



Open Archive TOULOUSE Archive Ouverte (OATAO)

OATAO is an open access repository that collects the work of Toulouse researchers and makes it freely available over the web where possible.

This is an author-deposited version published in : [http://oatao.univ-toulouse.fr/Eprints ID : 12236](http://oatao.univ-toulouse.fr/Eprints/ID%3A12236)

To cite this version :

Michel, Virginie. *Myrtilles et mémoire : les myrtilles protègent-elles des pertes de mémoire liées à l'âge ? Etude bibliographique.*
Thèse d'exercice, Médecine vétérinaire, Ecole Nationale
Vétérinaire de Toulouse - ENVT, 2014, 85 p.

Any correspondance concerning this service should be sent to the repository administrator: staff-oatao@inp-toulouse.fr.

MYRTILLES ET MEMOIRE :

LES MYRTILLES PROTEGENT-ELLES DES

PERTES DE MEMOIRE LIEES A L'AGE ?

ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

THESE

pour obtenir le grade de
DOCTEUR VETERINAIRE

DIPLOME D'ETAT

*présentée et soutenue publiquement
devant l'université Paul-Sabatier de Toulouse*

par

MICHEL Virginie

Née, le 12 avril 1985 à Fréjus (83)

Directeur de thèse : M. Denis CORPET

JURY

PRESIDENT :

M. Jérémie PARIENTE

Professeur à l'université Paul-Sabatier de TOULOUSE

ASSESEURS :

M. Denis CORPET

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

M. Giovanni MOGICATO

Maître de conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

**Ministère de l'Agriculture de l'Agroalimentaire et de la Forêt
ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE**

Directeur : M. Alain MILON

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

- M. AUTEFAGE André, *Pathologie chirurgicale*
- Mme CLAUW Martine, *Pharmacie-Toxicologie*
- M. CONCORDET Didier, *Mathématiques, Statistiques, Modélisation*
- M. CORPET Denis, *Science de l'Aliment et Technologies dans les Industries agro-alimentaires*
- M. DELVERDIER Maxence, *Anatomie Pathologique*
- M. ENJALBERT Francis, *Alimentation*
- M. FRANC Michel, *Parasitologie et Maladies parasitaires*
- M. MARTINEAU Guy, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*
- M. PETIT Claude, *Pharmacie et Toxicologie*
- M. REGNIER Alain, *Physiopathologie oculaire*
- M. SAUTET Jean, *Anatomie*
- M. SCHELCHER François, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*

PROFESSEURS 1^{er} CLASSE

- M. BERTHELOT Xavier, *Pathologie de la Reproduction*
- M. BOUSQUET-MELOU Alain, *Physiologie et Thérapeutique*
- M. DUCOS Alain, *Zootecnie*
- M. FOUCRAS Gilles, *Pathologie des ruminants*
- M. LEFEBVRE Hervé, *Physiologie et Thérapeutique*

PROFESSEURS 2^{ème} CLASSE

- M. BAILLY Jean-Denis, *Hygiène et Industrie des aliments*
- Mme BENARD Geneviève, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
- M. BERTAGNOLI Stéphane, *Pathologie infectieuse*
- M. BRUGERE Hubert, *Hygiène et Industrie des aliments d'Origine animale*
- Mme CHASTANT-MAILLARD Sylvie, *Pathologie de la Reproduction*
- Mme GAYRARD-TROY Véronique, *Physiologie de la Reproduction, Endocrinologie*
- M. GUERRE Philippe, *Pharmacie et Toxicologie*
- Mme HAGEN-PICARD Nicole, *Pathologie de la Reproduction*
- M. JACQUIET Philippe, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
- M. LIGNEREUX Yves, *Anatomie*
- M. MEYER Gilles, *Pathologie des ruminants*
- M. PICAUVET Dominique, *Pathologie infectieuse*
- M. SANS Pierre, *Productions animales*
- Mme TRUMEL Catherine, *Biologie Médicale Animale et Comparée*

PROFESSEURS CERTIFIES DE L'ENSEIGNEMENT AGRICOLE

- Mme MICHAUD Françoise, *Professeur d'Anglais*
- M. SEVERAC Benoît, *Professeur d'Anglais*

MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE

- M. BERGONIER Dominique, *Pathologie de la Reproduction*
Mlle BOULLIER Séverine, *Immunologie générale et médicale*
Mme BOURGES-ABELLA Nathalie, *Histologie, Anatomie pathologique*
Mlle DIQUELOU Armelle, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*
M. JOUGLAR Jean-Yves, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*
Mme LETRON-RAYMOND Isabelle, *Anatomie pathologique*
M. LYAZRHI Faouzi, *Statistiques biologiques et Mathématiques*
M. MATHON Didier, *Pathologie chirurgicale*
Mme PRIYMENKO Nathalie, *Alimentation*

