygdala volume was significant.

These results showed that glucometabolic changes were associated with a decrease in the brain volumes most related to MCI/dementia, namely the hippocampus, the amygdala and the putamen.

Table 2. Association between GL, TyG, glycemia, triglycerides and Random Forest brain GM volumes stratified on cognitive status.

Exposures	Hippocampus		Amygdala		Caudate nucleus		Temporal pole		Putamen		Caudal Anterior Cingulate	
	β (SE)	*P* value	β (SE)	*P* value	β (SE)	*P* value	β (SE)	*P* value	β (SE)	*P* value	β (SE)	*P* value
Cognitively normal in the follow-up (n = 321)												
GL	-7.63(29.9)	0.7988	-17.8(13.2)	0.1794	-58.5(33.9)	0.0856	12.5(29.3)	0.6698	-8.81(45.2)	0.8458	13.7(22.9)	0.55
TyG	-41.4(93.1)	0.6567	31.1(41.3)	0.4517	-9.0(106)	0.9321	91.5(91.1)	0.3159	-142(141)	0.3119	-40.7(71.3)	0.5689
Glycemia	-32.6(63.2)	0.6061	-12.2(28.0)	0.6633	-44.1(71.9)	0.54	-31.0(61.8)	0.6162	-195(95.1)	**0.0414**	-4.70(48.4)	0.9222
Triglycerides	-20.4(67.0)	0.761	24.1(29.7)	0.418	15.6(76.3)	0.8381	118(65.3)	0.0707	2.80(102)	0.9783	-53.4(51.2)	0.2979
MCI/dementia in the follow-up (n = 176)												
GL	-54.0(44.1)	0.2222	-46.4(22.2)	**0.0381**	-85.6(55.2)	0.123	-53.3(43.4)	0.2205	-39.1(63.1)	0.5366	-22.5(28.8)	0.4356
TyG	-354(146)	**0.0168**	-291(72.0)	**0.0001**	-130(187)	0.4895	-208(146)	0.156	-520(209)	**0.0137**	-163(96.2)	0.0921
Glycemia	-129(69.3)	0.0637	-56.9(35.3)	0.1088	-105(87.7)	0.2316	-154(67.9)	**0.0245**	-106(99.6)	0.2887	-105(44.9)	**0.0203**
Triglycerides	-256(116.5)	**0.0297**	-217(57.5)	**0.0002**	-62.5(149)	0.6747	-59.2(116)	0.6116	-393(166)	**0.019**	-118(76.5)	0.1257

Linear model adjusted for age, sex, education, intracranial volume, APOE-ε4, energy intake, tobacco, alcohol, depressive symptomatology, diabetes, stroke history.

Abbreviations: GL, glycemic load; MCI, Mild Cognitive Impairment; SE, standard error; TyG, Triglycerides-Glucose index; GM, Grey Matter.

Discussion

We reported evidence that structural GM volumes related to prodromal dementia (MCI/dementia) are associated with glucometabolic changes. In our sample, volumes of the hippocampus, the amygdala, the caudate nucleus, the temporal pole, the putamen, and the caudal anterior cingulate cortex were the most GM volumes related to MCI/dementia diagnosed within 7 years after baseline. We showed that IR measured by TyG index was associated with reduced hippocampal, amygdala and putamen volumes. Furthermore, higher GL diet was associated with reduced amygdala volume.

We identified hippocampus, amygdala, caudate nucleus, temporal pole, the putamen, and the caudal anterior cingulate cortex as the volumes the most related to MCI/dementia. Specifically, hippocampus, amygdala and temporal pole are part of the medial temporal lobe area which is the first region altered in AD. As expected, in our sample, hippocampal and amygdala volumes were related to MCI/dementia within 7 years after baseline which is consistent with others studies (11,43). However, we are not aware of any study reporting association between temporal pole volume and MCI or dementia. Near the medial temporal region, we found the putamen and caudate nucleus volumes related to MCI/dementia. Reduced putamen volume has already been described in AD patients compared to subjects with memory complaints (44) and reduced caudate nucleus volume has been associated with higher risk of AD (45). Still, data are scare on caudate nucleus, temporal pole, putamen and caudal anterior cingulate cortex volumes.

Previous studies evaluating the relationships between glucometabolic changes and GM volumes were mainly performed in cognitively healthy participants without dementia, cognitive impairment or diabetes and make difficult to compare with our study. For example, IR has been associated with lower hippocampal volume in 50 cognitively normal women (14) although the Framingham Offspring study did not report significant association (7). However, in AD patients, higher insulin levels after intravenous glucose tolerance test was associated with lower hippocampal volume and greater

atrophy of some GM regions of the putamen (8). IR was also associated with lower hippocampal volume as well as a significant reduced volume in the medial temporal lobe, specifically the amygdala, the putamen, the temporal pole and the caudate nucleus (15). Overall, these studies are consistent with our results regarding the significant association between TyG and GM volumes in the MCI/dementia group, although we did not report significant association regarding temporal pole and caudate nucleus. Then, we found that higher fasting glycemia was associated with lower temporal pole and caudal anterior cingulate cortex volumes in the MCI/dementia group. However, we did not report significant association with hippocampus or amygdala. Yet, others studies found that high fasting glycemia was associated with reduced hippocampal and amygdala volumes (9,12,13). Finally, we found that GL diet was associated with lower volume of the amygdala in the MCI/dementia group and the right caudate nucleus in the CN group, but not hippocampus. However, a cross-sectional study showed that one or more servings of fruit juice per day were associated with lower hippocampal volume (46,47). GL diet consider all carbohydrate-based foods, not exclusively free sugars or added sugars in beverages which may explain disparity compared to this study. Lower volume in the caudate nucleus was also found in children who usually eat bread (higher GL) at breakfast compared those who eat rice (lower GL) (48). Together, these studies and ours suggests that both GL diet and IR altered specific brain regions.

We did not find common association to GL diet and TyG index regarding hippocampus and putamen suggesting that these two indexes do not measure the same event. Indeed, the GL estimates the average postprandial glycemic and insulin response whereas the TyG is designed to assess IR. However, an individual exposed to a high glycemic and insulin response does not necessarily develop IR, which may explain that the CG and TyG are not correlated.

We found specifically that IR measured by TyG index was associated with reduced hippocampus, amygdala and putamen in MCI/dementia group. These regions are composed of high density of insulin

receptors and may be prone to greater IR than other brain regions (2,49). In normal condition, insulin modulates glucose utilization in selective circuits of the brain but in condition of excessive hyperinsulinemia, subjects showed disrupted functional connectivity of the Default-Mode-Network (DMN) between the medial prefrontal cortex region and the parahippocampus and hippocampus (50). This study suggests that hyperinsulinemia contributes to impair synaptic connectivity. Besides, IR impairs glycolytic activity (51) and epidemiological studies demonstrated that IR is associated with brain glucose hypometabolism (52,53). Brain glucose hypometabolism could be a marker of synaptic or neuronal injury. Indeed, insulin contributes to synaptogenesis, synaptic remodeling (2) and is involved in the regulation of neuronal survival (54). A state of IR may prevent insulin from exerting its neuroprotective and neuromodulator effects in the brain. Thus, by altering brain network and glucose metabolism, IR could contribute to neurodegeneration and decrease brain regions volumes with high density of insulin receptors.

The main strengths of the present study include the 1) large population-based sample for an MRI study, 2) data-driven Random Forest selection of the brain volumes, and 3) adjustment for many potential confounders, including age, sex, education, intracranial volume, APOE-ε4 status, energy intake, tobacco, alcohol, depressive symptomatology, diabetes and stroke history. Among potential limitations, the cross-sectional design of our study hampers the possibility to infer about causality between glucometabolic changes and brain volumes alterations. Although our data may indicate a role for glucometabolic changes in GM alteration related to the development of AD, the possibility of "reverse causation" must be considered. Amyloid-β aggregation has been shown to impair insulin signaling (55). Besides, regions regulating insulin and food intake such as the hypothalamus can be altered in AD pathology (56). These alterations may result in systemic insulin dysregulation. Thus, glucometabolic changes may be the result of AD on GM volumes alterations. Finally, separating dementia and MCI would have been preferable to differentiate GM alterations due to AD from alterations due to MCI. However, we lacked the statistical power to do so. In addition, among the MCI

cases, some will develop dementia later, but we did not have the information to distinguish between them.

Our findings suggest that targeting glucometabolic control early in life to prevent brain alteration could contribute to slow down and prevent the development of cognitive impairment and dementia.

References

1. Seneff S, Wainwright G, Mascitelli L. Nutrition and Alzheimer's disease: The detrimental role of a high carbohydrate diet. European Journal of Internal Medicine 2011;22:134–40.

2. Cholerton B, Baker LD, Craft S. Insulin, cognition, and dementia. Eur J Pharmacol 2013;719:170–9.

3. Neergaard JS, Dragsbæk K, Christiansen C, Nielsen HB, Brix S, Karsdal MA, Henriksen K. Metabolic Syndrome, Insulin Resistance, and Cognitive Dysfunction: Does Your Metabolic Profile Affect Your Brain? Diabetes 2017;66:1957–63.

4. Seetharaman S, Andel R, McEvoy C, Dahl Aslan AK, Finkel D, Pedersen NL. Blood Glucose, Diet-Based Glycemic Load and Cognitive Aging Among Dementia-Free Older Adults. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2015;70:471–9.

5. Greenwood DC, Threapleton DE, Evans CEL, Cleghorn CL, Nykjaer C, Woodhead C, Burley VJ. Glycemic index, glycemic load, carbohydrates, and type 2 diabetes: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. Diabetes Care 2013;36:4166–71.

6. Gentreau M, Chuy V, Féart C, Samieri C, Ritchie K, Raymond M, Berticat C, Artero S. Refined carbohydrate-rich diet is associated with long-term risk of dementia and Alzheimer's disease in apolipoprotein E ε4 allele carriers. Alzheimers Dement 2020;16:1043–53.

7. Tan ZS, Beiser AS, Fox CS, Au R, Himali JJ, Debette S, Decarli C, Vasan RS, Wolf PA, Seshadri S. Association of metabolic dysregulation with volumetric brain magnetic resonance imaging and cognitive markers of subclinical brain aging in middle-aged adults: the Framingham Offspring Study. Diabetes Care 2011;34:1766–70.

8. Burns JM, Honea RA, Vidoni ED, Hutfles LJ, Brooks WM, Swerdlow RH. Insulin is differentially related to cognitive decline and atrophy in Alzheimer's disease and aging. Biochim Biophys Acta 2012;1822:333–9.

9. Convit A, Wolf OT, Tarshish C, de Leon MJ. Reduced glucose tolerance is associated with poor memory performance and hippocampal atrophy among normal elderly. Proc Natl Acad Sci U S A 2003;100:2019–22.

10. Brouwer-Brolsma EM, van der Zwaluw NL, van Wijngaarden JP, Dhonukshe-Rutten RA, in ’t Veld PH, Feskens EJ, Smeets PA, Kessels RP, van de Rest O, de Groot LC. Higher Serum 25-Hydroxyvitamin D and Lower Plasma Glucose Are Associated with Larger Gray Matter Volume but Not with White Matter or Total Brain Volume in Dutch Community-Dwelling Older Adults. J Nutr 2015;145:1817–23.

11. Lombardi G, Crescioli G, Cavedo E, Lucenteforte E, Casazza G, Bellatorre A-G, Lista C, Costantino G, Frisoni G, Virgili G, et al. Structural magnetic resonance imaging for the early diagnosis of dementia due to Alzheimer’s disease in people with mild cognitive impairment. Cochrane Database Syst Rev 2020;3:CD009628.

12. Cherbuin N, Sachdev P, Anstey KJ. Higher normal fasting plasma glucose is associated with hippocampal atrophy: The PATH Study. Neurology 2012;79:1019–26.

13. Kerti L, Witte AV, Winkler A, Grittner U, Rujescu D, Flöel A. Higher glucose levels associated with lower memory and reduced hippocampal microstructure. Neurology 2013;81:1746–52.

14. Rasgon NL, Kenna HA, Wroolie TE, Kelley R, Silverman D, Brooks J, Williams KE, Powers BN, Reiss A. Insulin resistance and hippocampal volume in women at risk for Alzheimer’s disease. Neurobiol Aging 2011;32:1942–8.

15. Willette AA, Xu G, Johnson SC, Birdsill AC, Jonaitis EM, Sager MA, Hermann BP, Rue AL, Asthana S, Bendlin BB. Insulin Resistance, Brain Atrophy, and Cognitive Performance in Late Middle–Aged Adults. Diabetes Care American Diabetes Association; 2013;36:443–9.

16. 3C Study Group. Vascular factors and risk of dementia: design of the Three-City Study and baseline characteristics of the study population. Neuroepidemiology 2003;22:316–25.

17. Calati R, Maller JJ, Meslin C, Lopez-Castroman J, Ritchie K, Courtet P, Artero S. Repatriation is associated with isthmus cingulate cortex reduction in community-dwelling elderly. The World Journal of Biological Psychiatry Taylor & Francis; 2018;19:421–30.

18. Desikan RS, Ségonne F, Fischl B, Quinn BT, Dickerson BC, Blacker D, Buckner RL, Dale AM, Maguire RP, Hyman BT, et al. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. Neuroimage 2006;31:968–80.

19. Malone IB, Leung KK, Clegg S, Barnes J, Whitwell JL, Ashburner J, Fox NC, Ridgway GR. Accurate automatic estimation of total intracranial volume: A nuisance variable with less nuisance. NeuroImage 2015;104:366–72.

20. Sargolzaei S, Sargolzaei A, Cabrerizo M, Chen G, Goryawala M, Noei S, Zhou Q, Duara R, Barker W, Adjouadi M. A practical guideline for intracranial volume estimation in patients with Alzheimer’s disease. BMC Bioinformatics 2015;16:S8.

21. Sargolzaei S, Sargolzaei A, Cabrerizo M, Chen G, Goryawala M, Pinzon-Ardila A, Gonzalez-Arias SM, Adjouadi M. Estimating Intracranial Volume in Brain Research: An Evaluation of Methods. Neuroinform 2015;13:427–41.

22. Monro JA, Shaw M. Glycemic impact, glycemic glucose equivalents, glycemic index, and glycemic load: definitions, distinctions, and implications. Am J Clin Nutr 2008;87:237S-243S.

23. Wagner M, Dartigues J-F, Samieri C, Proust-Lima C. Modeling Risk-Factor Trajectories When Measurement Tools Change Sequentially During Follow-up in Cohort Studies: Application to Dietary Habits in Prodromal Dementia. Am J Epidemiol 2018;187:845–54.

24. Simental-Mendía LE, Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F. The product of fasting glucose and triglycerides as surrogate for identifying insulin resistance in apparently healthy subjects. Metab Syndr Relat Disord 2008;6:299–304.

25. Fritz J, Bjørge T, Nagel G, Manjer J, Engeland A, Häggström C, Concin H, Teleka S, Tretli S, Gylling B, et al. The triglyceride-glucose index as a measure of insulin resistance and risk of obesity-related cancers. Int J Epidemiol 2020;49:193–204.

26. Guerrero-Romero F, Simental-Mendía LE, González-Ortiz M, Martínez-Abundis E, Ramos-Zavala MG, Hernández-González SO, Jacques-Camarena O, Rodríguez-Morán M. The product of triglycerides and glucose, a simple measure of insulin sensitivity. Comparison with the euglycemic-hyperinsulinemic clamp. J Clin Endocrinol Metab 2010;95:3347–51.

27. Amieva H, Le Goff M, Millet X, Orgogozo JM, Pérès K, Barberger-Gateau P, Jacqmin-Gadda H, Dartigues JF. Prodromal Alzheimer's disease: successive emergence of the clinical symptoms. Ann Neurol 2008;64:492–8.

28. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, Text Revision (DSM-IV-TR). American Psychiatric Association; 2000. 915 p.

29. Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, Jelic V, Fratiglioni L, Wahlund L-O, Nordberg A, Bäckman L, Albert M, Almkvist O, et al. Mild cognitive impairment--beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. J Intern Med 2004;256:240–6.

30. Artero S, Petersen R, Touchon J, Ritchie K. Revised criteria for mild cognitive impairment: validation within a longitudinal population study. Dement Geriatr Cogn Disord 2006;22:465–70.

31. Mortamais M, Reynes C, Brickman AM, Provenzano FA, Muraskin J, Portet F, Berr C, Touchon J, Bonafé A, le Bars E, et al. Spatial distribution of cerebral white matter lesions predicts progression to mild cognitive impairment and dementia. PLoS ONE 2013;8:e56972.

32. Arthur L. Benton. Manuel du test de rétention visuelle. Applications cliniques et expérimentales. Centre de Psychologie Appliquée. Paris; 1965. 80 p.

33. Isaacs B, Kennie AT. The Set test as an aid to the detection of dementia in old people. Br J Psychiatry 1973;123:467–70.

34. Dubois B. L'épreuve des cinq mots. Neurol Psychiatrie Gériatr 2001;1:40–2.

35. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. “Mini-mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res 1975;12:189–98.

36. Dufouil C, Richard F, Fiévet N, Dartigues JF, Ritchie K, Tzourio C, Amouyel P, Alpérovitch A. APOE genotype, cholesterol level, lipid-lowering treatment, and dementia: the Three-City Study. Neurology 2005;64:1531–8.

37. Gentreau M, Chuy V, Féart C, Samieri C, Ritchie K, Raymond M, Berticat C, Artero S. Refined carbohydrate-rich diet is associated with long-term risk of dementia and Alzheimer’s disease in apolipoprotein E ε4 allele carriers. Alzheimers Dement 2020;

38. Radloff LS. The CES-D Scale: A Self-Report Depression Scale for Research in the General Population. Applied Psychological Measurement 1977;1:385–401.

39. Fuhrer R, Rouillon F. La version française de l’échelle CES-D (Center for Epidemiologic Studies-Depression Scale). Description et traduction de l’échelle d’autoévaluation. European Psychiatry 1989;4:163–6.

40. Breiman L. Random Forests. Machine Learning 2001;45:5–32.

41. Salmerón J, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Wing AL, Willett WC. Dietary fiber, glycemic load, and risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. JAMA 1997;277:472–7.

42. Willett WC, Howe GR, Kushi LH. Adjustment for total energy intake in epidemiologic studies. Am J Clin Nutr 1997;65:1220S-1228S.

43. den Heijer T, Geerlings MI, Hoebeek FE, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MMB. Use of hippocampal and amygdalar volumes on magnetic resonance imaging to predict dementia in cognitively intact elderly people. Arch Gen Psychiatry 2006;63:57–62.

44. de Jong LW, van der Hiele K, Veer IM, Houwing JJ, Westendorp RGJ, Bollen ELEM, de Bruin PW, Middelkoop H a. M, van Buchem MA, van der Grond J. Strongly reduced volumes of putamen and thalamus in Alzheimer’s disease: an MRI study. Brain 2008;131:3277–85.

45. Barber R, McKeith I, Ballard C, O’Brien J. Volumetric MRI study of the caudate nucleus in patients with dementia with Lewy bodies, Alzheimer’s disease, and vascular dementia. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry BMJ Publishing Group Ltd; 2002;72:406–7.

46. Pase MP, Himali JJ, Jacques PF, DeCarli C, Satizabal CL, Aparicio H, Vasan RS, Beiser AS, Seshadri S. Sugary beverage intake and preclinical Alzheimer’s disease in the community. Alzheimers Dement 2017;13:955–64.

47. Croll PH, Voortman T, Ikram MA, Franco OH, Schoufour JD, Bos D, Vernooij MW. Better diet quality relates to larger brain tissue volumes: The Rotterdam Study. Neurology 2018;90:e2166–73.

48. Taki Y, Hashizume H, Sassa Y, Takeuchi H, Asano M, Asano K, Kawashima R. Breakfast Staple Types Affect Brain Gray Matter Volume and Cognitive Function in Healthy Children. PLOS ONE Public Library of Science; 2010;5:e15213.

49. Arnold SE, Arvanitakis Z, Macauley-Rambach SL, Koenig AM, Wang H-Y, Ahima RS, Craft S, Gandy S, Buettner C, Stoeckel LE, et al. Brain insulin resistance in type 2 diabetes and Alzheimer disease: concepts and conundrums. Nat Rev Neurol 2018;14:168–81.

50. Kenna H, Hoeft F, Kelley R, Wroolie T, DeMuth B, Reiss A, Rasgon N. Fasting plasma insulin and the default mode network in women at risk for Alzheimer's disease. Neurobiol Aging 2013;34:641–9.

51. Chow H-M, Shi M, Cheng A, Gao Y, Chen G, Song X, So RWL, Zhang J, Herrup K. Age-related hyperinsulinemia leads to insulin resistance in neurons and cell-cycle-induced senescence. Nat Neurosci 2019;22:1806–19.

52. Willette AA, Bendlin BB, Starks EJ, Birdsill AC, Johnson SC, Christian BT, Okonkwo OC, La Rue A, Hermann BP, Koscik RL, et al. Association of insulin resistance with cerebral glucose uptake in late middle-aged adults at risk for Alzheimer's disease. JAMA Neurol 2015;72:1013–20.

53. Baker LD, Cross DJ, Minoshima S, Belongia D, Watson GS, Craft S. Insulin resistance and Alzheimer-like reductions in regional cerebral glucose metabolism for cognitively normal adults with prediabetes or early type 2 diabetes. Arch Neurol 2011;68:51–7.

