

56^{èmes} JOURNÉES

de formation et de recherche
de GÉRONTOLOGIE
de l'Ouest et du Centre

**Mois de naissance et cognition chez le sujet
âgé sans trouble neurocognitif majeur :
cohorte MEMENTO**

Dr BOURREAU Léa

Thèse d'exercice – DES de Gériatrie
Soutenue en septembre 2024 – Dirigée par Dr BOURGEAIS Alexis



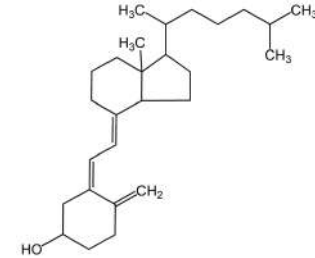
Société de Gerontologie
de l'Ouest et du Centre





Introduction

- Rôle de la vitamine D ⁽¹⁾
 - Action bien connue sur le métabolisme osseux
 - Agit également sur le systeme nerveux central
- Carence en vitamine D :
 - Associée à une diminution des performances cognitives chez le sujet âgé ⁽¹⁻³⁾
 - Fréquence plus importante des troubles neurocognitifs ⁽¹⁻³⁾
- Supplémentation d'une carence pourrait améliorer la cognition ⁽⁴⁻⁵⁾



(1) DeLuca GC et al. The role of vitamin D in nervous system health and disease. *Neuropathology and Applied Neurobiology*. 2013;39(5):458-84.

(2) van der Schaft J, et al. The association between vitamin D and cognition: A systematic review. *Ageing Research Reviews*. 1 sept 2013;12(4):1013-23.

(3) Goodwill AM et al. A systematic Review and Meta-Analysis of The Effect of Low Vitamin D on Cognition. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2017;65(10):2161-8.

(4) da Silva ABJ et al. Impact of vitamin D on cognitive functions in healthy individuals: A systematic review in randomized controlled clinical trials. *Front Psychol*. 29 nov 2022;13:987203.

(5) Annweiler C. Vitamin D in dementia prevention. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2016;1367(1):57-63.



Introduction

- Rôle supposé dès la neuro-embryogénèse ⁽⁶⁾
 - Etude ECLIPSES : diminution des performances à 40 jours de vie si mère carencée en vitamine D ⁽⁷⁾
- Taux de vitamine D fœtal dépendant du taux maternel ⁽⁸⁾
 - Taux maternel dépendant des UV-B, variant selon le mois de l'année ⁽⁹⁾
 - Donc taux fœtal dépendant du mois de l'année et période de grossesse
 - **Mois de naissance = proxy du taux de vitamine D fœtal**

(6) Karras SN, et al. Understanding vitamin D metabolism in pregnancy: From physiology to pathophysiology and clinical outcomes. *Metabolism*. sept 2018;86:112-23.

(7) Voltas N, et al. Effect of Vitamin D Status during Pregnancy on Infant Neurodevelopment: The ECLIPSES Study. *Nutrients*. 19 oct 2020;12(10):3196.

(8) við Streym S, et al. Maternal and infant vitamin D status during the first 9 months of infant life — a cohort study. *Eur J Clin Nutr*. oct 2013;67(10):1022-8.

(9) Dovnik A, et al. Seasonal variations of vitamin D concentrations in pregnant women and neonates in Slovenia. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 1 oct 2014;181:6-9. .

(10) Dobson R, et al. The month of birth effect in multiple sclerosis: systematic review, meta-analysis and effect of latitude. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. avr 2013;84(4):427-32

(11) Disanto G, et al. Month of Birth and Thymic Output. *JAMA Neurology*. 1 avr 2013;70(4):527-8



Hypothèse et objectifs

Impact du mois de naissance sur les performances cognitives chez le sujet âgé ?

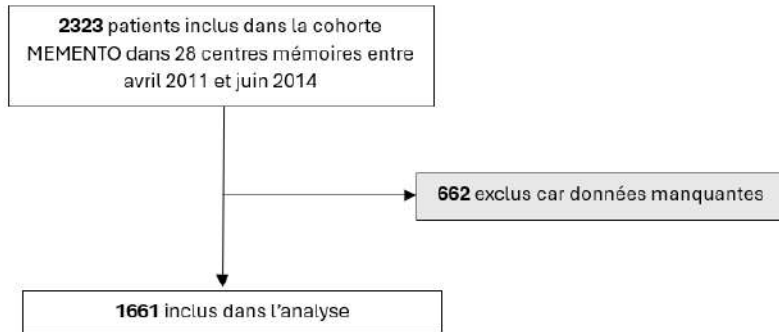
Objectif principal : analyse de l'association entre mois de naissance et performances cognitives globales (MMSE) chez le sujet âgé sans TNC majeur