MAITRES DE CONFERENCES (classe normale)

- M. ASIMUS Erik, *Pathologie chirurgicale*
Mme BENNIS-BRET Lydie, *Physique et Chimie biologiques et médicales*
Mlle BIBBAL Delphine, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
Mme BOUCLAINVILLE-CAMUS Christelle, *Biologie cellulaire et moléculaire*
Mlle CADIERGUES Marie-Christine, *Dermatologie*
M. CONCHOU Fabrice, *Imagerie médicale*
M. CORBIERE Fabien, *Pathologie des ruminants*
M. CUEVAS RAMOS Gabriel, *Chirurgie Equine*
Mme DANIELS Hélène, *Microbiologie-Pathologie infectieuse*
Mlle DEVIERS Alexandra, *Anatomie-Imagerie*
M. DOSSIN Olivier, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*
Mlle FERRAN Aude, *Physiologie*
M. GUERIN Jean-Luc, *Elevage et Santé avicoles et cunicoles*
M. JAEG Jean-Philippe, *Pharmacie et Toxicologie*
Mlle LACROUX Caroline, *Anatomie Pathologique des animaux de rente*
Mlle LAVOUE Rachel, *Médecine Interne*
M. LIENARD Emmanuel, *Parasitologie et maladies parasitaires*
M. MAILLARD Renaud, *Pathologie des Ruminants*
Mme MEYNAUD-COLLARD Patricia, *Pathologie Chirurgicale*
M. MOGICATO Giovanni, *Anatomie, Imagerie médicale*
M. NOUVEL Laurent, *Pathologie de la reproduction (en disponibilité)*
Mlle PALIERNE Sophie, *Chirurgie des animaux de compagnie*
Mlle PAUL Mathilde, *Epidémiologie, gestion de la santé des élevages avicoles et porcins*
Mme PRADIER Sophie, *Médecine interne des équidés*
M. RABOISSON Didier, *Productions animales (ruminants)*
Mme TROGELER-MEYNADIER Annabelle, *Alimentation*
M. VOLMER Romain, *Microbiologie et Infectiologie (disponibilité à cpt du 01/09/10)*
M. VERWAERDE Patrick, *Anesthésie, Réanimation*
Mme WARET-SZKUTA Agnès, *Production et pathologie porcine*

MAITRES DE CONFERENCES et AGENTS CONTRACTUELS

- M. BOURRET Vincent, *Microbiologie et infectiologie*
M. DAHAN Julien, *Médecine Interne*
Mme FERNANDEZ Laura, *Pathologie de la reproduction*

ASSISTANTS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE CONTRACTUELS

- M. DOUET Jean-Yves, *Ophthalmologie*

Remerciements

A Monsieur le Professeur Jérémie PARIENTE

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Neurologue

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury de thèse,

Hommages respectueux.

A Monsieur le Professeur Denis CORPET

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Sciences de l'aliment et technologie dans les industries agro-alimentaires

Qu'il trouve ici tous mes remerciements pour son aide et sa présence tout au long de ce travail.

A Monsieur le Docteur Giovanni MOGICATO

Maitre de conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Anatomie et imagerie médicale

Sincères remerciements.

Remerciements

A ma maman **Véronique**. Merci de m'avoir toujours accompagnée et soutenue jusqu'au bout de la réalisation de mes rêves.

A la mémoire de mes grands-parents de cœur, **Roger** et **Jacqueline**, j'aurai tout donné pour que vous soyez encore à mes côtés.

A **Didier**, merci pour ton soutien lors de ces années d'études, dans les bons, comme dans les mauvais moments. Maururu roa pour ta patience, tu illumines ma vie. Je t'aime.

A **Huguette** et **Roland**, merci de m'avoir si bien adopté, merci pour vos encouragements, pour votre soutien.

A **Elsa**, heureusement qu'on est aussi nulles en anglais l'une que l'autre... Sans toi, la vie à l'école n'aurait pas été la même ! (« Heu oui, diesel, c'est la même chose que gasoil ! ») ; A **Diane**, merci pour toutes ces aventures que nous avons vécues ensemble (4L tro-phy ! phy ! phy ! phy !) ; merci pour tous ces merveilleux moments passés à vos côtés !

A **Lilian**, **Peggy**, **Charlotte**, merci pour tous ces fous rires et toutes ces longues discussions à refaire le monde sur les marches du bâtiment B...