54. Butterfield DA, Di Domenico F, Barone E. Elevated Risk of Type 2 Diabetes for Development of Alzheimer Disease: a Key Role for Oxidative Stress in Brain. Biochim Biophys Acta 2014;1842:1693–706.

55. Zhao W-Q, Townsend M. Insulin resistance and amyloidogenesis as common molecular foundation for type 2 diabetes and Alzheimer's disease. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease 2009;1792:482–96.

56. Callen DJ, Black SE, Gao F, Caldwell CB, Szalai JP. Beyond the hippocampus: MRI volumetry confirms widespread limbic atrophy in AD. Neurology 2001;57:1669–74.

Acknowledgements

The 3C Study is carried out under a partnership agreement between Inserm, the Victor Segalen–Bordeaux II University, and Sanofi-Synthélabo. The Fondation pour la Recherche Médicale funded the preparation and first phase of the study. The 3C Study is also supported by the Caisse Nationale Maladie des Travailleurs Salariés, Direction Générale de la Santé, MGEN, the Institut de la Longévité, Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, the Regional Governments of Aquitaine, Bourgogne and Languedoc-Roussillon, Fondation de France, and the Ministry of Research-Inserm Programme 'Cohorts and collection of biological material'.

This study was also supported by Union France Alzheimer.

None of the funding organizations or sponsors played a role in the study design and conduct; in the data collection, management, analysis, or interpretation; or in the preparation, review, or approval of the manuscript.

This is contribution ISEM 2021—XXX of the Institute of Evolutionary Science of Montpellier.

Conflicts of interest

The authors have no conflicts of interest to report.

Supplementary Files

Supplementary Table 1. Association between GL, TyG, glycemia, triglycerides and Random Forest GM volumes divided by left and right hemisphere in **cognitively normal** group (n = 321).

Exposures	**Hippocampus**		**Amygdala**		**Caudate nucleus**		**Temporal pole**		**Putamen**		**Caudal Anterior Cingulate**	
	β (SE)	P value	β (SE)	P value	β (SE)	P value	β (SE)	P value	β (SE)	P value	β (SE)	P value
Left Hemisphere												
GL	-6.2(16.8)	0.7118	-3.49(7.51)	0.642	-17.9(17.0)	0.2934	-5.09(18.4)	0.7823	3.08(25.1)	0.9025	5.03(14.6)	0.7312
TyG	8.6(52.2)	0.8688	21.6(23.3)	0.3558	10.1(53.2)	0.8499	49.2(57.2)	0.3908	-69.1(78.0)	0.3761	23.7(45.5)	0.6038
Glycemia	-18.2(35.4)	0.6072	-10.1(15.8)	0.5232	-9.20(36.0)	0.7991	-1.80(38.8)	0.9623	-108(52.6)	**0.0414**	0.70(30.9)	0.9824
Triglycerides	6.1(37.5)	0.8718	21.2(16.8)	0.2079	15.4(38.2)	0.6873	66.7(41)	0.1047	1.80(56.1)	0.9745	6.40(32.7)	0.845
Right Hemisphere												
GL	-1.43(15.5)	0.9266	-14.3(7.68)	0.0634	-40.6(18.0)	**0.0248**	17.6(17.4)	0.3122	-11.9(23.4)	0.6114	8.68(15.9)	0.5852
TyG	-50.0(48.3)	0.301	9.50(24.0)	0.6928	-19.1(56.5)	0.7351	42.3(54.2)	0.435	-73.3(72.6)	0.3137	-64.3(49.4)	0.1935
Glycemia	-10.6(32.8)	0.7473	-1.40(16.3)	0.934	-35.4(38.2)	0.3558	-30.0(36.7)	0.4148	-82.3(49.1)	0.0949	-5.4(33.6)	0.8724
Triglycerides	-28.9(34.7)	0.4057	2.40(17.3)	0.8896	0.50(40.6)	0.9904	51.8(38.9)	0.1833	-1.50(52.3)	0.9766	-59.8(35.4)	0.0924

Linear model adjusted for age, sex, education level, intracranial volume, APOE-ε4, energy intake, tobacco, alcohol, depressive symptomatology, diabetes, stroke history.

Abbreviations: GL, glycemic load; SE, standard error; TyG, Triglycerides-Glucose index; GM, Grey Matter.

Supplementary Table 2. Association between GL, TyG, glycemia, triglycerides and Random Forest GM volumes divided by left and right hemisphere in **MCI/dementia** group (n = 176).

Exposures	**Hippocampus**		**Amygdala**		**Caudate nucleus**		**Temporal pole**		**Putamen**		**Caudal Anterior Cingulate**	
	β (SE)	P value	β (SE)	P value	β (SE)	P value	β (SE)	P value	β (SE)	P value	β (SE)	P value
Left Hemisphere												
GL	-25.7(25.49)	0.3149	-23.4(11.5)	**0.0428**	-39.7(27.6)	0.1524	-43.5(25.1)	0.0856	-6.60(31.8)	0.8359	-9.89(20.3)	0.627
TyG	-166.4(85.1)	**0.0522**	-138.5(37.5)	**0.0004**	-89.1(93.3)	0.3409	-78.5(85.2)	0.3583	-254(105)	**0.0171**	-58.2(68.3)	0.3954
Glycemia	-69.4(40.1)	0.0856	-29.1(18.3)	0.1131	-59.9(43.7)	0.1723	-67.1(39.8)	0.0938	-54.7(50.2)	0.2774	-54.8(31.9)	0.0876
Triglycerides	-115.9(67.7)	0.0891	-99.2(30.1)	**0.0012**	-38.7(74.2)	0.6027	-27.0(67.8)	0.6905	-185(83.8)	**0.0285**	-46.8(54.2)	0.3892
Right Hemisphere												
GL	-28.3(21.3)	0.1854	-22.9(12.4)	0.0674	-45.9(29.0)	0.1155	-9.83(25.1)	0.6956	-32.5(34.5)	0.3489	-12.6(19.4)	0.5165
TyG	-187(70.4)	**0.0086**	-152.1(40.5)	**0.0002**	-40.5(98.4)	0.6814	-129(83.9)	0.1254	-266(115)	**0.0217**	-105(64.7)	0.1076
Glycemia	-60.0(33.5)	0.0753	-27.8(19.8)	0.1618	-45.3(46.2)	0.3275	-87(39.1)	**0.0276**	-51.3(54.7)	0.3495	-50.3(30.4)	0.1003
Triglycerides	-139.7(56.1)	**0.0137**	-118.2(32.2)	**0.0003**	-23.8(78.2)	0.7611	-32.2(67)	0.6322	-208(91.1)	**0.0239**	-70.9(51.5)	0.1706

Linear model adjusted for age, sex, education level, intracranial volume, APOE-ε4, energy intake, tobacco, alcohol, depressive symptomatology, diabetes, stroke history.

Abbreviations: GL, glycemic load; SE, standard error; TyG, Triglycerides-Glucose index, GM, Grey matter.

2.2.3. Discussion

Cette étude transversale suggère une association entre une alimentation riche en glucides raffinés et l'altération structurale de l'amygdale au cours de la phase prodromique de la démence.

À notre connaissance, aucune étude n'a évalué l'influence d'une alimentation riche en glucides raffinés sur les volumes cérébraux chez les personnes âgées. La plupart des études se sont principalement intéressées aux volumes cérébraux en lien avec l'alimentation globale. Par exemple, une meilleure adhérence au MeDi est associée à un volume global de substance grise (283,284) et une épaisseur corticale (283,285) plus élevés. Néanmoins, quelques études d'interventions ont évalué l'effet d'une consommation de glucides raffinés sur les connectivités cérébrales. Une activité liée au stress a été enregistrée chez 19 sujets après la consommation de boissons sucrées au saccharose ou à l'aspartame, 3 fois par jour pendant deux semaines. La consommation de boissons sucrées au saccharose induisait une activation plus importante dans l'hippocampe par rapport à la consommation de boissons sucrées à l'aspartame (286). Ainsi, contrairement à l'aspartame, le saccharose contribue à l'activité des réseaux neuronaux liés au stress. Une autre étude a mis en évidence qu'un régime cétogène d'une semaine stabilisait les réseaux neuronaux du mode par défaut et améliorait l'activité cérébrale suggérant qu'un régime pauvre en glucides est bénéfique pour le fonctionnement cérébral (287).

Par ailleurs, il conviendrait de pouvoir réaliser nos analyses de manière longitudinale pour étudier en parallèle, les changements alimentaires au cours du temps et les mesures d'atrophie des différentes structures cérébrales. Des nouvelles études longitudinales incluant plusieurs points d'imagerie au cours du suivi devraient être menées pour évaluer l'évolution des structures cérébrales liée à l'excès de glucides raffinés.

PARTIE 4 :

DISCUSSION GÉNÉRALE ET PERSPECTIVES

1. Synthèse et discussion

D'un point de vue évolutif, les changements alimentaires qui se sont produits depuis la Révolution Industrielle à la fin du XIXème siècle, mais surtout depuis la 2ème partie du XXème siècle, sont des changements trop rapides à l'échelle de l'évolution humaine pour que l'Homme ait pu s'y adapter (20). Ces changements ont généré une discordance entre le nouvel environnement et le génome humain inadapté à ce dernier, ce qui a pu en partie engendrer l'émergence de maladies chroniques dont fait partie la MA. Cette inadaptation au nouvel environnement est notamment caractérisée par une dérégulation du système lié à l'insuline principalement du fait de la consommation excessive de glucides raffinés (154,288).

1.1. Synthèse des principaux résultats

Ces travaux de thèse mettent en évidence qu'une alimentation riche en glucides raffinés, en particulier au goûter, est associée à un risque de démence, de MA et un déclin des fonctions cognitives globales et de la mémoire chez les sujets porteurs d'APOE4. Par ailleurs, les analyses transversales révèlent qu'une alimentation riche en glucides raffinés est associée à une diminution du rapport $A\beta_{42}/A\beta_{40}$, lui-même associé à un risque de démence élevé (73). De plus, au cours de la phase prodromique de la démence, une alimentation riche en glucides raffinés est associée à une diminution du volume de l'amygdale et l'insulinorésistance, mesurée par l'indice TyG, est associée à une diminution du volume de l'hippocampe, de l'amygdale et du putamen. L'ensemble de ces résultats suggèrent l'implication d'une alimentation riche en glucides raffinés dans le développement de la pathologie de la MA.

1.2. Interprétation et discussion des résultats

Ces résultats nous permettent d'émettre plusieurs hypothèses concernant les raisons de l'implication d'une alimentation riche en glucides raffinés dans le développement de la pathologie de la MA.

D'abord, comme il est décrit dans l'État des connaissances, une alimentation riche en glucides raffinés peut entraîner une dérégulation du système de l'insuline qui contribue au développement de la MA. Cette hypothèse est supportée par les deux premières études. Nous mettons en évidence l'impact d'un goûter riche en glucides raffinés sur le risque de MA et de déclin cognitif. Dans cet échantillon, le goûter était le repas qui contenait le plus de glucides raffinés et 47% des sujets prenaient

un goûter tous les jours. Par ailleurs, on sait que les porteurs d'APOE4 (principal facteur de risque génétique de la MA) ont tendance à avoir un hypométabolisme cérébral plus prononcé que les non-porteurs d'APOE4 (108) ; c'est-à-dire que le glucose est moins absorbé par les cellules cérébrales. Outre l'insulinorésistance périphérique, il est probable que ces sujets développent une insulino-résistance au niveau cérébral : soit au niveau de la BHE, soit au niveau neuronal (289). Cette insulinorésistance empêche l'absorption du glucose en diminuant la translocation des transporteurs GLUT4 à la surface des cellules. De plus, la protéine ApoE4 interagit avec le récepteur de l'insuline entraînant un découplage de la voie de signalisation de l'insuline (113). De ce fait, la consommation d'un goûter riche en glucides raffinés chez les porteurs d'APOE4 renforce la dérégulation du système de l'insuline et pourrait expliquer les résultats que nous observons. Il est aussi possible que les individus insulinorésistants soient plus demandeurs en sources de glucose rapidement disponible.

Ensuite, nous montrons qu'une consommation riche en glucides raffinés au déjeuner est associée à une diminution du rapport $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ indépendamment du statut APOE4 ce qui suggère un autre mécanisme d'action. Ces résultats pourraient être en partie expliqués par les liens existants entre l'inflammation et les peptides Aβ. En effet, la CG est corrélée à l'inflammation systémique mesurée par la CRP (194). Or, on sait que l'inflammation systémique de bas-grade peut être un facteur initiateur du processus pathologique de la MA. Notamment, chez des modèles de souris MA, l'inhibition de la cytokine pro-inflammatoire TNF-α à un stade précoce de la MA réduit l'accumulation de la protéine APP, précurseur des peptides Aβ (290), et modifie l'expression de nombreux gènes immuno-modulateurs après l'exposition à un régime riche en graisse et en glucides (291). Indépendamment de l'insulinorésistance, une alimentation riche en glucides raffinés pourrait donc participer à l'initiation de la cascade inflammatoire de la MA.

Enfin, nous montrons qu'une consommation riche en glucides raffinés est associée à une diminution du volume de l'amygdale au cours de la phase prodromique de la démence. L'amygdale est une structure cérébrale impliquée notamment dans l'intégration des émotions, l'apprentissage émotionnelle et la mémoire. Elle envoie et reçoit des signaux de l'hypothalamus, le thalamus et le tronc cérébral. Elle reçoit des signaux de l'hippocampe et envoie des signaux dans le striatum, dont font partie le noyau caudé et le putamen. Elle est impliquée dans la régulation du stress de l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien. Chez les rats sous régime riche en glucides raffinés, la mémoire conditionnée par la peur, dépendante de l'amygdale, est altérée (212). Chez l'Homme, des études ont montré qu'une consommation élevée de glucides raffinés augmente le niveau de cortisol suite à un stimulus stressant (170) et une dérégulation de la sécrétion circadienne de cortisol est associée à de moins bonnes performance cognitives, en particulier dans le domaine des fonctions exécutives (292). Or, un niveau de cortisol élevé a été associé à une diminution du volume de l'amygdale chez les personnes âgées (293). La consommation de glucides raffinés pourrait donc

engendrer une dérégulation de la sécrétion de cortisol qui se traduirait par une diminution du volume de l'amygdale. Par ailleurs, nous ne trouvons pas d'association entre la CG et les autres volumes cérébraux (hippocampe, putamen) qui sont pourtant associés au TyG, ce qui suggère que ces deux indices ne mesurent pas la même chose. En effet, la CG estime la réponse glycémique et insulinique post-prandiale moyenne des individus alors que le TyG est conçu pour évaluer l'insulinorésistance des individus. Cependant, un individu exposé à une réponse glycémique et insulinique élevée ne développe pas obligatoirement de l'insulinorésistance, ce qui peut expliquer le fait que la CG et le TyG ne sont pas corrélés.

Au vu de ces résultats, nous constatons peu d'effet de la CG totale journalière. Il existe potentiellement plusieurs explications à cela.

Premièrement, le traditionnel modèle de la prise alimentaire divisé en trois repas principaux semblent être très conservé dans la population française et en particulier chez les personnes âgées, contrairement aux populations américaines ou allemandes qui mangent à toute heure de la journée (294,295). Or, la multiplication des prises alimentaires au cours de la journée est associée à un apport énergétique plus important et ces prises alimentaires sont majoritairement composées de glucides raffinés (295,296). De plus, la fréquence des prises alimentaires peut influencer les rythmes circadiens et par extension, la régulation métabolique liée à l'horloge circadienne : les sécrétions circadiennes d'insuline, de cortisol et de leptine (297). En mangeant à des heures régulières, les participants ont moins de risque de déréguler la sécrétion de ces hormones. Donc, la CG totale journalière est également le reflet d'un système insulinique fonctionnel qui n'est pas sollicité à toute heure de la journée. De plus, la réponse glycémique est moins importante au sein d'un repas qu'en mangeant à toute heure de la journée car les autres aliments, renfermant des protéines, des fibres et des graisses, participent à l'amortissement de la réponse glycémique, comme nous l'avons vu précédemment.

Deuxièmement, il est possible que la majorité des participants de 3C consomment une quantité de glucides optimale pour le bon fonctionnement de la cognition, ne nous permettant pas de mesurer d'association négative avec la cognition. En effet, on sait que les effets du glucose sur les fonctions cognitives suivent une courbe dose-réponse en U inversé. Chez des personnes âgées, les performances cognitives de la mémoire sont optimales 40 minutes après ingestion d'une boisson contenant 25 g de glucose et elles sont réduites après une ingestion de 10 ou 50 g de glucose (298). On retrouve cette même dose-réponse dans l'association entre la consommation de glucides raffinés et le risque de mortalité. Une consommation de glucides raffinés représentant plus de 20% de l'apport énergétique et moins de 5% de l'apport énergétique est associé à une augmentation du risque de mortalité (26). Une consommation minimale de glucides est donc essentielle au bon fonctionnement de l'organisme et des fonctions cognitives.

Troisièmement, nous pouvons supposer que les participants de 3C mangent tout de même une quantité importante de glucides raffinés mais que leurs effets sont contrebalancés par un ensemble de facteurs protecteurs. En effet, dans notre échantillon la CG totale journalière est corrélée positivement à une meilleure adhérence au MeDi alors que dans la plupart des études, la CG est corrélée négativement à la qualité de l'alimentation (299,300). De plus, les participants de 3C ont globalement des revenus et un niveau d'éducation plus élevés que la population générale, ils sont majoritairement citadins et 96% de notre échantillon se déclarent comme étant en bonne santé.

Par ailleurs, nous pouvons nous demander pourquoi différents types de repas sont impliqués selon l'évènement étudié (démence, déclin cognitif ou biomarqueurs) : le goûter dans les articles 1 et 2, le déjeuner dans l'article 3 et la journée entière dans l'article 4. D'abord, on peut supposer que la CG n'est pas toujours un bon estimateur de la glycémie et de l'insulinémie post-prandiale. Pour le goûter, la CG semble être un bon estimateur car c'est un repas principalement composé de glucides. En revanche pour le déjeuner, la CG ne permet pas de prendre en compte les interactions des aliments à base de glucides avec les aliments riche en lipides et en protéines. De plus, nous n'avons pas utilisé les mêmes méthodes pour ajuster sur l'apport énergétique dans les deux premiers articles et dans les deux derniers. La méthode des résidus, utilisée dans les articles 3 et 4, permet d'extraire la part de la CG qui n'est pas expliquée par l'apport énergétique et de comparer les individus à apport énergétique égal. Ainsi, dans l'article 3, il est possible que cette méthode mette en évidence les individus qui ont un déjeuner déséquilibré avec davantage de glucides raffinés que de lipides ou de protéines. Cependant, cette méthode fait perdre une partie de l'information, notamment pour le goûter où la majorité de la CG est expliquée par l'apport énergétique. Par ailleurs, on peut également supposer que la variabilité des repas soit différente selon la population étudiée. Enfin, concernant l'article 4, on peut supposer un biais d'échantillonnage. En effet, les analyses en neuroimagerie concernaient uniquement les participants de Montpellier. Ces participants étaient plus jeunes que l'échantillon initial (moyenne [écart-type] = 74.8 [3,9] contre 75,9 [4,9]). Par rapport aux bordelais, les montpelliérains ont dans l'ensemble rapporté une CG plus élevée, un apport énergétique plus élevé mais aussi une meilleure adhérence au MeDi. Ils ont un meilleur statut socio-économique et moins d'antécédents cardiovasculaires, d'hypertension et d'insomnie (Annexe 4).

1.3. Nutrition et alimentation liées aux glucides raffinés

Nous avons fait le choix d'utiliser une approche intermédiaire entre l'approche par nutriment isolé (glucides) et l'approche de type « *pattern* ». L'approche par nutriment isolé est une approche simplifiée qui permet d'étudier l'effet spécifique d'un nutriment sur une pathologie. Cependant, elle

ne permet pas de prendre en compte les effets synergiques potentiels entre certains nutriments (301). À l'inverse, l'approche de type « *pattern* » permet de prendre en compte un ensemble de facteurs amenant à un régime de type « prudent » ou « occidental », par exemple. En effet, une alimentation saine est bien souvent accompagnée d'une bonne hygiène de vie globale, associée à la pratique d'une activité physique régulière et un niveau socio-économique élevé. Par exemple, il a été montré une forte corrélation entre un niveau d'étude élevé et une consommation plus élevée de fruits et légumes (302). Ce phénomène pourrait s'expliquer par le fait que les individus avec un niveau socio-économique élevé ont d'une part, accès à des aliments de meilleure qualité nutritionnelle, et d'autre part, à une plus grande quantité d'informations sur la santé et la nutrition (303,304). Notre approche se situe à un niveau intermédiaire car la CG reflète la réponse glycémique et insulinique suite à la digestion d'une matrice alimentaire composée de glucides plus ou moins raffinés. D'une certaine façon, la CG prend en compte la quantité de fibres et les autres macro- et micronutriments au sein de l'aliment qui contribuent à la réponse glycémique. De plus, nous avons ajusté sur l'adhérence au MeDi de façon à prendre en compte la qualité de l'alimentation.