Objectifs secondaires : analyse de l'association entre mois de naissance et performances cognitives spécifiques (*BREF, Go-No-Go, SPPB, DMS48, empan numérique*) chez le sujet âgé sans TNC majeur



Méthodologie

- Données issues de l'étude de cohorte MEMENTO collectées dans 28 centres mémoires en France
- **Modèle de régression linéaire multivarié**
- Mois de naissance considéré comme **fonction périodique**



[Flowchart](#)

Critères d'inclusion

- Âge > 60 ans
- Plainte cognitive ≥ 1 domaine avec ou sans déficit objectif
- Clinical Dementia Rating ≤ 0.5
- Absence de trouble sensoriel empêchant la réalisation du bilan neuropsychologique
- Consentement écrit

Critères d'exclusion

- Mesure de protection
- Résidence en EHPAD
- Maladie d'Alzheimer avec mutation connue
- Antécédent de neurochirurgie cérébrale
- Contre-indication à l'IRM
- Pathologie neurologique : épilepsie traitée, maladie de Parkinson, tumeur cérébrale, hématome sous-dural, AVC < 3 mois ou séquellaire
- Trouble schizophrénique

Covariables : Âge – Sexe - Latitude de naissance - Niveau d'éducation - Statut marital - IMC (kg/m²) - Hypertension artérielle - Trouble anxieux ou dépressif modéré à sévère - IADL < 4/4 - SPPB < 10/12 - Supplémentation en vitamine D



Résultats

	n = 1 661	
	n (%) or moyenne (± ET)	Intervalle
Mesures démographiques		
Âge (années)	70,9 ± 8,6	32,5-92,7
Femmes	1040 (62,6)	
Célibataire	601 (36,2)	
Niveau d'éducation		
≤ école primaire	230 (13,8)	
Cycle 1 (collège)	383 (23,1)	
Cycle 2 (lycée)	387 (23,3)	
≥ études supérieures	661 (39,8)	
Mesures cliniques		
Indice de masse corporelle (Kg/m ²)	25,5 ± 4,3	14,5-52,5
Hypertension ¹	777 (46,8)	
Dépression et/ou anxiété	885 (53,3)	
Score IADL altéré (<4/4)	277 (16,7)	
Performance physique basse ou intermédiaire ²	389 (22,2)	
Utilisation supplémentation vitamine D	324 (19,5)	
Performances cognitives		
Score MMSE (/30)	28,0 ± 1,8	20-30
Score MMSE normalisé (/100)	78,1 ± 14,7	37-100
TMT A (sec) (n=1654)	48,6 ± 20,2	13-254
DMS 48 différé (/48) (n=1634)	44,5 ± 4,2	10-48
BREF (/18) (n=1642)	16,2 ± 1,9	8-18
TMT B (sec) (n=1625)	112,4 ± 61,7	24-638
Empan numérique (/20) (n=1629)	10,0 ± 3,1	1-20
Go-No-Go ³ (/3) (n=1636)	2,5 ± 0,8	0-3

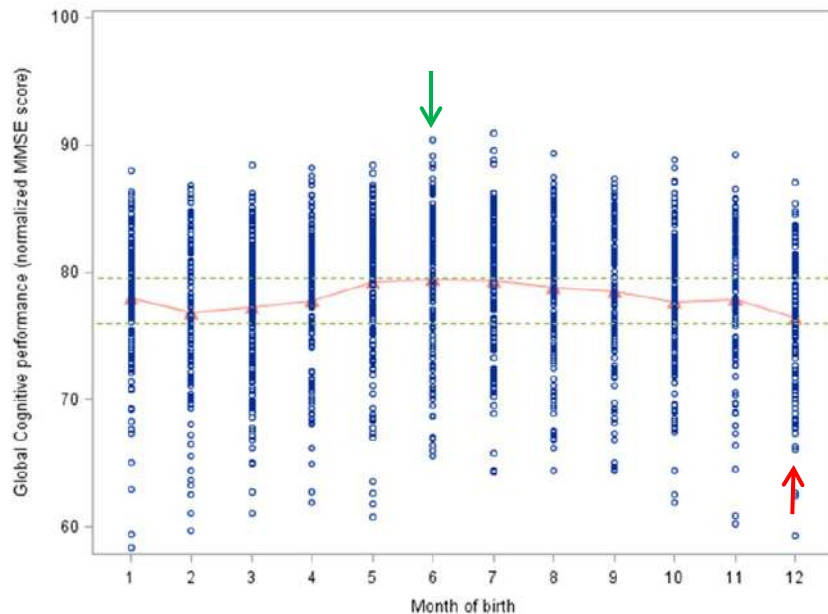
Caractéristiques démographiques des participants