A **Elo**. A **Tom**. A **Anne-Cé**...

Table des matières

I. LES DIFFERENTES FONCTIONS COGNITIVES	18
A. FONCTIONS COGNITIVES DE BASE	18
1. <i>L'attention</i>	18
2. <i>Mémoire de travail</i>	19
3. <i>Mémoire à long terme</i>	20
a. Mémoire déclarative ou explicite	21
b. Mémoire implicite	22
4. <i>Perception</i>	23
B. FONCTIONS COGNITIVES SUPERIEURES	24
1. <i>Parole et langage</i>	24
2. <i>Prise de décision</i>	24
C. BILAN SUR LES FONCTIONS COGNITIVES	24
II. IMPACT DU VIEILLISSEMENT SUR « LES » MÉMOIRES.....	26
A. EFFETS DU VIEILLISSEMENT SUR LA MEMOIRE DE TRAVAIL.....	26
1. <i>Ressources attentionnelles réduites</i>	26
2. <i>Réduction de la vitesse de traitement de l'information</i>	27
3. <i>Le contrôle inhibiteur</i>	27
B. EFFETS DU VIEILLISSEMENT SUR LA MEMOIRE A LONG TERME.....	27
1. <i>Mémoire explicite ou déclarative</i>	27
a. Mémoire épisodique	27
b. Mémoire sémantique, autobiographique.....	28
2. <i>Mémoire implicite</i>	29
a. Mémoire prospective	29
b. Mémoire procédurale	29
C. RAISONS DE LA VARIABILITE INTER-INDIVIDUELLE.....	29
1. <i>notion de réserve cognitive</i>	29
2. <i>Neurogénèse dans l'hippocampe et dans le corps calleux</i>	31
D. BILAN SUR LE VIEILLISSEMENT DE LA MEMOIRE.....	32
III. QUELS ALIMENTS INFLUENT SUR LE VIEILLISSEMENT CEREBRAL ?.....	34
A. THEORIE DE LA REDUCTION CALORIQUE	34
B. LES Ω -3 ET Ω -6	36
1. <i>Place des oméga-3 et oméga-6 dans les acides gras</i>	36
2. <i>Sources alimentaires d'AGPI et apports recommandés en AGPI</i>	39
3. <i>Effets des Ω-3 et Ω-6 sur le vieillissement de la Mémoire</i>	41
a. Rôle des Ω -3 et Ω -6 au sein du cerveau.....	41
b. Effets des Ω -3 sur la mémoire	42

c.	Effet des Ω -6 sur la mémoire	43
C.	LES ANTIOXYDANTS.....	44
1.	<i>Théorie des radicaux libres, ou stress oxydatif</i>	44
2.	<i>Différents antioxydants et sources alimentaires</i>	45
a.	Vitamines anti-oxydantes : vitamine A, C et E	46
b.	Polyphénols	47
c.	Bilan sur les antioxydants	47
D.	LA CAFEINE : UN STIMULANT.....	48
1.	<i>Caféine : structure et effets sur le cerveau</i>	48
2.	<i>Caféine et mémoire</i>	50
IV.	LES MYRTILLES « PROTEGENT-ELLES » LA MEMOIRE ?.....	52
A.	GENERALITES SUR LES MYRTILLES.....	52
B.	ETUDES DE L'EFFET DES MYRTILLES SUR LA MEMOIRE DES RONGEURS	54
C.	EFFETS DES MYRTILLES AU SEIN DU CERVEAU	58
1.	<i>Action des myrtilles sur les ROS</i>	58
2.	<i>Limitation du stress oxydant et de l'inflammation</i>	58
3.	<i>Diminution de la quantité de peptide amyloïde β</i>	60
4.	<i>Diminution du nombre de protéines mal conformées</i>	60
5.	<i>Augmentation de la neurogénèse dans l'hippocampe</i>	60
6.	<i>Diminution de l'apoptose</i>	61
7.	<i>Schémas bilan sur les différentes actions des myrtilles</i>	61
D.	ETUDES D'INTERVENTION CHEZ L'HOMME.....	62