Certains nutriments qui peuvent être apportés par les glucides, surtout les céréales, ont été étudiés dans la MA et sont aussi potentiellement impliqués dans son développement. Les vitamines B6 et B9 sont principalement apportées par les légumes et les céréales. Les vitamines du groupe B sont cruciales dans le métabolisme des glucides et ont suscité un certain intérêt dans le contexte de la MA (203). De nombreuses études observationnelles ont montré qu'un statut plus faible en vitamines B6 et B9 est associé à un déclin cognitif au cours du vieillissement (17). Dans 3C, un taux de vitamines B9 élevé était inversement associé au risque de démence mais aucune association n'a été détectée pour la vitamine B6 (305). Ces vitamines sont des cofacteurs impliqués dans le métabolisme de l'homocystéine et une carence en ces vitamines a été associée à une augmentation de l'homocystéinémie. L'hyperhomocystéinémie est associée à une augmentation du risque de MA (306) mais il n'existe pas de consensus à l'heure actuelle car une majorité d'études transversales ou cas-témoins sont susceptibles de présenter une causalité inversée (8). Étant donné que la majorité des vitamines B sont contenues dans le son des graines de céréale, la consommation de céréales raffinées pourrait contribuer à la carence en vitamines B et l'hyperhomocystéinémie.

En étudiant l'alimentation riche en glucides raffinés, nous évaluons l'impact des aliments glucidiques plus ou moins transformés. Actuellement, la recherche en nutrition s'intéresse beaucoup à l'impact de la consommation d'aliments transformés sur la santé. La consommation d'aliments ultra-transformée est inversement corrélée à la qualité du régime alimentaire et a été associée à une augmentation du risque de diabète de type 2 et de maladies cardiométaboliques (307,308). Un essai

randomisé croisé mené sur deux semaines, a souligné qu'un régime à base d'aliments ultra-transformé favorisait une prise alimentaire plus importante (environ 500 kcal/j en plus) et augmentait le poids des sujets. En outre, ce régime modifiait la concentration de nombreux marqueurs sanguins dont l'adiponectine, l'insuline, le cholestérol, les triglycérides et la CRP (309). À long terme, ce type de régime pourrait potentiellement avoir des effets néfastes sur le développement de la MA mais, il n'existe actuellement aucune étude épidémiologique ayant évalué l'association entre les aliments transformés et le risque de MA.

Enfin, le régime cétogène, pauvre en glucides, qui a montré son efficacité dans l'épilepsie, suscite de plus en plus d'intérêt dans la MA (310). En effet, certaines régions cérébrales présentant un hypométabolisme du glucose, sont quand même capables d'absorber des corps cétoniques (311). Le régime cétogène présente plusieurs effets neuroprotecteurs : une diminution de la concentration de neurotransmetteurs excitateurs, la stabilisation des fonctions synaptiques, une diminution d'EROs, une augmentation de la disponibilité de l'ATP et une protection contre la toxicité des plaques amyloïdes (312). Pour l'instant, la majorité des études d'intervention ont souligné une amélioration des fonctions cognitives indépendamment du statut cognitif des individus. Quelques études ont montré une meilleure efficacité du régime cétogène chez les non-porteurs d'APOE4 (312). Cependant, ces études sont assez hétérogènes en termes d'âge, de sexe et de statut cognitif et ont été réalisées sur un temps court de suivi. De ce fait, les effets observés pourraient être en partie expliqués par un effet d'apprentissage des tests cognitifs. Des résultats sur un plus long suivi sont donc encore nécessaires pour conclure sur ce point.

2. Considérations méthodologiques : limites des analyses

2.1. Validité des données nutritionnelles

Dans ces travaux, nous avons utilisé un questionnaire nutritionnel semi-quantitatif qui ne nous permet pas de prendre en compte la taille des portions. Nous avons fait l'hypothèse que les participants consommaient des portions standards définies par la Table internationale des valeurs d'index glycémique et de charge glycémique (241–243). Les associations identifiées entre la CG et le risque de démence, le déclin cognitif et les biomarqueurs de la MA ont peut-être été sous-estimées ou surestimées mais la CG du FFQ était fortement corrélée à la CG évaluée à partir du rappel des dernières 24h. De plus, dans les analyses transversales, nous avons fait l'hypothèse que l'alimentation mesurée au S1 pour Bordeaux et au S2 pour Montpellier n'a pas changé par rapport à l'inclusion. Toutefois, nous ne pouvons pas exclure le fait que les participants aient changé leur alimentation entre l'inclusion et le FFQ. Enfin, la CG mesurée chez des personnes âgées de 76 ans au moment du FFQ n'est

probablement pas le reflet de ce qu'elles ont consommé au cours de leur vie. Il serait donc intéressant de pouvoir prendre en compte l'exposition cumulative d'une alimentation riche en glucides raffinés, depuis le milieu de vie jusqu'à un âge avancé, avec des questionnaires nutritionnels répétés dans le temps, pour étudier l'effet d'une exposition « vie entière » d'une alimentation riche en glucides raffinés sur le risque de MA et de déclin cognitif. Dans cet optique, les données de la cohorte CONSTANCES permettrait d'étudier l'exposition à une alimentation riche en glucides raffinés dans une population plus jeune (≥ 45 ans) et son impact sur les fonctions cognitives. Cependant, le questionnaire nutritionnel n'est actuellement posé qu'à l'inclusion et ne permet pas encore de prendre en compte les changements alimentaires au cours du suivi.

Par ailleurs, il est possible que certains participants aient sous-déclaré leurs apports nutritionnels, notamment au vu des apports énergétiques faibles observés et de la relation négative observée entre la CG et l'IMC. En effet, il est établi que les individus avec un IMC élevé ont tendance à sous-déclarer leurs apports nutritionnels (313). Les apports de certains aliments comme l'alcool, les biscuits ont probablement été sous-estimés dans nos analyses étant donné que les consommations et les quantités sous-déclarées concernent le plus souvent des aliments considérés comme mauvais pour la santé (314,315).

2.2. Biais protopathique

Nous ne pouvons pas exclure l'existence d'un biais protopathique. Dans les analyses longitudinales, il est possible que dans les 12 années avant le diagnostic de démence, les sujets aient commencé à modifier leur alimentation à cause du développement des premiers troubles cognitifs discrets qui ne retentissent pas encore sur la vie quotidienne de manière évidente. Cependant, nous avons exclu les déments incidents au S4 (les plus proche du FFQ) dans l'analyse évaluant l'association entre la consommation de glucides raffinés et risque de démence et les résultats étaient similaires (Annexe 5). En ce qui concerne les analyses transversales évaluant l'association entre la consommation de glucides raffinés et les biomarqueurs d'Aβ, nous avons éliminé ce biais en excluant les démences incidentes, ce qui ne modifiait pas nos analyses. En revanche, en ce qui concerne les analyses transversales évaluant l'association entre la consommation de glucides raffinés et les altérations cérébrales, nous ne pouvons pas exclure totalement ce biais. Les sujets MCI pourraient consommer davantage de glucides raffinés afin de compenser certaines altérations cérébrales déjà présentes. De la même manière, l'insulinorésistance peut être une conséquence des altérations cérébrales, notamment car les structures identifiées sont proches de l'hypothalamus qui est impliqué dans la régulation de la prise alimentaire et du système insulinique.

2.3. Puissance statistique

Étant donné les effets statistiques modestes observés entre la CG et les différents évènements étudiés, il est possible que la faible taille de nos échantillons, notamment dans les études transversales, n'ait pas permis d'avoir une puissance statistique suffisante pour identifier d'autres associations comme, en particulier, une potentielle interaction entre la CG et le statut APOE4.

2.4. Variables non mesurées

Dans ces travaux, nous avons fait l'hypothèse que la CG est un estimateur de l'insulinémie post-prandiale. Or, nous n'avons pas pu mesurer la corrélation entre la CG et l'insuline dans 3C car cette dernière n'a pas été mesurée. Néanmoins, de futures analyses dans 3C pourraient étudier la relation entre l'insulinorésistance, estimé par le TyG, et le risque de MA et de déclin cognitif, ce qui n'a pas pu être fait dans le cadre de ce travail de thèse.

3. Perspectives de recherche

3.1. Exposition en perspective « vie-entière »

La consommation de glucides raffinés et, plus globalement, l'alimentation ont une action sur les fonctions cognitives et sur la santé tout au long de la vie, ce qui nécessite d'adapter les recommandations nutritionnelles selon les âges et les besoins.

Dès la vie intra-utérine, le régime alimentaire maternel peut influencer le développement fœtal et la cognition. Dans une cohorte prospective américaine, la consommation maternelle élevée de saccharose et de boissons sucrées étaient associées à de moins bonnes fonctions cognitives chez les enfants. En particulier, la consommation maternelle de saccharose a été associée à des troubles des capacités non verbales, de la mémoire et de l'apprentissage (316). Chez le rat, il a été montré qu'un régime maternel riche en sucres (saccharose, glucose et fructose) altère la mémoire spatiale et la régulation des récepteurs NMDA (acide N-méthyl-D-aspartique) chez la progéniture ; les récepteurs NMDA jouant un rôle primordial dans la plasticité synaptique et la potentialisation à long-terme (317).

À court terme, de nombreuses études ont cherché à évaluer l'effet d'un repas riche ou pauvre en glucides raffinés sur la cognition. Chez les enfants et les adolescents beaucoup d'études interventionnelles ont été menées sur le petit-déjeuner et ont montré des résultats discordants : dans certains cas, un petit-déjeuner à CG ou IG élevés était associé à une meilleure mémoire verbale, une

meilleure attention et un meilleur raisonnement ; dans d'autres, un petit-déjeuner à CG ou IG élevés était associé à un déclin de la mémoire et de l'attention (175,318). Une récente méta-analyse n'a pas démontré d'association entre l'IG du petit-déjeuner et les performances cognitives à court terme (319). Chez les adultes, un repas à IG faible semble avoir des effets positifs sur les fonctions cognitives à court-terme notamment dans le domaine de l'attention et la mémoire, bien que quelques études aient rapporté des résultats opposés (318). Chez les personnes âgées, une étude a montré qu'un dysfonctionnement des cellules β-pancréatiques prédisait l'amélioration des performances cognitives par un repas à CG élevée (320). Selon l'âge, les besoins du cerveau en glucose ne sont pas les mêmes ce qui peut expliquer la variabilité des résultats entre les personnes âgées, les adultes et les enfants. Le cerveau des enfants est relativement plus gros et plus actif par unité de poids que celui des adultes, ce qui peut le rendre plus sensible à l'apport de glucose (166).

Ainsi, les besoins exacts en glucides raffinés pour un fonctionnement optimal du cerveau sont encore loin d'être connus. Des études s'intéressant à la variabilité des besoins alimentaires selon les âges et le type de repas doivent être menées afin d'adapter les recommandations nutritionnelles.

3.2. Vers une nutrition personnalisée

L'utilisation de la CG comme prédicteur de la réponse glycémique et insulinique a ses limites car elle suppose l'additivité des différents composants d'un repas à base de glucides. Cependant, elle ne permet pas de mesurer la réponse glycémique réelle qui peut être très variable d'un individu à l'autre (321). La réponse glycémique peut notamment dépendre de la génétique, du style de vie, de la sensibilité à l'insuline, de l'activité des transporteurs du glucose et aussi du microbiote intestinal. Une étude a récemment modélisé la réponse glycémique de 800 individus en bonne santé ou prédiabétiques. Le modèle prenait en compte : la glycémie mesurée en continu pendant une semaine, les paramètres sanguins, les habitudes alimentaires, les mesures anthropométriques, l'activité physique et le microbiote intestinal (322). Ce modèle a ensuite été validé dans une cohorte indépendante de 100 individus. Enfin, une intervention nutritionnelle personnalisée, basée sur cet algorithme prédictif, a été réalisée dans le but de diminuer la réponse glycémique post-prandiale des individus. Suite à l'intervention nutritionnelle, les individus ont montré non seulement une diminution de la réponse glycémique mais aussi des modifications du microbiote intestinal. Ce type d'intervention nutritionnelle personnalisée sur de longues périodes permettrait d'améliorer ou de prévenir un ensemble de troubles métaboliques comme l'intolérance au glucose et le diabète de type 2. Par ailleurs, cela pourrait être appliqué dans la prise en charge clinique de maladies chroniques impliquant des troubles multifactoriels métaboliques, inflammatoires et néoplasiques. Dans le cadre de la MA, ce

type d'intervention personnalisée devrait prendre en compte le statut APOE4, comme l'ont suggérés les résultats de ces travaux et quelques études d'intervention nutritionnelle (229,230). De plus, l'intervention nutritionnelle contribuerait à la modification du microbiote qui est de plus en plus décrit comme étant impliqué dans la MA (323).

Ainsi, une meilleure prise en compte de la variabilité inter-individuelle dans la réponse à un régime alimentaire permettrait d'une part, de prévenir ou de ralentir l'apparition de maladies et d'autre part d'améliorer la prise en charge des individus déjà malades en proposant des régimes alimentaires adaptés.

3.3. Expression différentielle des gènes au travers de l'alimentation

Dans une étude similaire à la précédente, il a été montré que les facteurs génétiques expliquent environ 48% de la variance de la réponse glycémique. Pourtant la majorité de ces facteurs ne sont que très faiblement expliqués par le polymorphisme d'un seul nucléotide (SNP : *single-nucleotide polymorphism*), suggérant qu'il existe d'autres modifications du génome qui pourraient changer la réponse à une intervention nutritionnelle (324). En effet, le polymorphisme allélique n'est pas la seule cause de modifications génétiques, ces modifications peuvent être aussi d'ordre épigénétique.

Les modifications épigénétiques sont des changements réversibles de la structure de la chromatine qui participent à l'expression différentielle des gènes (325). Parmi les modifications épigénétiques, la plus étudiée est la méthylation de l'ADN qui consiste en l'ajout d'un groupement méthyle sur les bases azotées de l'ADN. La méthylation de l'ADN au niveau des promoteurs des gènes diminue leur expression. C'est un mécanisme très étudié dans le vieillissement et dans la MA (326). Par exemple, l'hypométhylation du promoteur de *APP* est corrélé à une surexpression de *APP* dans la MA (327). La structure de la chromatine peut également être modifiée par l'acétylation des histones qui entraîne sa relaxation et est associée à l'activation de la transcription (325).

Quelques études se sont intéressées à l'impact d'une alimentation maternelle riche en glucides raffinés sur les modifications épigénétiques placentaires. Par exemple, une CG élevée était associée à l'hypométhylation d'îlots CpG (cg17586860 et cg18197392) dans la région promotrice du gène *SSTR4* qui code pour le récepteur de type 4 de la somatostatine. Ce dernier est connu pour son action inhibitrice sur la prolifération cellulaire et est impliqué dans le fonctionnement cérébral (328). Une autre étude a mis en évidence qu'une consommation élevée de glucides raffinés était associée à l'hypométhylation du gène codant pour la leptine (329). En revanche, à notre connaissance, il n'existe aucune étude évaluant l'impact d'une alimentation riche en glucides raffinés sur les modifications épigénétiques chez les adultes ou les personnes âgées. Or, les modifications épigénétiques induites

par une alimentation riche en glucides raffinés pourraient jouer un rôle primordial dans l'expression différentielle de gènes impliqués dans le développement de la MA.

La plupart des études se sont intéressées à l'effet des micronutriments sur les modifications épigénétiques. Certains composés phénoliques tels que le resvératrol (raisin, arachides) l'épicatéchine (pomme, thé), l'anthocyanine (raisin, fruits rouges) et la curcumine (curcuma) sont capables d'inhiber les enzymes responsables de la méthylation de l'ADN et de la désacétylation des histone, modulant ainsi l'expression des gènes (325,330). Il a également été montré qu'une carence en vitamine B9 favorisent une hypométhylation globale et le développement de la MA (325). Enfin, la régulation des microARNs pourrait être une cible potentielle des facteurs nutritionnels mais très peu d'études ont examiné l'impact des interventions nutritionnelles sur la régulation des microARNs dans le cerveau.

L'alimentation peut donc avoir un impact sur l'expression différentielle des gènes et entraîner des effets bénéfiques ou néfastes pour la santé. Des études doivent être menées pour comprendre les mécanismes impliquant une alimentation riche en glucides raffinés et les modifications épigénétiques.

CONCLUSION

Les résultats de ces travaux de thèse ont permis d'identifier les glucides raffinés comme un potentiel facteur de risque de la MA et du déclin cognitif. Toutefois, il est nécessaire que des analyses similaires soient répliquées dans d'autres études longitudinales pour confirmer nos résultats. Les futures études devraient prendre en compte les autres dimensions liées à une alimentation riche en glucides raffinés telles que les interactions avec les autres aliments, la variabilité inter-individuelle de la réponse glycémique post-prandiale, le niveau socio-économique et le style de vie (réseau social, activités de loisirs et activité physique, …). Les études nutritionnelles devraient également faire appel à la notion d'exposition tout au long de la vie et à la prise en compte des interactions gène-alimentation qui modifient l'effet de l'alimentation sur l'incidence des maladies chroniques. À ce constat, s'ajoute la difficulté de l'étude de la MA dont l'évolution est silencieuse, lente et multifactorielle, nécessitant des approches qui ciblent simultanément plusieurs facteurs de risque pour obtenir un effet préventif optimal. Ces dernières années, des essais cliniques basés sur des interventions multi-domaines ont été lancés comme l'essai clinique français MAPT (*Multidomain Alzheimer Preventive Trial*) qui propose un entraînement cognitif, des conseils sur l'activité physique et l'alimentation en plus d'une supplémentation en AGPI ω3 ; ou encore, l'étude FINGER (*Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability*) qui a montré son efficacité après 2 ans d'intervention et 7 ans de suivi (85).

En l'absence de traitement pharmacologique efficace, la mise en application, dans la population, des résultats issus de la recherche en épidémiologie nutritionnelle est cruciale pour la santé cognitive. Actuellement, les recommandations nutritionnelles nationales et internationales préconisent une limitation de la consommation de sucres à environ 5 à 10% de l'apport énergétique total (331). Cependant, ces recommandations ne tiennent pas compte des glucides complexes et de leur composante plus ou moins raffinée qui est pourtant essentielle en termes de qualité nutritionnelle. Il est primordial que les politiques de santé publique alertent sur les risques d'une consommation excessive de glucides raffinés, encouragent la consommation d'aliments non transformés ou peu transformés et facilitent l'accès à l'information concernant l'impact de l'alimentation sur la santé cognitive.

BIBLIOGRAPHIE

1. Möller HJ, Graeber MB. The case described by Alois Alzheimer in 1911. Historical and conceptual perspectives based on the clinical record and neurohistological sections. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 1998;248(3):111-22.

2. Blennow K, de Leon MJ, Zetterberg H. Alzheimer's disease. Lancet. 29 juill 2006;368(9533):387-403.

3. Inserm (dir.). Maladie d'Alzheimer : Enjeux scientifiques, médicaux et sociétaux [Internet]. Paris: Les éditions Inserm; 2007 [cité 27 mai 2021] p. XV-654. (Expertise collective). Disponible sur: https://handle/10608/113

4. World Health Organization. Dementia [Internet]. WHO. 2019 [cité 11 juin 2019]. Disponible sur: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia

5. Maladie d'Alzheimer et autres démences [Internet]. [cité 1 avr 2021]. Disponible sur: https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-neurodegeneratives/maladie-d-alzheimer-et-autres-demences

6. Dépendance : quel coût ? [Internet]. Fondation Médéric Alzheimer. 2020 [cité 7 sept 2021]. Disponible sur: https://www.fondation-mederic-alzheimer.org/dependance-quel-cout

7. 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.

8. Hersi M, Irvine B, Gupta P, Gomes J, Birkett N, Krewski D. Risk factors associated with the onset and progression of Alzheimer's disease: A systematic review of the evidence. NeuroToxicology. 1 juill 2017;61:143-87.

9. Lee Y, Back JH, Kim J, Kim S-H, Na DL, Cheong H-K, et al. Systematic review of health behavioral risks and cognitive health in older adults. International Psychogeriatrics. mars 2010;22(2):174-87.

10. Williams JW, Plassman BL, Burke J, Benjamin S. Preventing Alzheimer's disease and cognitive decline. Evid Rep Technol Assess (Full Rep). avr 2010;(193):1-727.

11. Liang X, Huang Y, Han X. Associations between coronary heart disease and risk of cognitive impairment: A meta-analysis. Brain Behav. mai 2021;11(5):e02108.

12. Erkinjuntti T, Gauthier S. The concept of vascular cognitive impairment. Front Neurol Neurosci. 2009;24:79-85.

13. Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, Costafreda SG, Huntley J, Ames D, et al. Dementia prevention, intervention, and care. The Lancet. 16 déc 2017;390(10113):2673-734.

14. Stern Y. Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. Lancet Neurol. nov 2012;11(11):1006-12.

15. Scarmeas N, Luchsinger JA, Schupf N, Brickman AM, Cosentino S, Tang MX, et al. Physical activity, diet, and risk of Alzheimer disease. JAMA. 12 août 2009;302(6):627-37.

16. Fratiglioni L, Paillard-Borg S, Winblad B. An active and socially integrated lifestyle in late life might protect against dementia. Lancet Neurol. juin 2004;3(6):343-53.

17. Moore K, Hughes CF, Ward M, Hoey L, McNulty H. Diet, nutrition and the ageing brain: current evidence and new directions. Proc Nutr Soc. 2018;77(2):152-63.

18. Aridi YS, Walker JL, Wright ORL. The Association between the Mediterranean Dietary Pattern and Cognitive Health: A Systematic Review. Nutrients. juill 2017;9(7):674.

19. Francis H, Stevenson R. The longer-term impacts of Western diet on human cognition and the brain. Appetite. 1 avr 2013;63:119-28.