Critère de jugement principal

	β	IC 95%	p-value
Mesures démographiques			
Age (années)	-0,16	[-0,24 ; -0,07]	< 0,001
Latitude de naissance	0,14	[-0,03 ; 0,31]	0,114
Femmes			
Statut marital	1,84	[0,34 ; 3,35]	0,0162
Marié(e)/en concubinage	-		0,546
Célibataire/divorcé(e)/séparé(e)	-0,24	[-1,96 ; 1,48]	
Veuf(ve)	-1,18	[-3,28 ; 0,92]	
Niveau d'éducation			
≤ école primaire	-		<0,001
Cycle 1 (collège)	5,59	[3,33 ; 7,85]	
Cycle 2 (lycée)	8,47	[6,20 ; 10,75]	
≥ études supérieures	11,70	[9,58 ; 13,82]	
Mesures cliniques			
IMC (Kg/m ²)	0,09	[-0,07 ; 0,25]	0,282
Hypertension ¹	-2,03	[-3,41 ; -0,65]	0,004
Dépression et/ou anxiété	-0,06	[-1,42 ; 1,29]	0,927
IADL altéré (<4/4)	-5,61	[-7,43 ; -3,80]	<0,001
Performance physique basse / intermédiaire ²	-1,71	[-3,42 ; -0,00]	0,050
Supplémentation en vitamine D	0,34	[-1,37 ; 2,06]	0,694
Mois de naissance			
Sin (2 π * MoB/12)	-0,53	[-1,46 ; 0,41]	0,269
Cos (2 π * MoB/12)	-1,01	[-1,96 ; -0,07]	0,036

Modèle de régression linéaire multivariée pour l'association entre score MMSE normalisé et mois de naissance (n=1661)

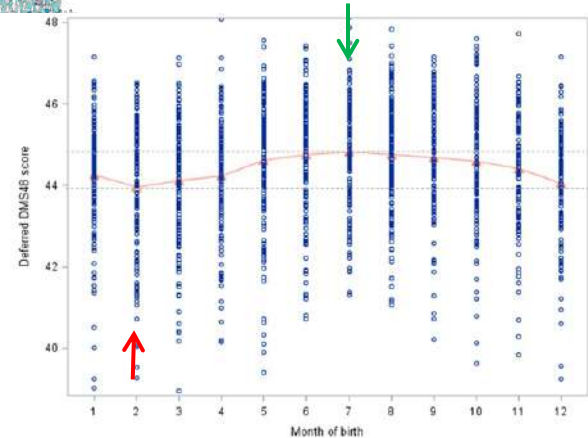


Modélisation trigonométrique du score MMSE normalisé selon le mois de naissance ajusté sur les cofacteurs

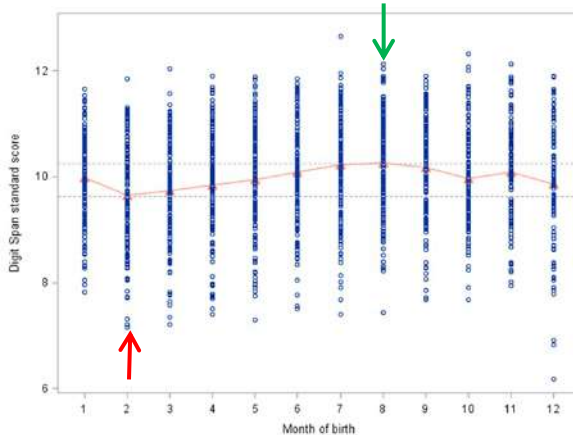


Critères de jugement secondaires

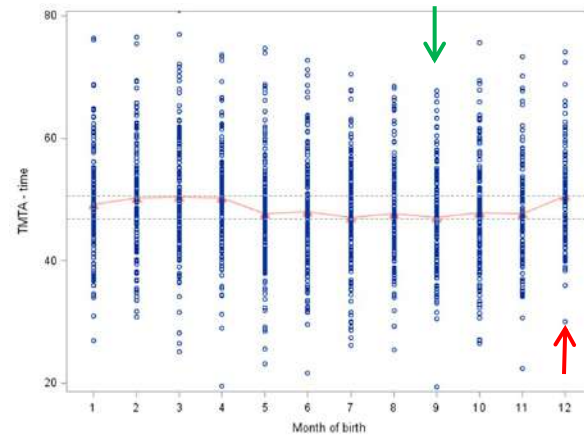
Association entre la fonction sinusale du mois de naissance et le **TMT-A** (β 1,35 ; p 0,03), **DMS 48 différé** (β -0,29 ; p 0,03) et **empan numérique** (β -0,24 ; p 0,02)