Table des abréviations

AA : acide arachidonique
ADP : adénosine biphosphate
AG : acide gras
AGMI : acide gras mono-insaturé
AGPI : acide gras polyinsaturé
AGS : acide gras saturé
ALA : acide α -linoléinique
AMP : adénosine monophosphate
AMPc : adénosine monophosphate cyclique
AMPK : AMP Kinase
ANC : apports nutritionnels conseillés
ANSES : agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation
ATP : adénosine triphosphate
A β : peptide amyloïde- β
BDNF : facteurs neurotrophiques issus du cerveau (brain derived neurotrophic factor)
BDNF : brain derived neurotrophic factor
CREB : C-AMP Response Element-binding protein
DHA : acide docosahexaénoïque
DL₅₀ : dose létale 50
DPA : acide docosapentaénoïque
EPA : acide eicosapentaénoïque
GH : hormone de croissance
GPx : glutathion peroxydase
IGF : insuline-like growth factor-1
KA : acide kaïnique
LA : acide linoléinique
NCP : néocortex postérieur
OA : acide oléique
pCREB : CREB phosphorylée
PFC : cortex préfrontal

PL : glycérophospholipides

pPKCgamma : protéine kinase C gamma phosphorylée

ROS : substances réactives oxygénées

SOD : superoxyde dismutase

TOR : sérine thréonine kinase target of rapamycin

USDA : united states department of agriculture

Table des figures :

Figure 1 : Quatre lobes (ou cortex) du cerveau.

Figure 2 : Effet du vieillissement sur les différents types d'attention, seule l'attention partagée est vraiment affectée

Figure 3 : Localisation du cortex (ou lobe) préfrontal

Figure 4 : Organigramme représentant les différents types de mémoires long terme

Figure 5 : Localisation de l'hippocampe.

Figure 6 : Localisation des noyaux gris centraux

Figure 7 : Organigramme représentant toutes les fonctions cognitives

Figure 8 : Les personnes ayant une réserve cognitive élevée peuvent soutenir un niveau d'atteinte cérébrale plus élevé avant de présenter des signes de détérioration cognitive.

Figure 9 : Hémisphère cérébral gauche – face médiale – localisation de l'hippocampe et du corps calleux.

Figure 10 : Effets de la restriction calorique sur certaines protéines entraînant par la suite l'augmentation de la durée de vie

Figure 11 : Structure des précurseurs des familles Ω -3 et Ω -6 : l'acide linoléique et l'acide α -linoléique

Figure 12 : Synthèse des principaux AGPI Ω -3 et Ω -6 à partir de l'acide oléique (schémas simplifié)

Figure 13 : Composition en AG de différentes huiles végétales courantes

Figure 14 : effets de l'accumulation de ROS lors du vieillissement

Figure 15 : Principaux ROS et mécanismes enzymatiques endogènes permettant de lutte contre le stress oxydatif

Figure 16 : structure de la caféine

Figure 17 : structure de l'adénine

Figure 18 : structure chimique de l'adénosine

Figure 19 : Résumé de tous les effets de la caféine sur le corps humain

Figure 20 : structure biochimique de la cyanidine-3-glucoside

Figure 21 : structure biochimique du resveratrol

Figure 22 : piscine de Morris

Figure 23 : Résultats des rats de 21 mois dans la piscine de Morris avec et sans supplémentation en myrtilles

Figure 24 : Différences de résultats entre les rats traités ou non au KA et supplémentés ou non en myrtilles [144]

Figure 25 : corrélation entre l'amélioration de la mémoire spatiale et les niveaux de pCREB dans l'hippocampe des rats

Figure 26 : Cascade entraînant l'activation de la protéine CREB et donc la transcription de certains gènes

Figure 27 : Synthèse des différents effets des myrtilles sur la mémoire

Figure 28 : comparaison des performances de la mémoire des individus avant le début de l'expérience (baseline) et après avoir bu du jus de myrtille pendant 12 semaines (final) grâce au test d'association de paires (V-PAL) et au test de rappel libre (CVLT)

Figure 29 : comparaison des performances de la mémoire des individus ayant reçu la boisson placebo (placebo) et de ceux ayant bu du jus de myrtille pendant 12 semaines (blueberry) grâce au test d'association de paires (V-PAL) et au test de rappel libre (CVLT)

Figure 30 : augmentation de deux polyphénols dans le sang suite à l'ingestion des extraits de myrtilles

Figure 31 : diminution de l'activité oxydase de la NADPH l'endothélium en fonction du temps

Figure 32 : augmentation de la relaxation de en fonction du temps après ingestion des myrtilles

Table des tableaux :

Tableau 1 : AGPI de la famille des Ω -3 et Ω -6

Tableau 2 : Composition moyenne en EPA, en DHA et en AGPI Ω -3 totaux de quelques poissons et fruits de mer (mg/100g)

Tableau 3 : Besoins physiologiques minimaux en AG totaux et en AGPI indispensable chez l'homme adulte pour une ration énergétique quotidienne de 2000 Kcal

Tableau 4 : ANC des différentes vitamines en mg/j [ANSES].