20. Cordain L, Eaton SB, Sebastian A, Mann N, Lindeberg S, Watkins BA, et al. Origins and evolution of the Western diet: health implications for the 21st century. Am J Clin Nutr. févr 2005;81(2):341-54.

21. Hu FB. Are refined carbohydrates worse than saturated fat? The American Journal of Clinical Nutrition. 1 juin 2010;91(6):1541-2.

22. Kearns CE, Schmidt LA, Glantz SA. Sugar Industry and Coronary Heart Disease Research: A Historical Analysis of Internal Industry Documents. JAMA Intern Med. 1 nov 2016;176(11):1680-5.

23. Brand-Miller J, Hayne S, Petocz P, Colagiuri S. Low-glycemic index diets in the management of diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetes Care. août 2003;26(8):2261-7.

24. Fung TT, Malik V, Rexrode KM, Manson JE, Willett WC, Hu FB. Sweetened beverage consumption and risk of coronary heart disease in women. Am J Clin Nutr. avr 2009;89(4):1037-42.

25. Pase MP, Himali JJ, Beiser AS, Aparicio HJ, Satizabal CL, Vasan RS, et al. Sugar- and Artificially Sweetened Beverages and the Risks of Incident Stroke and Dementia: A Prospective Cohort Study. Stroke. 2017;48(5):1139-46.

26. Ramne S, Alves Dias J, González-Padilla E, Olsson K, Lindahl B, Engström G, et al. Association between added sugar intake and mortality is nonlinear and dependent on sugar source in 2 Swedish population–based prospective cohorts. Am J Clin Nutr. 1 févr 2019;109(2):411-23.

27. Fagherazzi G, Vilier A, Saes Sartorelli D, Lajous M, Balkau B, Clavel-Chapelon F. Consumption of artificially and sugar-sweetened beverages and incident type 2 diabetes in the Etude Epidemiologique aupres des femmes de la Mutuelle Generale de l'Education Nationale-European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort. Am J Clin Nutr. mars 2013;97(3):517-23.

28. Gross LS, Li L, Ford ES, Liu S. Increased consumption of refined carbohydrates and the epidemic of type 2 diabetes in the United States: an ecologic assessment. Am J Clin Nutr. 1 mai 2004;79(5):774-9.

29. Dhingra R, Sullivan L, Jacques PF, Wang TJ, Fox CS, Meigs JB, et al. Soft drink consumption and risk of developing cardiometabolic risk factors and the metabolic syndrome in middle-aged adults in the community. Circulation. 31 juill 2007;116(5):480-8.

30. Cholerton B, Baker LD, Craft S. Insulin, cognition, and dementia. Eur J Pharmacol. 5 nov 2013;719(1-3):170-9.

31. Hannou SA, Haslam DE, McKeown NM, Herman MA. Fructose metabolism and metabolic disease. J Clin Invest. 128(2):545-55.

32. Craft S. Insulin resistance and Alzheimer's disease pathogenesis: potential mechanisms and implications for treatment. Curr Alzheimer Res. avr 2007;4(2):147-52.

33. Kleinridders A, Ferris HA, Cai W, Kahn CR. Insulin action in brain regulates systemic metabolism and brain function. Diabetes. juill 2014;63(7):2232-43.

34. Talbot K, Wang H-Y, Kazi H, Han L-Y, Bakshi KP, Stucky A, et al. Demonstrated brain insulin resistance in Alzheimer's disease patients is associated with IGF-1 resistance, IRS-1 dysregulation, and cognitive decline. J Clin Invest. avr 2012;122(4):1316-38.

35. Luchsinger JA, Tang M-X, Shea S, Mayeux R. Hyperinsulinemia and risk of Alzheimer disease. Neurology. 12 oct 2004;63(7):1187-92.

36. Rönnemaa E, Zethelius B, Sundelöf J, Sundström J, Degerman-Gunnarsson M, Berne C, et al. Impaired insulin secretion increases the risk of Alzheimer disease. Neurology. 30 sept 2008;71(14):1065-71.

37. Schrijvers EMC, Witteman JCM, Sijbrands EJG, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MMB. Insulin metabolism and the risk of Alzheimer disease. Neurology. 30 nov 2010;75(22):1982-7.

38. Cao D, Lu H, Lewis TL, Li L. Intake of sucrose-sweetened water induces insulin resistance and exacerbates memory deficits and amyloidosis in a transgenic mouse model of Alzheimer disease. J Biol Chem. 14 déc 2007;282(50):36275-82.

39. Orr ME, Salinas A, Buffenstein R, Oddo S. Mammalian target of rapamycin hyperactivity mediates the detrimental effects of a high sucrose diet on Alzheimer's disease pathology. Neurobiol Aging. juin 2014;35(6):1233-42.

40. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition (DSM-V). Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.

41. Selkoe DJ. Alzheimer's disease: genes, proteins, and therapy. Physiol Rev. avr 2001;81(2):741-66.

42. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. Lancet Neurol. août 2007;6(8):734-46.

43. O'Brien JT, Thomas A. Vascular dementia. The Lancet. 24 oct 2015;386(10004):1698-706.

44. Román GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JH, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. Neurology. févr 1993;43(2):250-60.

45. Ritchie K, Lovestone S. The dementias. The Lancet. 30 nov 2002;360(9347):1759-66.

46. Jellinger KA, Attems J. Neuropathological evaluation of mixed dementia. J Neurol Sci. 15 juin 2007;257(1-2):80-7.

47. Jack CR, Knopman DS, Jagust WJ, Shaw LM, Aisen PS, Weiner MW, et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. Lancet Neurol. janv 2010;9(1):119.

48. Aisen PS, Cummings J, Jack CR, Morris JC, Sperling R, Frölich L, et al. On the path to 2025: understanding the Alzheimer's disease continuum. Alzheimers Res Ther. 9 août 2017;9(1):60.

49. Thal DR, Rüb U, Orantes M, Braak H. Phases of A beta-deposition in the human brain and its relevance for the development of AD. Neurology. 25 juin 2002;58(12):1791-800.

50. Gosselet F, Saint-Pol J, Candela P, Fenart L. Amyloid-β peptides, Alzheimer's disease and the blood-brain barrier. Curr Alzheimer Res. déc 2013;10(10):1015-33.

51. Bu G. Apolipoprotein E and its receptors in Alzheimer's disease: pathways, pathogenesis and therapy. Nat Rev Neurosci. mai 2009;10(5):333-44.

52. Canter RG, Penney J, Tsai L-H. The road to restoring neural circuits for the treatment of Alzheimer's disease. Nature. 10 2016;539(7628):187-96.

53. van Oijen M, Hofman A, Soares HD, Koudstaal PJ, Breteler MMB. Plasma Abeta(1-40) and Abeta(1-42) and the risk of dementia: a prospective case-cohort study. Lancet Neurol. août 2006;5(8):655-60.

54. Jouanne M, Rault S, Voisin-Chiret A-S. Tau protein aggregation in Alzheimer's disease: An attractive target for the development of novel therapeutic agents. Eur J Med Chem. 20 oct 2017;139:153-67.

55. Querfurth HW, LaFerla FM. Alzheimer's Disease. New England Journal of Medicine. 28 janv 2010;362(4):329-44.

56. Farris W, Mansourian S, Chang Y, Lindsley L, Eckman EA, Frosch MP, et al. Insulin-degrading enzyme regulates the levels of insulin, amyloid beta-protein, and the beta-amyloid precursor protein intracellular domain in vivo. Proc Natl Acad Sci USA. 1 avr 2003;100(7):4162-7.

57. Braak H, Thal DR, Ghebremedhin E, Del Tredici K. Stages of the pathologic process in Alzheimer disease: age categories from 1 to 100 years. J Neuropathol Exp Neurol. nov 2011;70(11):960-9.

58. 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.

59. Amieva H, Jacqmin-Gadda H, Orgogozo J-M, Le Carret N, Helmer C, Letenneur L, et al. The 9 year cognitive decline before dementia of the Alzheimer type: a prospective population-based study. Brain. mai 2005;128(Pt 5):1093-101.

60. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. Arch Neurol. mars 1999;56(3):303-8.

61. Gauthier S, Reisberg B, Zaudig M, Petersen RC, Ritchie K, Broich K, et al. Mild cognitive impairment. Lancet. 15 avr 2006;367(9518):1262-70.

62. Ancelin ML, Artero S, Portet F, Dupuy A-M, Touchon J, Ritchie K. Non-degenerative mild cognitive impairment in elderly people and use of anticholinergic drugs: longitudinal cohort study. BMJ. 25 févr 2006;332(7539):455-9.

63. Whalley LJ, Dick FD, McNeill G. A life-course approach to the aetiology of late-onset dementias. Lancet Neurol. janv 2006;5(1):87-96.

64. Blennow K, Hampel H, Weiner M, Zetterberg H. Cerebrospinal fluid and plasma biomarkers in Alzheimer disease. Nature Reviews Neurology. mars 2010;6(3):131-44.

65. Hill E, Goodwill AM, Gorelik A, Szoeke C. Diet and biomarkers of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. Neurobiology of Aging. 1 avr 2019;76:45-52.

66. Jack CR, Knopman DS, Jagust WJ, Petersen RC, Weiner MW, Aisen PS, et al. Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. Lancet Neurol. févr 2013;12(2):207-16.

67. Grimmer T, Riemenschneider M, Förstl H, Henriksen G, Klunk WE, Mathis CA, et al. Beta amyloid in Alzheimer's disease: increased deposition in brain is reflected in reduced concentration in cerebrospinal fluid. Biol Psychiatry. 1 juin 2009;65(11):927-34.

68. Jagust WJ, Landau SM, Shaw LM, Trojanowski JQ, Koeppe RA, Reiman EM, et al. Relationships between biomarkers in aging and dementia. Neurology. 13 oct 2009;73(15):1193-9.

69. Blennow K, Hampel H. CSF markers for incipient Alzheimer's disease. The Lancet Neurology. 1 oct 2003;2(10):605-13.

70. Hansson O, Zetterberg H, Vanmechelen E, Vanderstichele H, Andreasson U, Londos E, et al. Evaluation of plasma Abeta(40) and Abeta(42) as predictors of conversion to Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment. Neurobiol Aging. mars 2010;31(3):357-67.

71. DeMattos RB, Bales KR, Cummins DJ, Paul SM, Holtzman DM. Brain to plasma amyloid-beta efflux: a measure of brain amyloid burden in a mouse model of Alzheimer's disease. Science. 22 mars 2002;295(5563):2264-7.

72. Ovod V, Ramsey KN, Mawuenyega KG, Bollinger JG, Hicks T, Schneider T, et al. Amyloid β concentrations and stable isotope labeling kinetics of human plasma specific to central nervous system amyloidosis. Alzheimers Dement. août 2017;13(8):841-9.

73. Lambert J-C, Schraen-Maschke S, Richard F, Fievet N, Rouaud O, Berr C, et al. Association of plasma amyloid beta with risk of dementia: the prospective Three-City Study. Neurology. 15 sept 2009;73(11):847-53.

74. Koyama A, Okereke OI, Yang T, Blacker D, Selkoe DJ, Grodstein F. Plasma amyloid-β as a predictor of dementia and cognitive decline: a systematic review and meta-analysis. Arch Neurol. juill 2012;69(7):824-31.

75. Fei M, Jianghua W, Rujuan M, Wei Z, Qian W. The relationship of plasma Aβ levels to dementia in aging individuals with mild cognitive impairment. J Neurol Sci. 15 juin 2011;305(1-2):92-6.

76. Schupf N, Tang MX, Fukuyama H, Manly J, Andrews H, Mehta P, et al. Peripheral Abeta subspecies as risk biomarkers of Alzheimer's disease. Proc Natl Acad Sci USA. 16 sept 2008;105(37):14052-7.

77. Gabelle A, Richard F, Gutierrez L-A, Schraen S, Delva F, Rouaud O, et al. Plasma amyloid-β levels and prognosis in incident dementia cases of the 3-City Study. J Alzheimers Dis. 2013;33(2):381-91.

78. Nakamura A, Kaneko N, Villemagne VL, Kato T, Doecke J, Doré V, et al. High performance plasma amyloid-β biomarkers for Alzheimer's disease. Nature. 08 2018;554(7691):249-54.

79. Ridgway GR, Lehmann M, Barnes J, Rohrer JD, Warren JD, Crutch SJ, et al. Early-onset Alzheimer disease clinical variants: multivariate analyses of cortical thickness. Neurology. 3 juill 2012;79(1):80-4.

80. Erten-Lyons D, Howieson D, Moore MM, Quinn J, Sexton G, Silbert L, et al. Brain volume loss in MCI predicts dementia. Neurology. 24 janv 2006;66(2):233-5.

81. Lombardi G, Crescioli G, Cavedo E, Lucenteforte E, Casazza G, Bellatorre A-G, et al. Structural magnetic resonance imaging for the early diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease in people with mild cognitive impairment. Cochrane Database Syst Rev. 2 mars 2020;3:CD009628.

82. Grajski KA, Bressler SL. Differential medial temporal lobe and default-mode network functional connectivity and morphometric changes in Alzheimer's disease. NeuroImage: Clinical. 1 janv 2019;23:101860.

83. Ibáñez V, Pietrini P, Alexander GE, Furey ML, Teichberg D, Rajapakse JC, et al. Regional glucose metabolic abnormalities are not the result of atrophy in Alzheimer's disease. Neurology. juin 1998;50(6):1585-93.

84. Smailagic N, Vacante M, Hyde C, Martin S, Ukoumunne O, Sachpekidis C. ^{18}F-FDG PET for the early diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). Cochrane Database Syst Rev. 28 janv 2015;1:CD010632.

85. Kivipelto M, Mangialasche F, Ngandu T. Lifestyle interventions to prevent cognitive impairment, dementia and Alzheimer disease. Nature Reviews Neurology. nov 2018;14(11):653.

86. Fagerberg L, Hallström BM, Oksvold P, Kampf C, Djureinovic D, Odeberg J, et al. Analysis of the human tissue-specific expression by genome-wide integration of transcriptomics and antibody-based proteomics. Mol Cell Proteomics. févr 2014;13(2):397-406.

87. Cedazo-Mínguez A, Cowburn RF. Apolipoprotein E: a major piece in the Alzheimer's disease puzzle. Journal of Cellular and Molecular Medicine. 2001;5(3):254-66.

88. Schipper HM. Apolipoprotein E: Implications for AD neurobiology, epidemiology and risk assessment. Neurobiology of Aging. 1 mai 2011;32(5):778-90.

89. Safieh M, Korczyn AD, Michaelson DM. ApoE4: an emerging therapeutic target for Alzheimer's disease. BMC Medicine. 20 mars 2019;17(1):64.

90. Seneff S, Wainwright G, Mascitelli L. Nutrition and Alzheimer's disease: The detrimental role of a high carbohydrate diet. European Journal of Internal Medicine. 1 avr 2011;22(2):134-40.

91. Farlow MR. Alzheimer's disease: clinical implications of the apolipoprotein E genotype. Neurology. mai 1997;48(5 Suppl 6):S30-34.

92. Wu L, Zhang X, Zhao L. Human ApoE Isoforms Differentially Modulate Brain Glucose and Ketone Body Metabolism: Implications for Alzheimer's Disease Risk Reduction and Early Intervention. J Neurosci. 25 juill 2018;38(30):6665-81.

93. Jofre-Monseny L, Minihane A-M, Rimbach G. Impact of apoE genotype on oxidative stress, inflammation and disease risk. Mol Nutr Food Res. janv 2008;52(1):131-45.

94. Dorey E, Chang N, Liu QY, Yang Z, Zhang W. Apolipoprotein E, amyloid-beta, and neuroinflammation in Alzheimer's disease. Neurosci Bull. avr 2014;30(2):317-30.

95. Kok E, Haikonen S, Luoto T, Huhtala H, Goebeler S, Haapasalo H, et al. Apolipoprotein E-dependent accumulation of Alzheimer disease-related lesions begins in middle age. Ann Neurol. juin 2009;65(6):650-7.

96. Huang Y-WA, Zhou B, Wernig M, Südhof TC. ApoE2, ApoE3, and ApoE4 Differentially Stimulate APP Transcription and Aβ Secretion. Cell. 26 janv 2017;168(3):427-441.e21.

97. Du J, Chang J, Guo S, Zhang Q, Wang Z. ApoE 4 reduces the expression of Abeta degrading enzyme IDE by activating the NMDA receptor in hippocampal neurons. Neurosci Lett. 23 oct 2009;464(2):140-5.

98. Jiang Q, Lee CYD, Mandrekar S, Wilkinson B, Cramer P, Zelcer N, et al. ApoE promotes the proteolytic degradation of Abeta. Neuron. 12 juin 2008;58(5):681-93.

99. Ghebremedhin E, Schultz C, Braak E, Braak H. High Frequency of Apolipoprotein E ϵ4 Allele in Young Individuals with Very Mild Alzheimer's Disease-Related Neurofibrillary Changes. Experimental Neurology. 1 sept 1998;153(1):152-5.

100. Liraz O, Boehm-Cagan A, Michaelson DM. ApoE4 induces Aβ42, tau, and neuronal pathology in the hippocampus of young targeted replacement apoE4 mice. Mol Neurodegener. 17 mai 2013;8:16.

101. Harris FM, Brecht WJ, Xu Q, Mahley RW, Huang Y. Increased tau Phosphorylation in Apolipoprotein E4 Transgenic Mice Is Associated with Activation of Extracellular Signal-regulated Kinase: MODULATION BY ZINC *. Journal of Biological Chemistry. 22 oct 2004;279(43):44795-801.

102. Ji Y, Gong Y, Gan W, Beach T, Holtzman DM, Wisniewski T. Apolipoprotein E isoform-specific regulation of dendritic spine morphology in apolipoprotein E transgenic mice and Alzheimer's disease patients. Neuroscience. 2003;122(2):305-15.

103. Klein RC, Mace BE, Moore SD, Sullivan PM. Progressive loss of synaptic integrity in human apoE4 targeted replacement mice and attenuation by apoE2. Neuroscience. 29 déc 2010;171(4):1265-72.

104. Wierenga CE, Dev SI, Shin DD, Clark LR, Bangen KJ, Jak AJ, et al. Effect of mild cognitive impairment and APOE genotype on resting cerebral blood flow and its association with cognition. J Cereb Blood Flow Metab. août 2012;32(8):1589-99.

105. Kim SM, Kim MJ, Rhee HY, Ryu C-W, Kim EJ, Petersen ET, et al. Regional cerebral perfusion in patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: effect of APOE epsilon4 allele. Neuroradiology. janv 2013;55(1):25-34.

106. Hays CC, Zlatar ZZ, Meloy MJ, Bondi MW, Gilbert PE, Liu T, et al. Interaction of APOE, cerebral blood flow, and cortical thickness in the entorhinal cortex predicts memory decline. Brain Imaging Behav. avr 2020;14(2):369-82.

107. Montagne A, Nation DA, Sagare AP, Barisano G, Sweeney MD, Chakhoyan A, et al. APOE4 leads to blood-brain barrier dysfunction predicting cognitive decline. Nature. 2020;581(7806):71-6.

108. Reiman EM, Chen K, Alexander GE, Caselli RJ, Bandy D, Osborne D, et al. Functional brain abnormalities in young adults at genetic risk for late-onset Alzheimer's dementia. PNAS. 6 janv 2004;101(1):284-9.

109. Reiman EM, Chen K, Alexander GE, Caselli RJ, Bandy D, Osborne D, et al. Correlations between apolipoprotein E epsilon4 gene dose and brain-imaging measurements of regional hypometabolism. Proc Natl Acad Sci USA. 7 juin 2005;102(23):8299-302.

110. Parihar MS, Brewer GJ. Mitoenergetic failure in Alzheimer disease. American Journal of Physiology-Cell Physiology. 1 janv 2007;292(1):C8-23.

111. Chen H-K, Ji Z-S, Dodson SE, Miranda RD, Rosenblum CI, Reynolds IJ, et al. Apolipoprotein E4 Domain Interaction Mediates Detrimental Effects on Mitochondria and Is a Potential Therapeutic Target for Alzheimer Disease*. Journal of Biological Chemistry. 18 févr 2011;286(7):5215-21.

112. Craft S, Asthana S, Cook DG, Baker LD, Cherrier M, Purganan K, et al. Insulin dose–response effects on memory and plasma amyloid precursor protein in Alzheimer's disease: interactions with apolipoprotein E genotype. Psychoneuroendocrinology. 1 août 2003;28(6):809-22.

113. Zhao N, Liu C-C, Van Ingelgom AJ, Martens YA, Linares C, Knight JA, et al. Apolipoprotein E4 Impairs Neuronal Insulin Signaling by Trapping Insulin Receptor in the Endosomes. Neuron. 27 sept 2017;96(1):115-129.e5.

114. Ringman JM, Elashoff D, Geschwind DH, Welsh BT, Gylys KH, Lee C, et al. Plasma signaling proteins in persons at genetic risk for Alzheimer disease: influence of APOE genotype. Arch Neurol. juin 2012;69(6):757-64.

115. Lynch JR, Tang W, Wang H, Vitek MP, Bennett ER, Sullivan PM, et al. APOE genotype and an ApoE-mimetic peptide modify the systemic and central nervous system inflammatory response. J Biol Chem. 5 déc 2003;278(49):48529-33.