DMS 48 DIFFÉRÉ
Mémoire épisodique visuelle



EMPAN NUMERIQUE
Mémoire de travail



TMT-A
Vitesse de traitement

Association entre les différents scores cognitifs et le mois de naissance en modèle de régression multivariée

Pas d'association retrouvée pour la BREF, le TMT-B ou le Go-No-Go



Discussion

- Association entre mois de naissance et MMSE
 - Meilleures performances chez patients **nés en été** (juin, juillet, août, septembre)
 - *Association retrouvée sur certaines fonctions cognitives spécifiques (via TMT-A, empan numérique, DMS 48 différé)*
- **Dans la littérature**
 - **Mois de naissance en hiver** : *facteur de risque identifié* pour certaines pathologies (sclérose en plaques, schizophrénie +/- dépression, risque suicidaire) (10-11)
 - **Cohorte ROTTERDAM** : risque de démence **supérieur chez patients nés en hiver** (HR 1,15 [95% CI 1.01-1.31]) **et automne** (HR 1.17 [95% CI 1.01-1.33]) (12)
 - **Cohorte SHARE** : meilleures performances sur **rappel différé et fluence verbale** chez patients nés en été (13)
 - Corrélation entre **mois de naissance et neuro-imagerie** (14-15)
 - Effet potentiellement transgénérationnel et épigénétique lié à la carence en vitamine D maternelle (16)

(10) Dobson R, et al. The month of birth effect in multiple sclerosis: systematic review, meta-analysis and effect of latitude. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. avr 2013;84(4):427-32

(11) Disanto G, et al. Month of Birth and Thymic Output. *JAMA Neurology*. 1 avr 2013;70(4):527-8

(12) Mooldijk SS, et al. Season of birth and the risk of dementia in the population-based Rotterdam Study. *Eur J Epidemiol*. 1 mai 2021;36(5):497-506.

(13). Kucera M, et al. Association Between Season of Birth and Cognitive Aging in Older Adults: Pan-European Population-Based Study on 70,000 Individuals. *Journal of Alzheimer's Disease*. 1 janv 2021;82(4):1703-13.

(14) Viejo-Romero M, et al. An epidemiological study of season of birth, mental health, and neuroimaging in the UK Biobank. *PLoS One*. 2024;19(5):e0300449.

(15) Torigoe M, et al. Increased brain gyrfication and cortical thinning in winter-born patients with schizophrenia spectrum. *Front Psychiatry*. 2024;15:1368681.

(16) Kadalayil L, et al. Analysis of DNA methylation at birth and in childhood reveals changes associated with season of birth and latitude. *Clin Epigenetics*. 11 sept 2023;15(1):148.



Discussion

- Association liée aux variations du taux de vitamine D ?
 - **Cofacteurs saisonniers +++**
 - Rôle majeur de l'environnement dès l'embryogénèse
 - Impact du taux de vitamine D semblant plus important sur le 1^{er} trimestre de grossesse
- Peu d'études sur l'impact d'une carence en vitamine D pendant la grossesse +/- bénéfique d'une supplémentation
 - Pas d'effets indésirables retrouvés (17)
 - Intérêt d'une supplémentation plus systématique ?

Forces
<ul style="list-style-type: none">• Large échantillon, étude multicentrique• Pas de politique de santé publique de supplémentation pendant la grossesse• Tests variés évaluant différentes fonctions cognitives• Répartition des mois de naissance similaires à la population française
Limites
<ul style="list-style-type: none">• Mois de naissance = approximation du taux de vitamine D• Cofacteurs saisonniers potentiels : pollution, température, pollens, agents infectieux, âge d'entrée à l'école, nutrition, ...• Design observationnel et rétrospectif• Population avec haut niveau d'éducation



Conclusion

- **Association entre mois de naissance et performances cognitives**
 - Chez le sujet âgé sans trouble neurocognitif majeur
 - Performances semblent meilleures en été
- **Quelles perspectives ?**
 - Nécessité **d'études à plus fort niveau de preuve**
 - **Quel moment clé** d'une carence en vitamine D pendant la grossesse ?
 - **Impact d'une supplémentation** pendant la grossesse ?
 - **Rôle des facteurs environnementaux** sur la neuro-embryogénèse ?



Mois de naissance et cognition chez le sujet âgé sans trouble neurocognitif majeur : cohorte MEMENTO

Merci pour votre attention

Dr BOURREAU Léa

Thèse d'exercice - DES de Gériatrie

Soutenue en septembre 2024 - Dirigée par Dr BOURGEAIS Alexis