Tableau 5 : Différents antioxydants de l'alimentation

Tableau 6 : Composition comparée de quelques fruits rouges, dont les myrtilles

Introduction

Le vieillissement, de manière générale, se définit comme étant une incapacité progressive à s'adapter aux conditions variables de l'environnement [1]. Dans le cas du vieillissement cérébral, il faut différencier le vieillissement normal, de celui que l'on qualifie de pathologique. En tête de liste des vieillissements pathologiques on trouve la maladie d'Alzheimer. Il ne sera question dans ce travail que du vieillissement cérébral normal et plus particulièrement du vieillissement cérébral ayant un impact sur la mémoire.

La mémoire quant à elle se définit comme étant une activité biologique et psychique qui permet d'emmagasiner, de conserver et de restituer des informations [2]. On parle aussi de réminiscence ou de souvenir. Il n'y a pas qu'une mémoire, en réalité, on peut définir différents types de mémoires : la mémoire de travail, qui est la capacité limitée à maintenir et à traiter plusieurs informations en même temps durant un court laps de temps, la mémoire épisodique, qui est celle des faits vécus, de la biographie, des informations dépendant d'un contexte précis en termes de lieu, de temps et de circonstance, la mémoire procédurale, qui est celle des gestes appris, difficilement verbalisable et enfin la mémoire sémantique qui est celle des connaissances générales sur le monde, incluant les faits, les concepts et le vocabulaire [3]. La mémoire est souvent opposée à l'oubli, mais l'oubli n'est pas négatif dans toutes les situations. L'oubli nous permet de ne pas retenir les milliers d'informations traitées par notre cerveau mais non essentielles pour l'avenir, c'est donc lui qui nous permet de ne pas saturer notre cerveau. Cependant, l'oubli dont parlent les personnes âgées est plutôt le fait de ne pas se rappeler de faits importants, et c'est afin de contrecarrer ce dernier type d'oubli que nous allons voir comment entretenir ce fabuleux outil qu'est la mémoire.

On parle de cognition lorsque l'on veut parler de l'ensemble des capacités mentales qui permettent l'acquisition et le maintien de connaissances dont la mémoire fait partie. Elle est qualifiée de fonction cognitive de base. La cognition correspond à la faculté de traiter, de transformer, et d'emmagasiner des informations pour les

réutiliser. Son bon fonctionnement dépend de l'intégrité de l'ensemble du cerveau et non d'une seule partie [3].

Le cerveau est un organe complexe n'étant ni stable, ni inerte, son organisation est en constante évolution, de la naissance à la mort, en fonction des stimulations qu'il reçoit, grâce à sa plasticité. Ce dernier ne devient que pleinement fonctionnel à la fin de l'adolescence, lorsque la myélinisation des neurones est terminée [34]. Cet organe grâce auquel nous sommes doués de mémoire, représente une faible part du poids corporel. Chez l'adulte il représente 2.3% du poids corporel, cette part est un peu plus importante chez l'enfant où il représente 11% du poids corporel [4]. Cependant, malgré cette faible proportion, c'est un organe qui mobilise une part importante des besoins énergétiques quotidiens de l'organisme avec 23% pour l'homme et jusqu'à 74% des besoins énergétiques quotidiens à la naissance [4]. Le cerveau est donc un organe très demandeur en énergie, notamment chez l'enfant en bas âge. L'alimentation joue alors un rôle essentiel sur le développement, mais aussi sur le vieillissement cérébral [5]. La présence de réserve de gras est chez l'enfant en bas âge un facteur essentiel au bon développement du cerveau car elle permet de combler l'énorme demande d'énergie de cet organe, permettant ainsi son développement optimum [5].

Les myrtilles sont des fruits issus d'une airelle qui pousse en Europe sur les montagnes humides [2]. Ces baies ont la réputation d'améliorer la mémoire, mais cela est-il vrai ? Ce travail dans un troisième temps parlera des dernières études concernant les myrtilles afin de décrire leurs effets démontrés sur le vieillissement cérébral.

I. LES DIFFERENTES FONCTIONS COGNITIVES

Les fonctions cognitives regroupent l'ensemble des capacités mentales qui permettent de traiter, de transformer, et d'emmagasiner des informations afin de les réutiliser pour l'acquisition et le maintien de connaissances. Ces fonctions cognitives sont divisées en deux grands groupes : les fonctions de bases et les fonctions supérieures.