116. Ophir G, Amariglio N, Jacob-Hirsch J, Elkon R, Rechavi G, Michaelson DM. Apolipoprotein E4 enhances brain inflammation by modulation of the NF-kappaB signaling cascade. Neurobiol Dis. déc 2005;20(3):709-18.

117. Kharrazi H, Vaisi-Raygani A, Rahimi Z, Tavilani H, Aminian M, Pourmotabbed T. Association between enzymatic and non-enzymatic antioxidant defense mechanism with apolipoprotein E genotypes in Alzheimer disease. Clinical Biochemistry. 1 août 2008;41(12):932-6.

118. Cao Q, Tan C-C, Xu W, Hu H, Cao X-P, Dong Q, et al. The Prevalence of Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Alzheimers Dis. 2020;73(3):1157-66.

119. Gao S, Hendrie HC, Hall KS, Hui S. The Relationships Between Age, Sex, and the Incidence of Dementia and Alzheimer Disease: A Meta-analysis. Arch Gen Psychiatry. 1 sept 1998;55(9):809-15.

120. Launer LJ, Andersen K, Dewey ME, Letenneur L, Ott A, Amaducci LA, et al. Rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease: results from EURODEM pooled analyses. EURODEM Incidence Research Group and Work Groups. European Studies of Dementia. Neurology. 1 janv 1999;52(1):78-84.

121. Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L, Andersen K, Di Carlo A, Breteler MM, et al. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. Neurology. 2000;54(11 Suppl 5):S4-9.

122. Letenneur L, Dequae L, Jacqmin H, Nuissier J, Decamps A, Barberger-Gateau P, et al. [Prevalence of dementia in Gironde (France)]. Rev Epidemiol Sante Publique. 1993;41(2):139-45.

123. Ramaroson H, Helmer C, Barberger-Gateau P, Letenneur L, Dartigues J-F, PAQUID. [Prevalence of dementia and Alzheimer's disease among subjects aged 75 years or over: updated results of the PAQUID cohort]. Rev Neurol (Paris). avr 2003;159(4):405-11.

124. Liu Y, Julkunen V, Paajanen T, Westman E, Wahlund L-O, Aitken A, et al. Education increases reserve against Alzheimer's disease--evidence from structural MRI analysis. Neuroradiology. sept 2012;54(9):929-38.

125. Peila R, Rodriguez BL, Launer LJ. Type 2 Diabetes, APOE Gene, and the Risk for Dementia and Related Pathologies: The Honolulu-Asia Aging Study. Diabetes. 1 avr 2002;51(4):1256-62.

126. Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, Brayne C, Scheltens P. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. Lancet Neurol. janv 2006;5(1):64-74.

127. Zhao W-Q, Townsend M. Insulin resistance and amyloidogenesis as common molecular foundation for type 2 diabetes and Alzheimer's disease. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease. 1 mai 2009;1792(5):482-96.

128. Mortamais M, Artero S, Ritchie K. Cerebral white matter hyperintensities in the prediction of cognitive decline and incident dementia. Int Rev Psychiatry. déc 2013;25(6):686-98.

129. Anstey KJ, Cherbuin N, Budge M, Young J. Body mass index in midlife and late-life as a risk factor for dementia: a meta-analysis of prospective studies. Obes Rev. mai 2011;12(5):e426-437.

130. Anstey KJ, Lipnicki DM, Low L-F. Cholesterol as a risk factor for dementia and cognitive decline: a systematic review of prospective studies with meta-analysis. Am J Geriatr Psychiatry. mai 2008;16(5):343-54.

131. Rusanen M, Kivipelto M, Levälahti E, Laatikainen T, Tuomilehto J, Soininen H, et al. Heart diseases and long-term risk of dementia and Alzheimer's disease: a population-based CAIDE study. J Alzheimers Dis. 2014;42(1):183-91.

132. Carcaillon L, Plichart M, Zureik M, Rouaud O, Majed B, Ritchie K, et al. Carotid plaque as a predictor of dementia in older adults: the Three-City Study. Alzheimers Dement. mars 2015;11(3):239-48.

133. Honig LS, Tang M-X, Albert S, Costa R, Luchsinger J, Manly J, et al. Stroke and the risk of Alzheimer disease. Arch Neurol. déc 2003;60(12):1707-12.

134. Barnes DE, Yaffe K, Byers AL, McCormick M, Schaefer C, Whitmer RA. Midlife vs late-life depressive symptoms and risk of dementia: differential effects for Alzheimer disease and vascular dementia. Arch Gen Psychiatry. mai 2012;69(5):493-8.

135. Zhong G, Wang Y, Zhang Y, Guo JJ, Zhao Y. Smoking is associated with an increased risk of dementia: a meta-analysis of prospective cohort studies with investigation of potential effect modifiers. PLoS ONE. 2015;10(3):e0118333.

136. Tolppanen A-M, Solomon A, Kulmala J, Kåreholt I, Ngandu T, Rusanen M, et al. Leisure-time physical activity from mid- to late life, body mass index, and risk of dementia. Alzheimers Dement. avr 2015;11(4):434-443.e6.

137. Brown BM, Peiffer JJ, Sohrabi HR, Mondal A, Gupta VB, Rainey-Smith SR, et al. Intense physical activity is associated with cognitive performance in the elderly. Transl Psychiatry. 20 nov 2012;2:e191.

138. Willett WC, Sacks F, Trichopoulou A, Drescher G, Ferro-Luzzi A, Helsing E, et al. Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. Am J Clin Nutr. 1995;61(6 Suppl):1402S-1406S.

139. Li F-J, Shen L, Ji H-F. Dietary intakes of vitamin E, vitamin C, and β-carotene and risk of Alzheimer's disease: a meta-analysis. J Alzheimers Dis. 2012;31(2):253-8.

140. Annweiler C, Schott AM, Rolland Y, Blain H, Herrmann FR, Beauchet O. Dietary intake of vitamin D and cognition in older women: a large population-based study. Neurology. 16 nov 2010;75(20):1810-6.

141. Calder PC. Mechanisms of Action of (n-3) Fatty Acids. The Journal of Nutrition. 1 mars 2012;142(3):592S-599S.

142. Le régime méditerranéen en pratique [Internet]. [cité 24 févr 2021]. Disponible sur: https://www.lanutrition.fr/le-regime-mediterraneen-en-pratique

143. Féart C, Samieri C, Rondeau V, Amieva H, Portet F, Dartigues J-F, et al. Adherence to a Mediterranean diet, cognitive decline, and risk of dementia. JAMA. 12 août 2009;302(6).

144. Salmerón J, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Wing AL, Willett WC. Dietary fiber, glycemic load, and risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. JAMA. 12 févr 1997;277(6):472-7.

145. Evans CE, Greenwood DC, Threapleton DE, Gale CP, Cleghorn CL, Burley VJ. Glycemic index, glycemic load, and blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Clin Nutr. mai 2017;105(5):1176-90.

146. Hardy DS, Hoelscher DM, Aragaki C, Stevens J, Steffen LM, Pankow JS, et al. Association of Glycemic Index and Glycemic Load With Risk of Incident Coronary Heart Disease Among Whites and African Americans With and Without Type 2 Diabetes: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. Annals of Epidemiology. 1 août 2010;20(8):610-6.

147. Turati F, Dilis V, Rossi M, Lagiou P, Benetou V, Katsoulis M, et al. Glycemic load and coronary heart disease in a Mediterranean population: The EPIC Greek cohort study. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases. 1 mars 2015;25(3):336-42.

148. Salari-Moghaddam A, Saneei P, Larijani B, Esmaillzadeh A. Glycemic index, glycemic load, and depression: a systematic review and meta-analysis. Eur J Clin Nutr. mars 2019;73(3):356-65.

149. Lunn J, Buttriss JL. Carbohydrates and dietary fibre. Nutrition Bulletin. 2007;32(1):21-64.

150. Willfahrt A, Steiner E, Hötzel J, Crispin X. Printable acid-modified corn starch as non-toxic, disposable hydrogel-polymer electrolyte in supercapacitors. Appl Phys A. 22 juin 2019;125(7):474.

151. Fardet A, Souchon I, Dupont D. Structure des aliments et effets nutritionnels. 2013.

152. Šramková Z, Gregová E, Šturdik E. Chemical composition and nutritional quality of wheat grain. Acta Chimica Slovaca. 2009;2(1):115-38.

153. Trowell H. Refined carbohydrate foods and fibre. In: Refined Carbohydrate Foods And Disease. Elsevier; 2012.

154. Cordain L, Eades MR, Eades MD. Hyperinsulinemic diseases of civilization: more than just Syndrome X. Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology. 1 sept 2003;136(1):95-112.

155. Poitras P. L'appareil digestif : Des sciences fondamentales à la clinique Ed. 2 [Internet]. Presses de l'Université de Montréal PUM; 2016 [cité 2 sept 2021]. Disponible sur: https://univ-scholarvox-com.ezpum.biu-montpellier.fr/book/88858598

156. Fardet A. L'effet matrice des aliments, un nouveau concept. Pratiques en nutrition. 2017;13(52):37-40.

157. Kamp JW van der, Jones JM, McCleary BV, Topping DL. Dietary fibre: new frontiers for food and health. Wageningen Academic Publishers; 2010. 594 p.

158. Juntunen KS, Laaksonen DE, Autio K, Niskanen LK, Holst JJ, Savolainen KE, et al. Structural differences between rye and wheat breads but not total fiber content may explain the lower postprandial insulin response to rye bread. Am J Clin Nutr. nov 2003;78(5):957-64.

159. Gustafsson K, Asp NG, Hagander B, Nyman M, Schweizer T. Influence of processing and cooking of carrots in mixed meals on satiety, glucose and hormonal response. Int J Food Sci Nutr. févr 1995;46(1):3-12.

160. Haber GB, Heaton KW, Murphy D, Burroughs LF. Depletion and disruption of dietary fibre. Effects on satiety, plasma-glucose, and serum-insulin. Lancet. 1 oct 1977;2(8040):679-82.

161. Sun L, Goh HJ, Govindharajulu P, Leow MK-S, Henry CJ. Postprandial glucose, insulin and incretin responses differ by test meal macronutrient ingestion sequence (PATTERN study). Clin Nutr. 27 avr 2019;39(3):950-7.

162. Hätönen KA, Virtamo J, Eriksson JG, Sinkko HK, Sundvall JE, Valsta LM. Protein and fat modify the glycaemic and insulinaemic responses to a mashed potato-based meal. Br J Nutr. juill 2011;106(2):248-53.

163. Karamanlis A, Chaikomin R, Doran S, Bellon M, Bartholomeusz FD, Wishart JM, et al. Effects of protein on glycemic and incretin responses and gastric emptying after oral glucose in healthy subjects. Am J Clin Nutr. nov 2007;86(5):1364-8.

164. Nuttall FQ, Mooradian AD, Gannon MC, Billington C, Krezowski P. Effect of protein ingestion on the glucose and insulin response to a standardized oral glucose load. Diabetes Care. oct 1984;7(5):465-70.

165. Gentilcore D, Chaikomin R, Jones KL, Russo A, Feinle-Bisset C, Wishart JM, et al. Effects of fat on gastric emptying of and the glycemic, insulin, and incretin responses to a carbohydrate meal in type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab. juin 2006;91(6):2062-7.

166. Sünram-Lea SI, Owen L. The impact of diet-based glycaemic response and glucose regulation on cognition: evidence across the lifespan. Proceedings of the Nutrition Society. nov 2017;76(4):466-77.

167. Hers HG. Mechanisms of blood glucose homeostasis. J Inherit Metab Dis. 1990;13(4):395-410.

168. Wright JW, Kramár EA, Meighan SE, Harding JW. Extracellular matrix molecules, long-term potentiation, memory consolidation and the brain angiotensin system. Peptides. 1 janv 2002;23(1):221-46.

169. Diepenbroek C, Serlie MJ, Fliers E, Kalsbeek A, la Fleur SE. Brain areas and pathways in the regulation of glucose metabolism. Biofactors. oct 2013;39(5):505-13.

170. Carneiro L, Leloup C. Mens sana in corpore sano: Does the Glycemic Index Have a Role to Play? Nutrients. oct 2020;12(10):2989.

171. Arnold SE, Arvanitakis Z, Macauley-Rambach SL, Koenig AM, Wang H-Y, Ahima RS, et al. Brain insulin resistance in type 2 diabetes and Alzheimer disease: concepts and conundrums. Nat Rev Neurol. mars 2018;14(3):168-81.

172. Kolb H, Kempf K, Röhling M, Martin S. Insulin: too much of a good thing is bad. BMC Med. 21 août 2020;18(1):224.

173. Jenkins DJ, Wolever TM, Taylor RH, Barker H, Fielden H, Baldwin JM, et al. Glycemic index of foods: a physiological basis for carbohydrate exchange. Am J Clin Nutr. 1 mars 1981;34(3):362-6.

174. Monro JA, Shaw M. Glycemic impact, glycemic glucose equivalents, glycemic index, and glycemic load: definitions, distinctions, and implications. Am J Clin Nutr. janv 2008;87(1):237S-243S.

175. Gilsenan MB, de Bruin EA, Dye L. The influence of carbohydrate on cognitive performance: a critical evaluation from the perspective of glycaemic load. Br J Nutr. avr 2009;101(7):941-9.

176. Avgerinos KI, Kalaitzidis G, Malli A, Kalaitzoglou D, Myserlis PG, Lioutas V-A. Intranasal insulin in Alzheimer's dementia or mild cognitive impairment: a systematic review. J Neurol. juill 2018;265(7):1497-510.

177. Kullmann S, Heni M, Hallschmid M, Fritsche A, Preissl H, Häring H-U. Brain Insulin Resistance at the Crossroads of Metabolic and Cognitive Disorders in Humans. Physiol Rev. oct 2016;96(4):1169-209.

178. Butterfield DA, Di Domenico F, Barone E. Elevated Risk of Type 2 Diabetes for Development of Alzheimer Disease: a Key Role for Oxidative Stress in Brain. Biochim Biophys Acta. sept 2014;1842(9):1693-706.

179. González-García I, Gruber T, García-Cáceres C. Insulin action on astrocytes: From energy homeostasis to behaviour. Journal of Neuroendocrinology. 2021;33(4):e12953.

180. Sieri S, Krogh V, Berrino F, Evangelista A, Agnoli C, Brighenti F, et al. Dietary glycemic load and index and risk of coronary heart disease in a large italian cohort: the EPICOR study. Arch Intern Med. 12 avr 2010;170(7):640-7.

181. Sieri S, Brighenti F, Agnoli C, Grioni S, Masala G, Bendinelli B, et al. Dietary glycemic load and glycemic index and risk of cerebrovascular disease in the EPICOR cohort. PLoS One. 2013;8(5):e62625.

182. Liu Y-S, Wu Q-J, Xia Y, Zhang J-Y, Jiang Y-T, Chang Q, et al. Carbohydrate intake and risk of metabolic syndrome: A dose-response meta-analysis of observational studies. Nutr Metab Cardiovasc Dis. déc 2019;29(12):1288-98.

183. Greenwood DC, Threapleton DE, Evans CEL, Cleghorn CL, Nykjaer C, Woodhead C, et al. Glycemic index, glycemic load, carbohydrates, and type 2 diabetes: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. Diabetes Care. déc 2013;36(12):4166-71.

184. Sieri S, Pala V, Brighenti F, Agnoli C, Grioni S, Berrino F, et al. High glycemic diet and breast cancer occurrence in the Italian EPIC cohort. Nutr Metab Cardiovasc Dis. juill 2013;23(7):628-34.

185. Chazelas E, Srour B, Desmetz E, Kesse-Guyot E, Julia C, Deschamps V, et al. Sugary drink consumption and risk of cancer: results from NutriNet-Santé prospective cohort. BMJ. 10 juill 2019;366:l2408.

186. Debras C, Chazelas E, Srour B, Kesse-Guyot E, Julia C, Zelek L, et al. Total and added sugar intakes, sugar types, and cancer risk: results from the prospective NutriNet-Santé cohort. Am J Clin Nutr. 11 nov 2020;112(5):1267-79.

187. Sacks FM, Carey VJ, Anderson CAM, Miller ER, Copeland T, Charleston J, et al. Effects of high vs low glycemic index of dietary carbohydrate on cardiovascular disease risk factors and insulin sensitivity: the OmniCarb randomized clinical trial. JAMA. 17 déc 2014;312(23):2531-41.

188. Pan DA, Lillioja S, Kriketos AD, Milner MR, Baur LA, Bogardus C, et al. Skeletal muscle triglyceride levels are inversely related to insulin action. Diabetes. juin 1997;46(6):983-8.

189. Do MH, Lee E, Oh M-J, Kim Y, Park H-Y. High-Glucose or -Fructose Diet Cause Changes of the Gut Microbiota and Metabolic Disorders in Mice without Body Weight Change. Nutrients. 13 juin 2018;10(6):E761.

190. Jiao N, Baker SS, Nugent CA, Tsompana M, Cai L, Wang Y, et al. Gut microbiome may contribute to insulin resistance and systemic inflammation in obese rodents: a meta-analysis. Physiol Genomics. 1 avr 2018;50(4):244-54.

191. Baker LD, Cross DJ, Minoshima S, Belongia D, Watson GS, Craft S. Insulin resistance and Alzheimer-like reductions in regional cerebral glucose metabolism for cognitively normal adults with prediabetes or early type 2 diabetes. Arch Neurol. janv 2011;68(1):51-7.

192. Benomar Y, Naour N, Aubourg A, Bailleux V, Gertler A, Djiane J, et al. Insulin and leptin induce Glut4 plasma membrane translocation and glucose uptake in a human neuronal cell line by a phosphatidylinositol 3-kinase- dependent mechanism. Endocrinology. mai 2006;147(5):2550-6.

193. Litwiniuk A, Bik W, Kalisz M, Baranowska-Bik A. Inflammasome NLRP3 Potentially Links Obesity-Associated Low-Grade Systemic Inflammation and Insulin Resistance with Alzheimer's Disease. International Journal of Molecular Sciences. janv 2021;22(11):5603.

194. Liu S, Manson JE, Buring JE, Stampfer MJ, Willett WC, Ridker PM. Relation between a diet with a high glycemic load and plasma concentrations of high-sensitivity C-reactive protein in middle-aged women. Am J Clin Nutr. mars 2002;75(3):492-8.

195. Neergaard JS, Dragsbæk K, Christiansen C, Nielsen HB, Brix S, Karsdal MA, et al. Metabolic Syndrome, Insulin Resistance, and Cognitive Dysfunction: Does Your Metabolic Profile Affect Your Brain? Diabetes. juill 2017;66(7):1957-63.

196. Willette AA, Bendlin BB, Starks EJ, Birdsill AC, Johnson SC, Christian BT, et al. Association of insulin resistance with cerebral glucose uptake in late middle-aged adults at risk for Alzheimer's disease. JAMA Neurol. 1 sept 2015;72(9):1013-20.

197. An Y, Varma VR, Varma S, Casanova R, Dammer E, Pletnikova O, et al. Evidence for brain glucose dysregulation in Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 2018;14(3):318-29.

198. Seetharaman S, Andel R, McEvoy C, Dahl Aslan AK, Finkel D, Pedersen NL. Blood Glucose, Diet-Based Glycemic Load and Cognitive Aging Among Dementia-Free Older Adults. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 1 avr 2015;70(4):471-9.

199. Ekblad LL, Johansson J, Helin S, Viitanen M, Laine H, Puukka P, et al. Midlife insulin resistance, APOE genotype, and late-life brain amyloid accumulation. Neurology. 27 mars 2018;90(13):e1150-7.

200. Pandini G, Pace V, Copani A, Squatrito S, Milardi D, Vigneri R. Insulin Has Multiple Antiamyloidogenic Effects on Human Neuronal Cells. Endocrinology. 1 janv 2013;154(1):375-87.

201. Ahmad W, Ijaz B, Shabbiri K, Ahmed F, Rehman S. Oxidative toxicity in diabetes and Alzheimer's disease: mechanisms behind ROS/ RNS generation. J Biomed Sci. 19 sept 2017;24(1):76.

202. Tucsek Z, Toth P, Sosnowska D, Gautam T, Mitschelen M, Koller A, et al. Obesity in aging exacerbates blood-brain barrier disruption, neuroinflammation, and oxidative stress in the mouse hippocampus: effects on expression of genes involved in beta-amyloid generation and Alzheimer's disease. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. oct 2014;69(10):1212-26.

203. Liyanage SI, Vilekar P, Weaver DF. Nutrients in Alzheimer's Disease: The Interaction of Diet, Drugs and Disease. Can J Neurol Sci. 2019;46(1):23-34.

204. Choudhary P, Pacholko AG, Palaschuk J, Bekar LK. The locus coeruleus neurotoxin, DSP4, and/or a high sugar diet induce behavioral and biochemical alterations in wild-type mice consistent with Alzheimers related pathology. Metab Brain Dis. 2018;33(5):1563-71.

205. Carvalho C, Cardoso S, Correia SC, Santos RX, Santos MS, Baldeiras I, et al. Metabolic alterations induced by sucrose intake and Alzheimer's disease promote similar brain mitochondrial abnormalities. Diabetes. mai 2012;61(5):1234-42.

206. Stranahan AM, Norman ED, Lee K, Cutler RG, Telljohann RS, Egan JM, et al. Diet-induced insulin resistance impairs hippocampal synaptic plasticity and cognition in middle-aged rats. Hippocampus. 2008;18(11):1085-8.

207. Luo D, Hou X, Hou L, Wang M, Xu S, Dong C, et al. Effect of pioglitazone on altered expression of Aβ metabolism-associated molecules in the brain of fructose-drinking rats, a rodent model of insulin resistance. Eur J Pharmacol. 16 août 2011;664(1-3):14-9.

208. Van der Auwera I, Wera S, Van Leuven F, Henderson ST. A ketogenic diet reduces amyloid beta 40 and 42 in a mouse model of Alzheimer's disease. Nutr Metab (Lond). 17 oct 2005;2:28.

209. Yeh SH-H, Shie F-S, Liu H-K, Yao H-H, Kao P-C, Lee Y-H, et al. A high-sucrose diet aggravates Alzheimer's disease pathology, attenuates hypothalamic leptin signaling, and impairs food-anticipatory activity in APPswe/PS1dE9 mice. Neurobiology of Aging. 1 juin 2020;90:60-74.

210. Niu L, Han DW, Xu RL, Han B, Zhou X, Wu HW, et al. A high-sugar high-fat diet induced metabolic syndrome shows some symptoms of Alzheimer's disease in rats. J Nutr Health Aging. 1 mai 2016;20(5):509-13.

211. Selvi Y, Gergerlioglu HS, Akbaba N, Oz M, Kandeger A, Demir EA, et al. Impact of enriched environment on production of tau, amyloid precursor protein and, amyloid-β peptide in high-fat and high-sucrose-fed rats. Acta Neuropsychiatr. oct 2017;29(5):291-8.

212. Butler MJ, Deems NP, Muscat S, Butt CM, Belury MA, Barrientos RM. Dietary DHA prevents cognitive impairment and inflammatory gene expression in aged male rats fed a diet enriched with refined carbohydrates. Brain, Behavior, and Immunity. 1 nov 2021;98:198-209.

213. Kadish I, Kumar A, Beitnere U, Jennings E, McGilberry W, van Groen T. Dietary composition affects the development of cognitive deficits in WT and Tg AD model mice. Experimental Gerontology. 15 déc 2016;86:39-49.

214. Garber A, Csizmadi I, Friedenreich CM, Sajobi TT, Longman RS, Tyndall AV, et al. Association between glycemic load and cognitive function in community-dwelling older adults: Results from the Brain in Motion study. Clin Nutr. oct 2018;37(5):1690-9.

215. Power SE, O'Connor EM, Ross RP, Stanton C, O'Toole PW, Fitzgerald GF, et al. Dietary glycaemic load associated with cognitive performance in elderly subjects. Eur J Nutr. juin 2015;54(4):557-68.

216. Taylor MK, Sullivan DK, Swerdlow RH, Vidoni ED, Morris JK, Mahnken JD, et al. A high-glycemic diet is associated with cerebral amyloid burden in cognitively normal older adults. Am J Clin Nutr. déc 2017;106(6):1463-70.

217. Pase MP, Himali JJ, Jacques PF, DeCarli C, Satizabal CL, Aparicio H, et al. Sugary beverage intake and preclinical Alzheimer's disease in the community. Alzheimers Dement. sept 2017;13(9):955-64.

218. Chong CP, Shahar S, Haron H, Din NC. Habitual sugar intake and cognitive impairment among multi-ethnic Malaysian older adults. Clin Interv Aging. 2019;14:1331-42.

219. Ye X, Gao X, Scott T, Tucker KL. Habitual sugar intake and cognitive function among middle-aged and older Puerto Ricans without diabetes. Br J Nutr. nov 2011;106(9):1423-32.

220. Gardener SL, Rainey-Smith SR, Sohrabi HR, Weinborn M, Verdile G, Fernando WMADB, et al. Increased Carbohydrate Intake is Associated with Poorer Performance in Verbal Memory and Attention in an APOE Genotype-Dependent Manner. J Alzheimers Dis. 2017;58(1):193-201.

221. Luchsinger JA, Tang MX, Mayeux R. Glycemic load and risk of Alzheimer's disease. J Nutr Health Aging. juin 2007;11(3):238-41.

222. Miao H, Chen K, Yan X, Chen F. Sugar in Beverage and the Risk of Incident Dementia, Alzheimer's disease and Stroke: A Prospective Cohort Study. J Prev Alzheimers Dis. 1 févr 2021;8(2):188-93.

223. Liu L, Volpe SL, Ross JA, Grimm JA, Van Bockstaele EJ, Eisen HJ. Dietary sugar intake and risk of Alzheimer's disease in older women. Nutritional Neuroscience. 30 juill 2021;0(0):1-12.

224. Sindi S, Kåreholt I, Eskelinen M, Hooshmand B, Lehtisalo J, Soininen H, et al. Healthy Dietary Changes in Midlife Are Associated with Reduced Dementia Risk Later in Life. Nutrients. nov 2018;10(11):1649.

225. Philippou E, Pot GK, Heraclides A, Richards M, Bendayan R. Dietary glycaemic index and cognitive function: prospective associations in adults of the 1946 British birth cohort. Public Health Nutrition. juin 2019;22(8):1415-24.

226. Simeon V, Chiodini P, Mattiello A, Sieri S, Panico C, Brighenti F, et al. Dietary glycemic load and risk of cognitive impairment in women: findings from the EPIC-Naples cohort. Eur J Epidemiol. mai 2015;30(5):425-33.

227. An R, Liu G, Khan N, Yan H, Wang Y. Dietary Habits and Cognitive Impairment Risk Among Oldest-Old Chinese. J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci. 15 2019;74(3):474-83.

228. Bayer-Carter JL, Green PS, Montine TJ, VanFossen B, Baker LD, Watson GS, et al. Diet intervention and cerebrospinal fluid biomarkers in amnestic mild cognitive impairment. Arch Neurol. juin 2011;68(6):743-52.

229. Hanson AJ, Bayer-Carter JL, Green PS, Montine TJ, Wilkinson CW, Baker LD, et al. Effect of Apolipoprotein E Genotype and Diet on Apolipoprotein E Lipidation and Amyloid Peptides. JAMA Neurol. août 2013;70(8):972-80.

230. Hanson AJ, Bayer JL, Baker LD, Cholerton B, VanFossen B, Trittschuh E, et al. Differential Effects of Meal Challenges on Cognition, Metabolism, and Biomarkers for Apolipoprotein E ε4 Carriers and Adults with Mild Cognitive Impairment. J Alzheimers Dis. 2015;48(1):205-18.

231. Gardener SL, Rainey-Smith SR, Barnes MB, Sohrabi HR, Weinborn M, Lim YY, et al. Dietary patterns and cognitive decline in an Australian study of ageing. Molecular Psychiatry. juill 2015;20(7):860-6.

232. Barberger-Gateau P, Samieri C, Féart C, Plourde M. Dietary omega 3 polyunsaturated fatty acids and Alzheimer's disease: interaction with apolipoprotein E genotype. Curr Alzheimer Res. août 2011;8(5):479-91.

233. Bangen KJ, Himali JJ, Beiser AS, Nation DA, Libon DJ, Fox CS, et al. Interaction Between Midlife Blood Glucose and APOE Genotype Predicts Later Alzheimer's Disease Pathology. J Alzheimers Dis. 06 2016;53(4):1553-62.

234. Keeney JT-R, Ibrahimi S, Zhao L. Human ApoE Isoforms Differentially Modulate Glucose and Amyloid Metabolic Pathways in Female Brain: Evidence of the Mechanism of Neuroprotection by ApoE2 and Implications for Alzheimer's Disease Prevention and Early Intervention. J Alzheimers Dis. 2015;48(2):411-24.

235. Rimajova M, Lenzo NP, Wu J-S, Bates KA, Campbell A, Dhaliwal SS, et al. Fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG)-PET in APOEepsilon4 carriers in the Australian population. J Alzheimers Dis. mars 2008;13:137-46.

236. Cook DG, Leverenz JB, McMillan PJ, Kulstad JJ, Ericksen S, Roth RA, et al. Reduced Hippocampal Insulin-Degrading Enzyme in Late-Onset Alzheimer's Disease Is Associated with the Apolipoprotein E-ε4 Allele. The American Journal of Pathology. 1 janv 2003;162(1):313-9.

237. 3C Study Group. Vascular factors and risk of dementia: design of the Three-City Study and baseline characteristics of the study population. Neuroepidemiology. déc 2003;22(6):316-25.

238. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, Text Revision (DSM-IV-TR). American Psychiatric Association; 2000. 915 p.

239. SU.VI.MAX. Portions alimentaires. Manuel photos pour l'estimation des quantités. Diffusion economica. Paris; 2000.

240. Féart C, Jutand MA, Larrieu S, Letenneur L, Delcourt C, Combe N, et al. Energy, macronutrient and fatty acid intake of French elderly community dwellers and association with socio-demographic characteristics: data from the Bordeaux sample of the Three-City Study. Br J Nutr. nov 2007;98(5):1046-57.

241. Foster-Powell K, Holt SHA, Brand-Miller JC. International table of glycemic index and glycemic load values: 2002. Am J Clin Nutr. juill 2002;76(1):5-56.

242. Atkinson FS, Foster-Powell K, Brand-Miller JC. International Tables of Glycemic Index and Glycemic Load Values: 2008. Diabetes Care. déc 2008;31(12):2281-3.

243. Glycemic Index [Internet]. [cité 26 avr 2019]. Disponible sur: https://glycemicindex.com/

244. Ciqual Table de composition nutritionnelle des aliments [Internet]. [cité 24 nov 2020]. Disponible sur: https://ciqual.anses.fr/

245. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean Diet and Survival in a Greek Population. New England Journal of Medicine. 26 juin 2003;348(26):2599-608.

246. Simental-Mendía LE, Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F. The product of fasting glucose and triglycerides as surrogate for identifying insulin resistance in apparently healthy subjects. Metab Syndr Relat Disord. déc 2008;6(4):299-304.

247. Fritz J, Bjørge T, Nagel G, Manjer J, Engeland A, Häggström C, et al. The triglyceride-glucose index as a measure of insulin resistance and risk of obesity-related cancers. Int J Epidemiol. 1 févr 2020;49(1):193-204.

248. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. « Mini-mental state ». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res. nov 1975;12(3):189-98.

249. Arthur L. Benton. Manuel du test de rétention visuelle. Applications cliniques et expérimentales. Centre de Psychologie Appliquée. Paris; 1965. 80 p.

250. Reitan RM. Validity of the Trail Making Test as an Indicator of Organic Brain Damage. Percept Mot Skills. 1 déc 1958;8(3):271-6.

251. Isaacs B, Kennie AT. The Set test as an aid to the detection of dementia in old people. Br J Psychiatry. oct 1973;123(575):467-70.

252. Dubois B. L'épreuve des cinq mots. Neurol Psychiatrie Gériatr. 2001;1:40-2.

253. Grober E, Buschke H, Crystal H, Bang S, Dresner R. Screening for dementia by memory testing. Neurology. juin 1988;38(6):900-3.

254. Van der Linden M, Coyette F, Poitrenaud J, Kalafat M, Calicis F, Wyns C, et al. L'épreuve de rappel libre / rappel indice à 16 items (RL/RI-16). In M.Van der Linden, S. Adam, A. Agniel, C. Baisset Mouly et les membres du GREMEM (Eds.), L'évaluation des troubles de la mémoire: présentation de quatre tests de mémoire épisodique (avec leur étalonnage). Solal Editeur. 1 janv 2004;25-47.

255. Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, Jelic V, Fratiglioni L, Wahlund L-O, et al. Mild cognitive impairment--beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. J Intern Med. sept 2004;256(3):240-6.

256. Mortamais M, Reynes C, Brickman AM, Provenzano FA, Muraskin J, Portet F, et al. Spatial distribution of cerebral white matter lesions predicts progression to mild cognitive impairment and dementia. PLoS ONE. 2013;8(2):e56972.

257. Cyprien F, Courtet P, Poulain V, Maller J, Meslin C, Bonafé A, et al. Corpus callosum size may predict late-life depression in women: a 10-year follow-up study. J Affect Disord. août 2014;165:16-23.

258. Fischl B, Salat DH, Busa E, Albert M, Dieterich M, Haselgrove C, et al. Whole brain segmentation: automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain. Neuron. 31 janv 2002;33(3):341-55.

259. Desikan RS, Ségonne F, Fischl B, Quinn BT, Dickerson BC, Blacker D, et al. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. Neuroimage. 1 juill 2006;31(3):968-80.

260. Ségonne F, Dale AM, Busa E, Glessner M, Salat D, Hahn HK, et al. A hybrid approach to the skull stripping problem in MRI. Neuroimage. juill 2004;22(3):1060-75.

261. Fischl B, Salat DH, van der Kouwe AJW, Makris N, Ségonne F, Quinn BT, et al. Sequence-independent segmentation of magnetic resonance images. Neuroimage. 2004;23 Suppl 1:S69-84.

262. Sled JG, Zijdenbos AP, Evans AC. A nonparametric method for automatic correction of intensity nonuniformity in MRI data. IEEE Trans Med Imaging. févr 1998;17(1):87-97.

263. Ségonne F, Pacheco J, Fischl B. Geometrically accurate topology-correction of cortical surfaces using nonseparating loops. IEEE Trans Med Imaging. avr 2007;26(4):518-29.

264. Dale AM. Optimal experimental design for event-related fMRI. Hum Brain Mapp. 1999;8(2-3):109-14.

265. Fischl B, Dale AM. Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. Proc Natl Acad Sci U S A. 26 sept 2000;97(20):11050-5.

266. Radloff LS. The CES-D Scale: A Self-Report Depression Scale for Research in the General Population. Applied Psychological Measurement. 1 juin 1977;1(3):385-401.

267. Fuhrer R, Rouillon F. La version française de l'échelle CES-D (Center for Epidemiologic Studies-Depression Scale). Description et traduction de l'échelle d'autoévaluation. European Psychiatry. janv 1989;4(3):163-6.

268. Buuren S van, Groothuis-Oudshoorn K. mice: Multivariate Imputation by Chained Equations in R. Journal of Statistical Software. 12 déc 2011;45(1):1-67.

269. Shah AD, Bartlett JW, Carpenter J, Nicholas O, Hemingway H. Comparison of random forest and parametric imputation models for imputing missing data using MICE: a CALIBER study. Am J Epidemiol. 15 mars 2014;179(6):764-74.

270. Buuren S van. Flexible Imputation of Missing Data, Second Edition. Chapman and Hall/CRC; 2018.

271. Cox DR. Regression Models and Life-Tables. Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological). 1972;34(2):187-202.

272. Lamarca R, Alonso J, Gómez G, Muñoz Á. Left-truncated data with age as time scale: An alternative for survival analysis in the elderly population. The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences. 1998;53(5).

273. Schöenfeld D. Partial residuals for the proportional hazards regression model. Biometrika. 1 avr 1982;69(1):239-41.

274. Lin DY, Wei LJ, Ying Z. Checking the Cox model with cumulative sums of martingale-based residuals. Biometrika. 1 sept 1993;80(3):557-72.

275. Klein JP, Moeschberger ML. Survival Analysis: Techniques for Censored and Truncated Data. Springer Science & Business Media; 2006. 543 p.

276. Laird NM, Ware JH. Random-Effects Models for Longitudinal Data. Biometrics. 1982;38(4):963-74.

277. Littell RC, Henry PR, Ammerman CB. Statistical analysis of repeated measures data using SAS procedures. Journal of Animal Science. 1 avr 1998;76(4):1216-31.

278. Littell RC, Pendergast J, Natarajan R. Modelling covariance structure in the analysis of repeated measures data. Statistics in Medicine. 2000;19(13):1793-819.

279. Breiman L. Random Forests. Machine Learning. 1 oct 2001;45(1):5-32.

280. Shang X, Hill E, Li Y, He M. Energy and macronutrient intakes at breakfast and cognitive declines in community-dwelling older adults: a 9-year follow-up cohort study. Am J Clin Nutr. 8 mai 2021;113(5):1093-103.

281. Gu Y, Schupf N, Cosentino SA, Luchsinger JA, Scarmeas N. Nutrient intake and plasma β-amyloid. Neurology. 5 juin 2012;78(23):1832-40.

282. Schindler SE, Bollinger JG, Ovod V, Mawuenyega KG, Li Y, Gordon BA, et al. High-precision plasma β-amyloid 42/40 predicts current and future brain amyloidosis. Neurology. 22 oct 2019;93(17):e1647-59.

283. Gu Y, Brickman AM, Stern Y, Habeck CG, Razlighi QR, Luchsinger JA, et al. Mediterranean diet and brain structure in a multiethnic elderly cohort. Neurology. 17 nov 2015;85(20):1744-51.

284. Luciano M, Corley J, Cox SR, Valdés Hernández MC, Craig LCA, Dickie DA, et al. Mediterranean-type diet and brain structural change from 73 to 76 years in a Scottish cohort. Neurology. 31 janv 2017;88(5):449-55.

285. Staubo SC, Aakre JA, Vemuri P, Syrjanen JA, Mielke MM, Geda YE, et al. Mediterranean diet, micronutrients and macronutrients, and MRI measures of cortical thickness. Alzheimer's & Dementia. 1 févr 2017;13(2):168-77.

286. Tryon MS, Stanhope KL, Epel ES, Mason AE, Brown R, Medici V, et al. Excessive Sugar Consumption May Be a Difficult Habit to Break: A View From the Brain and Body. J Clin Endocrinol Metab. juin 2015;100(6):2239-47.

287. Mujica-Parodi LR, Amgalan A, Sultan SF, Antal B, Sun X, Skiena S, et al. Diet modulates brain network stability, a biomarker for brain aging, in young adults. PNAS. 17 mars 2020;117(11):6170-7.

288. Berticat C, Durand V, Raymond M. Refined Carbohydrate Consumption and Facial Attractiveness. Evol Psychol. 1 oct 2020;18(4):1474704920960440.

289. Rhea EM, Raber J, Banks WA. ApoE and cerebral insulin: Trafficking, receptors, and resistance. Neurobiology of Disease. 1 avr 2020;137:104755.

290. McAlpine FE, Lee J-K, Harms AS, Ruhn KA, Blurton-Jones M, Hong J, et al. Inhibition of soluble TNF signaling in a mouse model of Alzheimer's disease prevents pre-plaque amyloid-associated neuropathology. Neurobiol Dis. avr 2009;34(1):163-77.

291. De Sousa Rodrigues ME, Houser MC, Walker DI, Jones DP, Chang J, Barnum CJ, et al. Targeting soluble tumor necrosis factor as a potential intervention to lower risk for late-onset Alzheimer's disease associated with obesity, metabolic syndrome, and type 2 diabetes. Alzheimers Res Ther. 31 2019;12(1):1.

292. Stawski RS, Almeida DM, Lachman ME, Tun PA, Rosnick CB, Seeman T. Associations Between Cognitive Function and Naturally Occurring Daily Cortisol During Middle Adulthood: Timing Is Everything. J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci. 1 juill 2011;66B(suppl_1):i71-81.

293. Ennis GE, Quintin E-M, Saelzler U, Kennedy KM, Hertzog C, Moffat SD. Cortisol relates to regional limbic system structure in older but not younger adults. Psychoneuroendocrinology. mars 2019;101:111-20.

294. St-Onge M-P, Ard J, Baskin ML, Chiuve SE, Johnson HM, Kris-Etherton P, et al. Meal Timing and Frequency: Implications for Cardiovascular Disease Prevention: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 28 févr 2017;135(9):e96-121.

295. de Castro JM, Bellisle F, Feunekes GIJ, Dalix A-M, De Graaf C. Culture and meal patterns: A comparison of the food intake of free-living American, Dutch, and French students. Nutrition Research. 1 mai 1997;17(5):807-29.

296. Bellisle F, Dalix AM, Mennen L, Galan P, Hercberg S, de Castro JM, et al. Contribution of snacks and meals in the diet of French adults: a diet-diary study. Physiol Behav. juill 2003;79(2):183-9.

297. Kovac J, Husse J, Oster H. A time to fast, a time to feast: the crosstalk between metabolism and the circadian clock. Mol Cells. 31 août 2009;28(2):75-80.

298. Parsons MW, Gold PE. Glucose enhancement of memory in elderly humans: An inverted-U dose-response curve. Neurobiology of Aging. 1 mai 1992;13(3):401-4.

299. Azadbakht L, Mohammadifard N, Akhavanzanjani M, Taheri M, Golshahi J, Haghighatdoost F. The association between dietary glycemic index, glycemic load and diet quality indices in Iranian adults: results from Isfahan Healthy Heart Program. Int J Food Sci Nutr. 2016;67(2):161-9.

300. Jones M, Barclay AW, Brand-Miller JC, Louie JCY. Dietary glycaemic index and glycaemic load among Australian children and adolescents: results from the 2011–2012 Australian Health Survey. British Journal of Nutrition. juill 2016;116(1):178-87.

301. Jacobs DR, Steffen LM. Nutrients, foods, and dietary patterns as exposures in research: a framework for food synergy. Am J Clin Nutr. 1 sept 2003;78(3):508S-513S.

302. Azagba S, Sharaf MF. Disparities in the frequency of fruit and vegetable consumption by socio-demographic and lifestyle characteristics in Canada. Nutr J. 25 oct 2011;10:118.

303. Jetter KM, Cassady DL. The Availability and Cost of Healthier Food Alternatives. American Journal of Preventive Medicine. 1 janv 2006;30(1):38-44.