A. FONCTIONS COGNITIVES DE BASE

1. L'ATTENTION

L'attention est la base de la cognition, hors de toutes les tâches qui sont devenues habituelles ou automatiques. De nombreuses autres fonctions cognitives nécessitent que l'attention soit fonctionnelle. Le déclin de cette dernière peut donc avoir des effets sur de nombreux autres domaines (notamment la mémoire) [6]. L'attention peut se découper en 3 types différents qui sont l'attention sélective, l'attention partagée et enfin l'attention soutenue. Peu importe le type d'attention, la neuro-imagerie a montré que pour les trois c'est le lobe frontal (figure 1) qui est responsables de cette fonction cognitive.

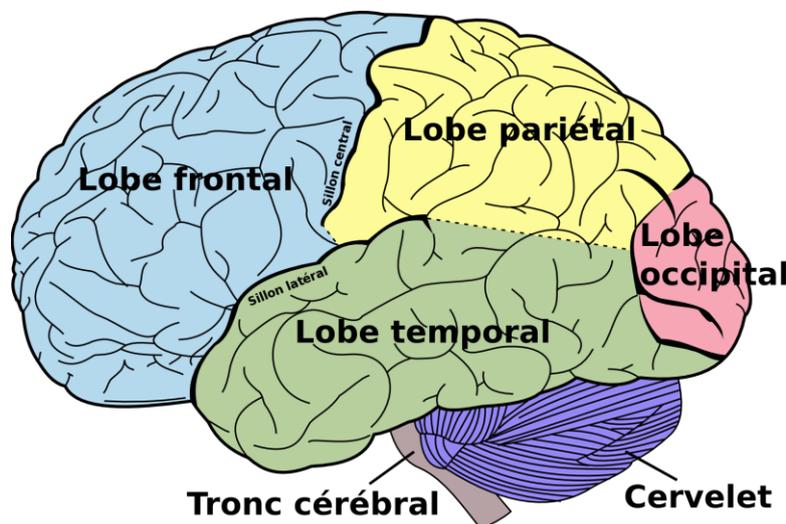


Figure 1 : Quatre lobes (ou cortex) du cerveau.
[http://fr.wikipedia.org/wiki/Cerveau_humain]

L'attention sélective est la capacité d'isoler un stimulus en particulier. Elle n'est pas vraiment altérée lors du vieillissement mais peut être ralentie [6]. L'attention partagée est le traitement de plusieurs stimuli simultanément. Ce type d'attention s'évalue en

comparant la vitesse de traitement des stimuli pris un par un avec la vitesse de traitement des stimuli joints. La diminution de l'attention partagée chez les personnes âgées est due d'une part au ralentissement de la communication nerveuse, et d'autre part à la diminution des ressources de traitement de l'information [6] (figure 2). L'attention soutenue est la capacité à maintenir la concentration pendant une longue durée sur une même tâche [6].

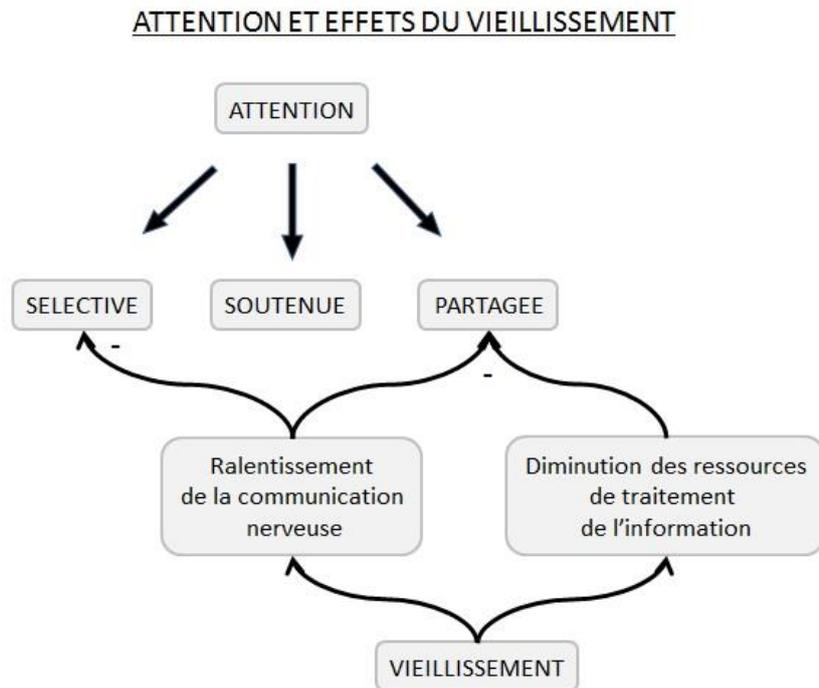


Figure 2 : Effet du vieillissement sur les différents types d'attention, seule l'attention partagée est vraiment affectée [V.Michel, 2014]

2. MEMOIRE DE TRAVAIL

La mémoire de travail, aussi appelée mémoire à court terme, est la capacité à retenir une information sur un laps de temps très court, dans un but immédiat. Cette mémoire implique la manipulation active d'informations et l'utilisation de l'attention. C'est la mémoire que l'on utilise lorsque l'on se répète une courte série de chiffre par exemple (numéro de téléphone, code...) [7-8]. Selon Baddeley et Hitch, la mémoire de travail est principalement attribuable au cortex préfrontal (PFC) (figure 3) [9].