304. Turrell G, Hewitt B, Patterson C, Oldenburg B, Gould T. Socioeconomic differences in food purchasing behaviour and suggested implications for diet-related health promotion. J Hum Nutr Diet. oct 2002;15(5):355-64.

305. Lefèvre-Arbogast S, Féart C, Dartigues J-F, Helmer C, Letenneur L, Samieri C. Dietary B Vitamins and a 10-Year Risk of Dementia in Older Persons. Nutrients. déc 2016;8(12):761.

306. Ravaglia G, Forti P, Maioli F, Martelli M, Servadei L, Brunetti N, et al. Homocysteine and folate as risk factors for dementia and Alzheimer disease. Am J Clin Nutr. 1 sept 2005;82(3):636-43.

307. Salomé M, Arrazat L, Wang J, Dufour A, Dubuisson C, Volatier J-L, et al. Contrary to ultra-processed foods, the consumption of unprocessed or minimally processed foods is associated with favorable patterns of protein intake, diet quality and lower cardiometabolic risk in French adults (INCA3). Eur J Nutr. 8 mai 2021;

308. Srour B, Fezeu LK, Kesse-Guyot E, Allès B, Debras C, Druesne-Pecollo N, et al. Ultraprocessed Food Consumption and Risk of Type 2 Diabetes Among Participants of the NutriNet-Santé Prospective Cohort. JAMA Intern Med. 16 déc 2019;

309. Hall KD, Ayuketah A, Brychta R, Cai H, Cassimatis T, Chen KY, et al. Ultra-Processed Diets Cause Excess Calorie Intake and Weight Gain: An Inpatient Randomized Controlled Trial of Ad Libitum Food Intake. Cell Metab. 2 juill 2019;30(1):67-77.e3.

310. D'Andrea Meira I, Romão TT, Pires do Prado HJ, Krüger LT, Pires MEP, da Conceição PO. Ketogenic Diet and Epilepsy: What We Know So Far. Front Neurosci. 2019;13:5.

311. Cunnane SC, Courchesne-Loyer A, Vandenberghe C, St-Pierre V, Fortier M, Hennebelle M, et al. Can Ketones Help Rescue Brain Fuel Supply in Later Life? Implications for Cognitive Health during Aging and the Treatment of Alzheimer's Disease. Frontiers in Molecular Neuroscience. 2016;9:53.

312. Lilamand M, Porte B, Cognat E, Hugon J, Mouton-Liger F, Paquet C. Are ketogenic diets promising for Alzheimer's disease? A translational review. Alzheimers Res Ther. 14 avr 2020;12(1):42.

313. Poslusna K, Ruprich J, de Vries JHM, Jakubikova M, van't Veer P. Misreporting of energy and micronutrient intake estimated by food records and 24 hour recalls, control and adjustment methods in practice. Br J Nutr. juill 2009;101 Suppl 2:S73-85.

314. Lafay L, Mennen L, Basdevant A, Charles MA, Borys JM, Eschwège E, et al. Does energy intake underreporting involve all kinds of food or only specific food items? Results from the Fleurbaix Laventie Ville Santé (FLVS) study. Int J Obes Relat Metab Disord. nov 2000;24(11):1500-6.

315. Poppitt SD, Swann D, Black AE, Prentice AM. Assessment of selective under-reporting of food intake by both obese and non-obese women in a metabolic facility. Int J Obes Relat Metab Disord. avr 1998;22(4):303-11.

316. Cohen JFW, Rifas-Shiman SL, Young J, Oken E. Associations of Prenatal and Child Sugar Intake With Child Cognition. American Journal of Preventive Medicine. 1 juin 2018;54(6):727-35.

317. Mizera J, Kazek G, Niedzielska-Andres E, Pomierny-Chamiolo L. Maternal high-sugar diet results in NMDA receptors abnormalities and cognitive impairment in rat offspring. FASEB J. mai 2021;35(5):e21547.

318. Philippou E, Constantinou M. The Influence of Glycemic Index on Cognitive Functioning: A Systematic Review of the Evidence. Adv Nutr. 1 mars 2014;5(2):119-30.

319. Álvarez-Bueno C, Martínez-Vizcaíno V, López EJ, Visier-Alfonso ME, Redondo-Tébar A, Cavero-Redondo I. Comparative Effect of Low-Glycemic Index versus High-Glycemic Index Breakfasts on Cognitive Function: A Systematic Review and Meta-Analysis. Nutrients. août 2019;11(8):1706.

320. Kaplan RJ, Greenwood CE, Winocur G, Wolever TM. Cognitive performance is associated with glucose regulation in healthy elderly persons and can be enhanced with glucose and dietary carbohydrates. Am J Clin Nutr. sept 2000;72(3):825-36.

321. Vega-López S, Ausman LM, Griffith JL, Lichtenstein AH. Interindividual Variability and Intra-Individual Reproducibility of Glycemic Index Values for Commercial White Bread. Diabetes Care. 1 juin 2007;30(6):1412-7.

322. Zeevi D, Korem T, Zmora N, Israeli D, Rothschild D, Weinberger A, et al. Personalized Nutrition by Prediction of Glycemic Responses. Cell. 19 nov 2015;163(5):1079-94.

323. Cryan JF, O'Riordan KJ, Sandhu K, Peterson V, Dinan TG. The gut microbiome in neurological disorders. Lancet Neurol. févr 2020;19(2):179-94.

324. Berry SE, Valdes AM, Drew DA, Asnicar F, Mazidi M, Wolf J, et al. Human postprandial responses to food and potential for precision nutrition. Nat Med. juin 2020;26(6):964-73.

325. Davinelli S, Calabrese V, Zella D, Scapagnini G. Epigenetic nutraceutical diets in Alzheimer's disease. J Nutr Health Aging. nov 2014;18(9):800-5.

326. Nativio R, Donahue G, Berson A, Lan Y, Amlie-Wolf A, Tuzer F, et al. Dysregulation of the epigenetic landscape of normal aging in Alzheimer's disease. Nat Neurosci. avr 2018;21(4):497-505.

327. Pogribny IP, Beland FA. DNA hypomethylation in the origin and pathogenesis of human diseases. Cell Mol Life Sci. juill 2009;66(14):2249-61.

328. Yan W, Zhang Y, Wang L, Yang W, Li C, Wang L, et al. Maternal dietary glycaemic change during gestation influences insulin-related gene methylation in the placental tissue: a genome-wide methylation analysis. Genes & Nutrition. 9 mai 2019;14(1):17.

329. Daniels TE, Sadovnikoff AI, Ridout KK, Lesseur C, Marsit CJ, Tyrka AR. Associations of maternal diet and placenta leptin methylation. Molecular and Cellular Endocrinology. 5 avr 2020;505:110739.

330. Sezgin Z, Dincer Y. Alzheimer's disease and epigenetic diet. Neurochemistry International. 1 déc 2014;78:105-16.

331. Sucres dans l'alimentation | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 22 sept 2021]. Disponible sur: https://www.anses.fr/fr/content/sucres-dans-l%E2%80%99alimentation

ANNEXES

FREQUENCE DE CONSOMMATION ALIMENTAIRE

IDENTIFICATION

Date de naissance (jour/mois/année) /__/__/ /__/__/ /__/__/__/__/

Sexe **1** ☐ Masculin **2** ☐ Féminin

Date d'entretien (jour/mois/année) /__/__/ /__/__/ /__/__/__/__/

CONSIGNES

Vous rencontrerez principalement deux types de questions.

1. *Des questions sur la fréquence moyenne de consommation de tel ou tel aliment :*

Combien de fois prenez-vous ?	**Jamais** ou <1 fois par mois	Nombre de fois par **mois**	Nombre de fois par **semaine**
salade	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍

- ✓ Si vous ne consommez jamais, ou très rarement l'aliment considéré, cochez la case située dans la colonne « Jamais ».
- ✓ Si vous consommez régulièrement l'aliment, mais moins d'une fois par semaine, cochez la case appropriée dans la colonne « Nombre de fois par mois ».
- ✓ Enfin si vous le consommez une fois par semaine ou plus, cochez la case appropriée dans la colonne « Nombre de fois par semaine ».

2. *Des questions sur la fréquence relative de consommation de telle ou telle variété d'une classe d'aliments :*

	toujours	**le plus souvent**	**rarement**	**jamais**
Huile de tournesol	❍	❍	❍	❍
Huile d'olive	❍	❍	❍	❍

- ✓ Cochez, sur chaque ligne, la case qui correspond le mieux à vos habitudes.

Dans tous les ne cochez qu'une seule case par ligne.

AU RÉVEIL / PETIT DÉJEUNER

À l'occasion du petit-déjeuner, que mangez-vous ?	**Jamais** ou <1 fois par mois	Nombre de fois par **mois**	Nombre de fois par **semaine**
Pain	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Biscottes, triscottes, cracottes,…	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Beurre	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Margarine	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Confiture ou miel	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Croissanterie ou viennoiserie (croissants, brioches, pain aux raisins,…)	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Céréales prêtes à consommer	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Biscuits secs	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Gâteaux	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Yaourts ou fromage blanc	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Fromage	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Fruits	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Œufs	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Jambon (ou autres charcuteries)	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Sucre (dans une boisson)	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Édulcorants (sucrettes,…)	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Compote	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍

À l'occasion du petit-déjeuner, que buvez-vous ?	**Jamais** ou <1 fois par mois	Nombre de fois par **mois**	Nombre de fois par **semaine**
Café nature	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Café au lait	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Thé	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Thé au lait	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Chicorée (Ricorée, Nescorée,…)	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Chocolat (ou une boisson chocolatée)	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Lait nature ou avec céréales (hors café, chicorée ou thé au lait)	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Jus de fruit frais ou pur jus du commerce	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Soda (cola, limonade, orangina, fanta,…)	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Soda allégé (light, diet,…)	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Vin	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Bière (standard ou de luxe)	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Bière sans alcool	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Cidre	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍

REPAS DE MIDI

À l'occasion du déjeuner, que mangez-vous ?	**Jamais** ou <1 fois par mois	Nombre de fois par **mois**	Nombre de fois par **semaine**
Crudités (légumes crus en vinaigrette ou non)	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Charcuterie	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Salade	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Soupe	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Sandwichs	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Viande et abats (bœuf, veau, agneau, porc, lapin, jambon)	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Volaille	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Poisson	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Poisson le fréquemment consommé :			
Crustacés ou fruits de mer	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Pâtes	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Riz	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Légumes cuits (hors pommes de terre, pâtes, riz, légumes secs)	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Pommes de terre	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Légumes secs	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Yaourts	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Fromage	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Fruits	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Pain	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Biscottes	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Beurre (en dehors de l'utilisation pour la cuisson)	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Margarine (en dehors de l'utilisation pour la cuisson)	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Tartes salée, quiches, pizza	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Compote	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍

À l'occasion du déjeuner, buvez-vous ?	**Jamais** ou <1 fois par mois	Nombre de fois par **mois**	Nombre de fois par **semaine**
Vin	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Bière (standard ou de luxe)	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Bière sans alcool	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Cidre	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Soda (cola, limonade, orangina, fanta,…)	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Soda allégé (light, diet,…)	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Apéritif (whisky, gin, vodka, pastis, cocktail, champagne, vermouth,…)	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Digestif (cognac, calvados, rhum,…)	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Café	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Thé	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Lait	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Jus de fruit frais ou pur jus du commerce	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍

REPAS DU SOIR

À l'occasion du dîner, que mangez-vous ?	**Jamais** ou <1 fois par mois	Nombre de fois par **mois**	Nombre de fois par **semaine**
Crudités (légumes crus en vinaigrette ou non)	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Charcuterie	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Salade	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Soupe	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Sandwichs	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Viande et abats (bœuf, veau, agneau, porc, lapin, jambon)	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Volaille	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Poisson	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Poisson le fréquemment consommé :			
Crustacés ou fruits de mer	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Pâtes	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Riz	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Légumes cuits (hors pommes de terre, pâtes, riz, légumes secs)	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Pommes de terre	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Légumes secs	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Yaourts	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Fromage	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Fruits	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Pain	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Biscottes	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Beurre (en dehors de l'utilisation pour la cuisson)	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Margarine (en dehors de l'utilisation pour la cuisson)	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Tartes salée, quiches, pizza	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Compote	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍

À l'occasion du dîner, buvez-vous ?	**Jamais** ou <1 fois par mois	Nombre de fois par **mois**	Nombre de fois par **semaine**
Vin	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Bière (standard ou de luxe)	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Bière sans alcool	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Cidre	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Soda (cola, limonade, orangina, fanta,…)	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Soda allégé (light, diet,…)	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Apéritif (whisky, gin, vodka, pastis, cocktail, champagne, vermouth,…)	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Digestif (cognac, calvados, rhum,…)	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Café	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Thé	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Lait	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Jus de fruit frais ou pur jus du commerce	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍

EN DEHORS DES REPAS PRINCIPAUX
ENTRE LE PETIT DÉJEUNER ET LE REPAS DE MIDI

Entre le petit déjeuner et le repas de midi, que mangez-vous ?	**Jamais** ou <1 fois par mois	Nombre de fois par **mois**	Nombre de fois par **semaine**
Pain	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Biscottes, triscottes, cracottes,…	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Beurre	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Margarine	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Confiture ou miel	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Croissanterie ou viennoiserie (croissants, brioches, pain aux raisins,…)	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Céréales prêtes à consommer	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Biscuits secs	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Biscuits confiturés	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Biscuits chocolatés	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Gâteaux	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Yaourts ou fromage blanc	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Fromage	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Fruits	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Œufs	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Jambon (ou autres charcuteries)	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Sucre (dans une boisson)	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Édulcorants (sucrettes,…)	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Bonbons, chocolat ou barres chocolatées	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Compote	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍

Entre le petit déjeuner et le repas de midi, que buvez-vous ?	**Jamais** ou <1 fois par mois	Nombre de fois par **mois**	Nombre de fois par **semaine**
Café nature	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Café au lait	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Thé	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Thé au lait	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Chicorée (Ricorée, Nescorée,…), tisane	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Chocolat (ou une boisson chocolatée)	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Lait nature ou avec céréales (hors café, chicorée ou thé au lait)	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Soupe	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Jus de fruit frais ou pur jus du commerce	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Soda (cola, limonade, orangina, fanta,…)	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Soda allégé (light, diet,…)	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Vin	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Bière (standard ou de luxe)	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Bière sans alcool	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Cidre	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Alcool fort	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍

Entre le repas de midi et le repas du soir

Entre le repas de midi et le repas du soir, que mangez-vous ?	**Jamais** ou <1 fois par mois	Nombre de fois par **mois**	Nombre de fois par **semaine**
Pain	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Biscottes, triscottes, cracottes,…	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Beurre	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Margarine	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Confiture ou miel	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Croissanterie ou viennoiserie (croissants, brioches, pain aux raisins,…)	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Céréales prêtes à consommer	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Biscuits secs	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Biscuits confiturés	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Biscuits chocolatés	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Gâteaux	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Yaourts ou fromage blanc	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Fromage	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Fruits	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Œufs	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Jambon (ou autres charcuteries)	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Sucre (dans une boisson)	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Édulcorants (sucrettes,…)	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Bonbons, chocolat ou barres chocolatées	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Compote	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍

Entre le repas de midi et le repas du soir, que buvez-vous ?	**Jamais** ou <1 fois par mois	Nombre de fois par **mois**	Nombre de fois par **semaine**
Café nature	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Café au lait	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Thé	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Thé au lait	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Chicorée (Ricorée, Nescorée,…), tisane	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Chocolat (ou une boisson chocolatée)	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Lait nature ou avec céréales (hors café, chicorée ou thé au lait)	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Soupe	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Jus de fruit frais ou pur jus du commerce	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Soda (cola, limonade, orangina, fanta,…)	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Soda allégé (light, diet,…)	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Vin	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Bière (standard ou de luxe)	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Bière sans alcool	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Cidre	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Alcool fort	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍

Après le repas du soir ou la nuit

Après le repas du soir ou la nuit, que mangez-vous ?	**Jamais** ou <1 fois par mois	Nombre de fois par **mois**	Nombre de fois par **semaine**
Pain	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Biscottes, triscottes, cracottes,…	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Beurre	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Margarine	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Confiture ou miel	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Croissanterie ou viennoiserie (croissants, brioches, pain aux raisins,…)	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Céréales prêtes à consommer	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Biscuits secs	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Biscuits confiturés	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Biscuits chocolatés	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Gâteaux	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Yaourts ou fromage blanc	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Fromage	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Fruits	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Œufs	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Jambon (ou autres charcuteries)	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Sucre (dans une boisson)	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Édulcorants (sucrettes,…)	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Bonbons, chocolat ou barres chocolatées	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Compote	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍

Après le repas du soir ou la nuit, que buvez-vous ?	**Jamais** ou <1 fois par mois	Nombre de fois par **mois**	Nombre de fois par **semaine**
Café nature	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Café au lait	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Thé	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Thé au lait	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Chicorée (Ricorée, Nescorée,…), tisane	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Chocolat (ou une boisson chocolatée)	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Lait nature ou avec céréales (hors café, chicorée ou thé au lait)	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Soupe	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Jus de fruit frais ou pur jus du commerce	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Soda (cola, limonade, orangina, fanta,…)	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Soda allégé (light, diet,…)	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Vin	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Bière (standard ou de luxe)	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Bière sans alcool	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Cidre	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Alcool fort	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍

Pour la cuisson des aliments, quelles matières grasses utilisez-vous habituellement ?

	toujours	**souvent**	**rarement**	**jamais**
Beurre	❍	❍	❍	❍
Margarine	❍	❍	❍	❍
Huile d'arachide	❍	❍	❍	❍
Huile de tournesol	❍	❍	❍	❍
Huile d'olive	❍	❍	❍	❍
Huile de maïs	❍	❍	❍	❍
Huile de soja	❍	❍	❍	❍
Huile de colza	❍	❍	❍	❍
Huile mélangée (type Isio 4)	❍	❍	❍	❍
Graisse de canard ou d'oie	❍	❍	❍	❍
Autre précisez :	❍	❍	❍	❍

Pour l'assaisonnement des crudités et des légumes (vinaigrette), quelles matières grasses utilisez-vous habituellement ?

	toujours	**souvent**	**rarement**	**jamais**
Huile d'arachide	❍	❍	❍	❍
Huile de tournesol	❍	❍	❍	❍
Huile d'olive	❍	❍	❍	❍
Huile de maïs	❍	❍	❍	❍
Huile de soja	❍	❍	❍	❍
Huile de colza	❍	❍	❍	❍
Huile mélangée (type Isio 4)	❍	❍	❍	❍
Autre précisez :	❍	❍	❍	❍

Sur les tartines ou en accompagnement, quelles matières grasses utilisez-vous habituellement ?

	toujours	**souvent**	**rarement**	**jamais**
Beurre	❍	❍	❍	❍
Margarine	❍	❍	❍	❍
Pâte à tartiner	❍	❍	❍	❍
Autre précisez :	❍	❍	❍	❍

Quel type de pain consommez-vous ?

	Jamais ou <1 fois par mois	Nombre de fois par **mois**	Nombre de fois par **semaine**
Pain blanc (ou pain de mie, viennois…)	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍
Autre pain (complet, céréales, seigle…)	❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍	1 ❍ 2 ❍ 3 ❍ 4 ❍ 5 ❍ 6 ❍ 7 ❍

Qui a répondu au questionnaire alimentaire :

1 ☐ le sujet seul
2 ☐ le sujet aidé d'un proche
3 ☐ un proche seul
4 ☐ autre

Annexe 2. Fréquence de consommation et CG moyenne pour chaque item du FFQ

Item du FFQ	Fréquence moyenne par semaine	Écart-type	CG	CG moyenne par semaine	Écart-type
Petit-déjeuner					
Pain, baguette	3,92	3,28	13,5	**52,96**	44,25
Biscottes	1,90	2,89	7,8	**14,83**	22,52
Confiture	3,15	3,27	10,2	**32,09**	33,32
Viennoiserie	0,54	1,60	15,34	8,23	24,48
Céréales	0,40	1,49	20,25	8,09	30,27
Biscuits secs	0,25	1,14	13,44	3,30	15,33
Gâteaux	0,14	0,83	13,44	1,92	11,20
Sucre	2,46	3,31	6,5	**15,97**	21,52
Fruits	1,00	2,32	6,24	6,25	14,45
Compote	0,14	0,83	8,17	1,16	6,78
Yaourt	0,82	2,14	2,66	2,19	5,69
Lait	0,67	2,02	3,9	2,63	7,87
Chocolat	0,39	1,53	12,04	4,70	18,37
Jus	1,41	2,63	16,38	**23,11**	43,11
Soda	0,01	0,22	16,38	0,17	3,63
Bière	0,01	0,23	5,28	0,06	1,21
Bière sans alcool	0,002	0,069	5,28	0,01	0,36
Déjeuner					
Sandwich	0,05	0,33	13,5	0,69	4,51
Pâtes	1,31	1,01	29	**38,05**	29,40
Riz	0,97	0,89	23	**22,36**	20,38
Pommes de terre	1,94	1,29	17	**33,04**	21,92
Légumineuses	0,60	0,61	5	2,99	3,03
Fruits	5,13	2,61	6,24	**32,03**	16,27
Pain, baguette	6,13	2,15	13,5	**82,77**	29,03
Pizza	0,30	0,55	11	3,30	6,10
Compote	0,61	1,31	8,17	5,01	10,72
Bière	0,09	0,60	5,28	0,48	3,17
Bière sans alcool	0,02	0,31	5,28	0,12	1,62
Soda	0,04	0,41	16,38	0,70	6,78
Jus	0,24	1,05	16,38	3,85	17,23
Soupe	0,68	1,71	11	7,51	18,78
Yaourt	2,28	2,80	2,66	6,08	7,45
Lait	0,18	1,04	3,9	0,68	4,07

Item du FFQ	Fréquence moyenne par semaine	Écart-type	CG	CG moyenne par semaine	Écart-type
Goûter					
Pain, baguette	0,24	1,08	13,5	3,25	14,64
Biscottes	0,16	0,86	7,8	1,26	6,73
Confiture	0,15	0,85	10,2	1,56	8,66
Viennoiserie	0,12	0,68	15,34	1,83	10,41
Céréales	0,02	0,24	20,25	0,37	4,87
Biscuits secs	0,86	1,83	13,44	**11,58**	24,60
Biscuits confiturés	0,05	0,42	13,44	0,70	5,67
Biscuits chocolatés	0,11	0,63	13,44	1,48	8,46
Gâteaux	0,15	0,66	13,44	1,99	8,84
Fruits	0,72	1,76	6,24	4,52	10,99
Sucre	0,29	1,25	6,5	1,92	8,12
Bonbon	0,65	1,75	21,84	**14,30**	38,17
Compote	0,06	0,51	8,17	0,50	4,13
Chocolat	0,10	0,66	12,04	1,24	7,99
Jus	0,39	1,22	16,38	**6,41**	19,99
Soda	0,08	0,59	16,38	1,34	9,60
Bière	0,11	0,62	5,28	0,56	3,28
Bière sans alcool	0,03	0,33	5,28	0,17	1,73
Yaourt	0,27	1,12	2,66	0,72	2,98
Soupe	0,01	0,15	11	0,09	1,61
Lait	0,10	0,72	3,9	0,37	2,79
Dîner					
Sandwich	0,07	0,49	13,5	0,90	6,60
Pâtes	1,09	1,22	29	**31,47**	35,30
Riz	0,61	0,88	23	**14,05**	20,25
Pommes de terre	0,95	1,21	17	**16,20**	20,49
Légumineuses	0,24	0,56	5	1,20	2,81
Fruits	3,96	2,95	6,24	**24,74**	18,40
Pain, baguette	5,62	2,62	13,5	**75,93**	35,37
Pizza	0,38	0,74	11	4,21	8,10
Compote	0,88	1,64	8,17	7,20	13,40
Bière	0,05	0,44	5,28	0,24	2,30
Bière sans alcool	0,01	0,22	5,28	0,06	1,15
Soda	0,02	0,34	16,38	0,37	5,61
Jus	0,13	0,79	16,38	2,16	12,89
Soupe	4,14	2,65	11	**45,50**	29,19
Yaourt	3,61	2,95	2,66	9,59	7,84
Lait	0,10	0,72	3,9	0,40	2,79

MINI MENTAL STATE EXAMINATION (MMSE)

1) Quel jour de la semaine sommes-nous ?
2) Quelle est la date aujourd'hui ?
3) En quel mois sommes-nous ?
4) En quelle saison sommes-nous ?
5) En quelle année sommes-nous ?
6) Où sommes-nous ici ? (Quel hôpital, quelle maison de retraite, rue, lieu-dit ...)
7) A quel étage sommes-nous ?
8) Dans quelle ville sommes-nous ?
9) Dans quel département sommes-nous ?
10) Dans quel pays sommes-nous ?

L'examinateur doit prononcer les mots suivants au rythme de un par seconde.
En cas de difficultés, recommencer jusqu'à 5 fois

Répétez les mots suivants : **citron, clé, ballon**

11) 1er mot cité
12) 2nd mot cité
13) 3ème mot cité

Soustraire 7 de 100 ainsi de suite.

14) 93
15) 86
16) 79
17) 72
18) 65

Vous souvenez-vous des trois mots que vous avez répétés tout à l'heure ?

19) 1er mot cité
20) 2nd mot cité
21) 3ème mot cité

22) Qu'est-ce-que c'est que cela (montrer un crayon)
23) Qu'est-ce-que c'est que cela (montrer la montre)
24) Répétez : **pas de si ni de mais**

Faire exécuter au sujet les trois ordres successifs

25) **Prenez cette feuille de papier,**
26) **pliez-la par le milieu, et**
27) **posez-la par terre.**

28) Lisez ce qui est écrit et faites l'action : **fermez les yeux**
29) Ecrivez une phrase de votre choix sur cette feuille
30) Copiez ce dessin sur cette feuille

Score total sur 30 :

TEST DE GRÖBER ET BUSCHKE

Rappel immédiat

Catégorie		**Item**	**Rappel Immédiat**	**0/1**
Poisson		Sardine		
Vêtement		Bonnet		
Jeu		Puzzle		
Fleur		Muguet		
Profession		Plombier		
Fruit		Abricot		
Métal		Aluminium		
Instrument de musique		Clarinette		
Oiseau		Corbeau		
Arbre		Platane		
Sport		Équitation		
Légume		Épinard		
Danse		Tango		
Maladie		Angine		
Meuble		Divan		
Science		Mathématiques		

Total mots rappelés :

Total intrusions :

Rappel 1

Catégorie	Item	R libre 1	0/1	R indicé 1	0/1
Poisson	Sardine				
Vêtement	Bonnet				
Jeu	Puzzle				
Fleur	Muguet				
Profession	Plombier				
Fruit	Abricot				
Métal	Aluminium				
Instrument de musique	Clarinette				
Oiseau	Corbeau				
Arbre	Platane				
Sport	Équitation				
Légume	Épinard				
Danse	Tango				
Maladie	Angine				
Meuble	Divan				
Science	Mathématiques				

Mots rappelés :

Répétitions :

Intrusions :

Écrire en clair les intrusions éventuelles :

Rappel libre 1 :

Rappel indicé 1 :

Rappel 2

Catégorie	Item	R libre 2	0/1	R indicé 2	0/1
Poisson	Sardine				
Vêtement	Bonnet				
Jeu	Puzzle				
Fleur	Muguet				
Profession	Plombier				
Fruit	Abricot				
Métal	Aluminium				
Instrument de musique	Clarinette				
Oiseau	Corbeau				
Arbre	Platane				
Sport	Équitation				
Légume	Épinard				
Danse	Tango				
Maladie	Angine				
Meuble	Divan				
Science	Mathématiques				

Mots rappelés :

Répétitions :

Intrusions :

Écrire en clair les intrusions éventuelles :

Rappel libre 2 :

Rappel indicé 2 :

Rappel 3

Catégorie	Item	R libre 3	0/1	R indicé 3	0/1
Poisson	Sardine				
Vêtement	Bonnet				
Jeu	Puzzle				
Fleur	Muguet				
Profession	Plombier				
Fruit	Abricot				
Métal	Aluminium				
Instrument de musique	Clarinette				
Oiseau	Corbeau				
Arbre	Platane				
Sport	Équitation				
Légume	Épinard				
Danse	Tango				
Maladie	Angine				
Meuble	Divan				
Science	Mathématiques				

Mots rappelés :

Répétitions :

Intrusions :

Écrire en clair les intrusions éventuelles :

Rappel libre 3 :

Rappel indicé 3 :

TEST DE RETENTION VISUELLE DE BENTON

« Je vais vous monter un dessin pendant 10 secondes. Je vais vous demander de la regarder attentivement. Lorsque j'aurai enlevé le modèle, vous devrez le reconnaître parmi un choix de quatre réponses.
Donc, je vais vous montrer le dessin, vous faites attention aux détails car vous devrez me dire quel dessin vous avez vu. »

Codage de la réponse (lettre A à D) (0/1)

Dessin

D **1**
A **2**
C **3**
C **4**
B **5**
D **6**
B **7**
A **8**
A **9**
C **10**
B **11**
C **12**
A **13**
D **14**
C **15**

Score total sur 15 :

TEST DE GRÖBER ET BUSCHKE (suite)

Rappel différé

Catégorie	Item	R libre	0/1	R indicé	0/1
Poisson	Sardine				
Vêtement	Bonnet				
Jeu	Puzzle				
Fleur	Muguet				
Profession	Plombier				
Fruit	Abricot				
Métal	Aluminium				
Instrument de musique	Clarinette				
Oiseau	Corbeau				
Arbre	Platane				
Sport	Équitation				
Légume	Épinard				
Danse	Tango				
Maladie	Angine				
Meuble	Divan				
Science	Mathématiques				

Mots rappelés :

Répétitions :

Intrusions :

Écrire en clair les intrusions éventuelles :

Rappel libre :

Rappel indicé :

TRAIL MAKING TEST – PARTIE A

« Vous devez relier les chiffres dans l'ordre croissant à partir de 1, sans relever le crayon. Vous allez d'abord le faire sur un exemple, puis nous passerons à une feuille avec plus de chiffres. »

Notez la séquence en clair :

Codez la séquence en ligne :

Nombre de bons déplacements :

Nombre de mauvais déplacements :

Temps total :

TRAIL MAKING TEST – PARTIE B

« Vous allez maintenant relier le 1er chiffre en commençant par 1 avec ma première lettre de l'alphabet A puis le second chiffre 2 avec la seconde lettre de l'alphabet B et ainsi de suite, ceci toujours sans relever le crayon. Vous allez d'abord le faire sur un exemple, puis nous passerons à une feuille avec plus de chiffres et de lettres. »

Notez la séquence en clair :

Codez la séquence en ligne :

Nombre de bons déplacements :

Nombre de mauvais déplacements :

Temps total :

SET TEST D'ISAACS

« Je vais vous nommer une catégorie de mots et je vais vous demander de me donner le plus possible de mots appartenant à cette catégorie. La première catégorie ce sont les couleurs. Je vais donc vous demander de me nommer le plus possible de couleurs auxquelles vous pouvez penser pendant 30 secondes. »

15" 30"

Couleurs

Répétitions non conscientes
Répétitions conscientes
Répétitions avec doute
Intrusions

……
……
……

15" 30"

Animaux

Répétitions non conscientes
Répétitions conscientes
Répétitions avec doute
Intrusions

……
……
……

15" 30"

Fruits

Répétitions non conscientes
Répétitions conscientes
Répétitions avec doute
Intrusions

……
……
……

15" 30"

Villes

Répétitions non conscientes
Répétitions conscientes
Répétitions avec doute
Intrusions

……
……
……

RAPPEL DES CINQ MOTS DE DUBOIS

Rappel immédiat

<u>Épreuve 1. Lecture des mots.</u>

Montrer la liste des cinq mots et dire :
"Je vais vous demander de lire ces cinq mots à voix haute et d'essayer de les retenir car je vous les redemanderai tout à l'heure"
musée……
limonade……
sauterelle……
passoire……
camion……

<u>Épreuve 2. Encodage indicé.</u>

Une fois la liste lue, dire au sujet :
"Pouvez-vous, tout en regardant la feuille, me dire quel est le nom de ...."
nom d'ustensile de cuisine ……
nom de moyen de transport……
nom de boisson. ……
nom de bâtiment……
nom d'insecte ……

<u>Epreuve 3. Rappel libre immédiat.</u>

Retourner alors la feuille et demander au sujet :
"Pouvez-vous me dire les mots que vous venez de lire ?"
musée……
limonade……
sauterelle……
passoire……
camion……

Épreuve 3 : Rappel libre immédiat — Total bons mots rappelés
Total intrusions

Epreuve 4. Rappel indicé immédiat.

Pour les mots non rappelés, et seulement pour ceux-ci, demander :
"Quel était le nom de ... :
nom d'ustensile de cuisine ……..
nom de moyen de transport…….
nom de boisson. ……..
nom de bâtiment…….
nom d'insecte ……..

Épreuve 4 : Rappel indicé immédiat Total bons mots rappelés
Total intrusions

Epreuve 5. Reconnaissance indicée.

Pour les mots non rappelés, même après indiçage, remontrer la liste au sujet en lui disant :
"Le nom d'ustensile de cuisine est : ...
nom d'ustensile de cuisine ……..
nom de moyen de transport…….
nom de boisson. ……..
nom de bâtiment…….
nom d'insecte ……

Rappel différé

Épreuve 1. Rappel libre différé

Demander au sujet :
"Pouvez-vous me redire maintenant les cinq mots que vous avez lus tout à l'heure ?"
musée……
limonade……
sauterelle……
passoire……
camion……

Épreuve 1 : Rappel libre différé — Total bons mots rappelés
Total intrusions

Épreuve 2. Rappel indicé différé.

Pour les mots non rappelés, et seulement pour ceux-ci, demander :
"Quel était le nom de ... :
nom d'ustensile de cuisine ……
nom de moyen de transport……
nom de boisson. ……
nom de bâtiment……
nom d'insecte ……

Épreuve 2 : Rappel indicé différé — Total bons mots rappelés
Total intrusions

Annexe 4. Description des caractéristiques des participants selon le centre

Caractéristiques n (%) ou moyenne (écart-type)	**Bordeaux** n = 1 401	**Montpellier** n = 1376	***P* valeur**
Âge (années)	75,8 (4,8)	76,0 (5,0)	0,3008
Femmes	863 (61,6)	833 (60,5)	0,593
Niveau d'études			<0,0001
Etudes primaires	447 (31,9)	290 (21,1)	
1er cycle	384 (27,4)	400 (29,1)	
2ème cycle	306 (21,8)	329 (23,9)	
Enseignement supérieur	257 (18,3)	357 (25,9)	
MMSE (IQR)	27,6 (27-29)	27,5 (27-29)	0,0157
Porteurs d'APOE4	227 (16,2)	255 (18,53)	0,6154
IMC (kg/m²)	26,39 (4,1)	24,96 (3,55)	<,0001
Diabètes de type 2	149 (10,6)	132 (9,6)	0,3966
Hypertension	917 (65,5)	759 (55,2)	<,0001
Antécédents cardiovasculaire	184 (13,1)	123 (8,9)	0,0005
AVC	61 (4,4)	55 (4,0)	0,7375
Hypercholestérolémie	771 (55,0)	765 (55,6)	0,2067
Traumatisme crânien	62 (4,4)	114 (8,3)	<0,0001
Symptomatologie dépressive	101 (7,2)	119 (8,7)	0,199
Insomnie	331 (23,6)	253 (18,4)	<0,0001
Bonne santé subjective	1328 (94,8)	1329 (96,6)	0,0408
Consommation d'alcool	1134 (80,9)	1167 (84,8)	0,004
Tabagisme (actuel ou passé)	510 (36,4)	556 (40,4)	0,0331
Score de MeDi	4,27 (1,55)	5,12 (1,54)	<0,0001
Activité physique	378 (26,98)	516 (37,5)	<0,0001
Apport énergétique (kcal/j)	1059 (276)	1263 (417)	<0,0001
Charge glycémique (/j)			
Journée	100,7 (28,5)	116,0 (37,8)	<0,0001
Petit-déjeuner	24,0 (12,1)	26,8 (12,9)	<0,0001
Déjeuner	31,7 (9,03)	36,8 (12,3)	<0,0001
Goûter	6,0 (9,06)	10,1 (11,4)	<0,0001
Dîner	32,7 (10,74)	34,3 (14,0)	0,0008

Annexe 5. Association entre la charge glycémique de chaque repas et le risque de démence sur 12 ans de suivi, en excluant les déments au S4 (en plus des déments prévalents, S1 et S2).

	Modèle 1		Modèle 2	
	HR*(IC)	*P* valeur	HR*(IC)	*P* valeur
Total journalière				
CG	0.99 (0.90-1.10)	0.887	0.98(0.87-1.1)	0.678
APOE4	0.86 (0.27-2.79)	0.803	0.86(0.22-3.28)	0.823
CG x APOE4	1.07 (0.97-1.19)	0.168	1.08(0.96-1.21)	0.186
Petit-déjeuner				
GL	0.90 (0.74-1.11)	0.338	0.9(0.71-1.15)	0.401
APOE4	1.10 (0.52-2.34)	0.799	1.35(0.57-3.17)	0.496
CG x APOE4	1.23 (0.95-1.59)	0.109	1.17(0.88-1.56)	0.287
Déjeuner				
GL	0.93 (0.71-1.23)	0.633	0.93(0.66-1.3)	0.66
APOE4	2.16 (0.70-6.72)	0.182	2.04(0.54-7.66)	0.293
CG x APOE4	0.96 (0.70-1.33)	0.817	1(0.68-1.46)	0.992
Goûter				
GL	1.36 (0.99-1.86)	0.056	1.33 (0.91-1.94)	0.139
APOE4	1.46 (0.96-2.22)	0.077	1.58 (0.98-2.52)	0.059
CG x APOE4	1.33 (1.03-1.72)	**0.029**	1.35 (1-1.82)	**0.049**
Dîner				
GL	0.88 (0.69-1.13)	0.332	0.86 (0.64-1.16)	0.315
APOE4	3.16 (1.23-8.06)	0.016	3.23 (1.03-10.12)	0.045
CG x APOE4	0.86 (0.66-1.12)	0.259	0.87 (0.63-1.20)	0.401

Abréviations : APOE4, allèle apolipoprotéine e ε4 ; CG, Charge glycémique ; IC, intervalle de confiance ; HR , hazard ratio.

Modèle 1 ajusté pour l'âge, le sexe, le niveau d'études, l'apport énergétique, l'IMC, le diabète de type 2, l'hypertension, les antécédents cardiovasculaires et AVC, l'hypercholestérolémie, les antécédents de traumatisme crânien, la symptomatologie dépressive, la bonne santé subjective, le tabagisme.

Modèle 2 ajusté additionnellement pour le MeDi et l'activité physique.

** HR pour une augmentation de 10 unités de la CG par jour qui équivaut à consommer 30 g de baguette supplémentaire à chaque repas.*

Résumé

Dans les pays occidentaux, la consommation de glucides raffinés (sucre blanc, sirop de glucose-fructose, céréales raffinées, etc.) a drastiquement augmenté. Des études sur des modèles animaux suggèrent qu'une consommation élevée de glucides raffinés augmente l'agrégation de peptides β-amyloïde (Aβ), l'atrophie de l'hippocampe et pourrait conduire à la maladie d'Alzheimer. Chez l'Homme, les effets à long terme d'une alimentation riche en glucides raffinés sur le développement de la maladie d'Alzheimer sont peu étudiés. Pourtant, l'alimentation est un facteur modifiable clé dans la prévention de la démence. L'objectif principal de cette thèse était d'étudier l'impact d'une alimentation riche en glucides raffinés dans la maladie d'Alzheimer et le déclin des fonctions cognitives chez des sujets âgés de 65 ans et plus, de la cohorte prospective : l'étude des Trois-Cités. Dans les analyses longitudinales (n ≈ 2 700), nous mettons en évidence qu'une consommation élevée de glucides raffinés est associée à un risque augmenté de maladie d'Alzheimer et au déclin cognitif après 12 ans de suivi, chez les porteurs de l'allèle ε4 du gène *apoe*, le principal facteur de risque génétique de la maladie d'Alzheimer. En particulier, cette consommation est associée à un déclin accéléré des fonctions cognitives globales et de la mémoire. Dans les analyses transversales (n ≈ 450), nous montrons qu'une alimentation riche en glucides raffinés est associée à des changements de l'$A\beta_{42}$ plasmatique et du rapport $A\beta_{42}/A\beta_{40}$. Nous soulignons également qu'une alimentation riche en glucides raffinés est associée à une diminution du volume de certaines structures cérébrales de la substance grise, impliquées dans la pathologie de la maladie d'Alzheimer (notamment l'amygdale). L'ensemble de ces résultats suggère qu'une consommation excessive de glucides raffinés est impliquée dans la pathologie de la maladie d'Alzheimer.

Mots-clés : glucides raffinés, maladie d'Alzheimer, déclin cognitif, β-amyloïde, neuroimagerie, épidémiologie

Abstract

In Western countries, the consumption of refined carbohydrates (white sugar, glucose-fructose syrup, refined grain, etc.) has drastically increased. Studies on animal models suggest that high consumption of refined carbohydrates increases the amyloid-β (Aβ) peptides aggregation, the hippocampus atrophy, and could lead to Alzheimer's disease. In humans, the long-term effects of a diet rich in refined carbohydrates on the development of Alzheimer's disease are poorly studied. However, diet is a key modifiable factor in the dementia prevention. The main objective of this thesis was to investigate the impact of a refined carbohydrate-rich diet in Alzheimer's disease and the decline of cognitive functions, in subjects aged 65 years and older, in the prospective cohort: the Three-City study. In the longitudinal analyses (n ≈ 2,700), we emphasize that high refined carbohydrate consumption is associated with an increased risk of Alzheimer's disease and cognitive decline after 12-year follow-up, in carriers of the *apoe* gene ε4 allele, the major genetic risk factor for Alzheimer's disease. In particular, this consumption is associated with an accelerated decline in global cognitive functions and memory. In cross-sectional analyses (n ≈ 450), we demonstrate that a refined carbohydrate-rich diet is associated with changes in plasma $A\beta_{42}$ and $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ ratio. We also highlight that a refined carbohydrate-rich diet is associated with a decreased volume of some grey matter brain structures, involved in Alzheimer's disease pathology (namely the amygdala). Taken together, these results suggest that excessive consumption of refined carbohydrates is involved in the development of Alzheimer's disease pathology.

Keywords: refined carbohydrates, Alzheimer's disease, cognitive decline, amyloid-β, neuroimaging, epidemiology