Vue externe du cerveau (hémisphère gauche)

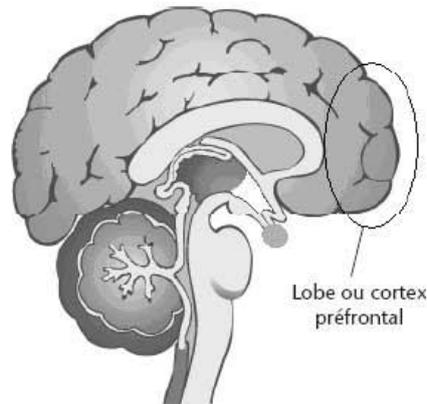


Figure 3 : localisation du cortex (ou lobe) préfrontal
[<http://www.futura-sciences.com>]

3. MEMOIRE A LONG TERME

A l'inverse de la mémoire à court terme, la mémoire à long terme regroupe différents types de mémoires qui peuvent rester des semaines, des mois, voire des années. Kandel, Carlsson et Greengard (prix Nobels de physiologie-médecine en 2000 pour avoir décodé les mécanismes fondamentaux de la mémoire) définit une sous division dans la mémoire à long terme avec la mémoire qu'il qualifie d'explicite (ou déclarative) et celle qu'il qualifie d'implicite (figure 4) [167-168].

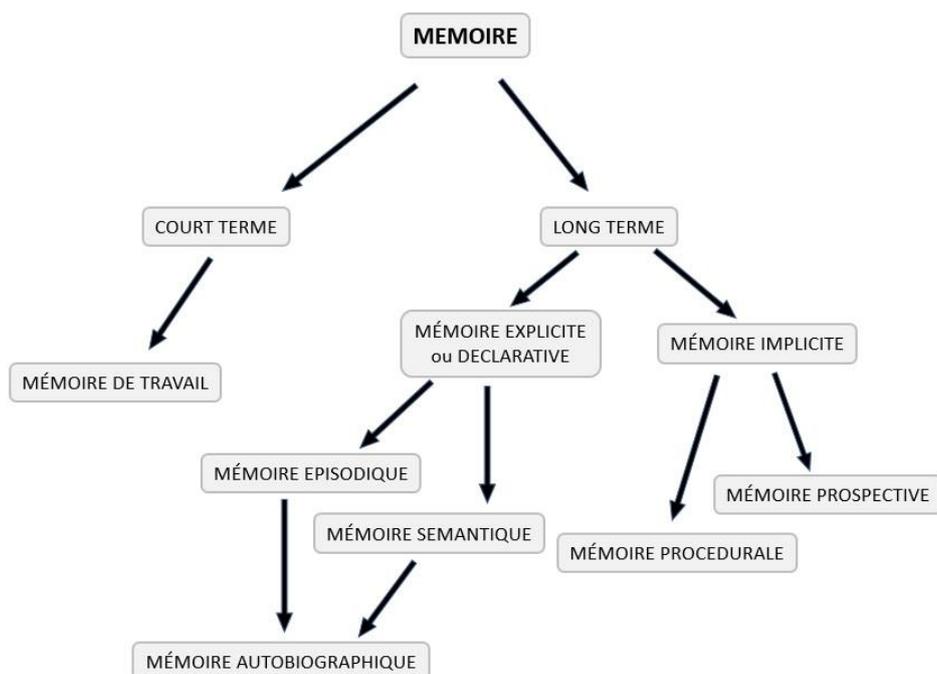


Figure 4 : organigramme représentant les différents types de mémoires long terme [V.Michel, 2014]

a. MEMOIRE DECLARATIVE OU EXPLICITE

La mémoire déclarative ou explicite regroupe les mémoires à long terme que l'homme peut consciemment exprimer par le langage [167-168]. Cette mémoire se décline en mémoire épisodique, mémoire sémantique et mémoire autobiographique [7-8]. La mémoire explicite est complémentaire de la mémoire implicite que nous détailleront dans la partie suivante.

Mémoire épisodique

La mémoire épisodique est la mémoire des faits passés [8]. Ces événements ont eu lieu dans un lieu et à un moment précis. Lors du développement cérébral, c'est la dernière mémoire à se développer, étant une forme plus avancée. Lorsque l'on fait appel à cette mémoire, on utilise souvent le terme « je me souviens ». Cette mémoire est très sensible aux lésions et c'est la plus touchée par le vieillissement cérébral [10]. Lorsqu'un élément est inscrit dans cette mémoire, il nécessite à la base de l'attention et la mémoire à court terme. En Neuro-imagerie, il a été prouvé que la mémoire épisodique dépend du PFC (figure 3 et 5) pour le codage de l'information et de l'hippocampe (figure 5) pour le stockage de l'information [7]. C'est cette mémoire qui est aussi qualifiée par certains auteurs, de mémoire spatiale.

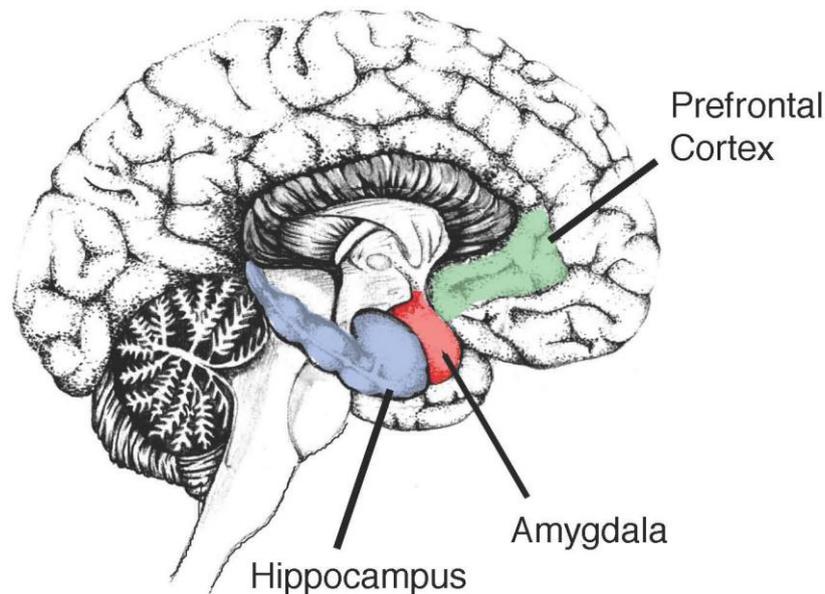


Figure 5 : Localisation de l'hippocampe.
[<http://guardianlv.com>]

Mémoire sémantique

La mémoire sémantique est la mémoire des connaissances définies, des connaissances générales sur le monde. Dans tous les cas, ces informations ne sont absolument pas liées à des notions d'espace ou de temps. C'est la mémoire des mots [48]. Lorsque l'on fait appel à cette mémoire, on utilise souvent l'expression « je sais ». Cette mémoire est stockée dans le néocortex postérieur (NP) [7].

Mémoire autobiographique

Cette mémoire est responsable des souvenirs du passé qui concerne l'individu lui-même. Elle reprend des éléments aussi bien de la mémoire sémantique que de la mémoire épisodique. Les souvenirs récents sont bien plus faciles à récupérer que ceux de la petite enfance. Cependant il existe une exception, les seuls souvenirs reculés étant plus faciles à se remémorer sont ceux ayant eu lieu entre 15 et 25 ans (on parle de perle de la réminiscence) [7-11].

b. MEMOIRE IMPLICITE

Squire [169] définit la mémoire implicite comme étant une mémoire inconsciente, mémoire des comportements et actions qui ne font pas intervenir la conscience lors du rappel. C'est la mémoire qui nous fait par exemple changer de comportement suite à une expérience antérieure. C'est elle qui peut nous faire être déplaisant avec une personne car elle nous rappelle une personne désagréable. Les régions cérébrales impliquées dans la mise en œuvre de la mémoire implicite sont très variables en fonction de ce qui amorce le changement. Dans de nombreux cas il s'agit d'un amorçage perceptif (souvent un des 5 sens) [7]. La mémoire implicite peut être décomposée en mémoire procédurale et de la mémoire perceptive [6-7-169].

Mémoire procédurale

La mémoire procédurale est la mémoire du « pratique » et des procédures (jouer d'un instrument, faire du vélo, du ski...). L'acquisition de cette mémoire se fait plus lentement que pour la mémoire épisodique, mais elle dure sur le long terme. On fait appel à cette mémoire quand on dit « je sais comment ». Souvent, cela concerne des choses qu'il n'est pas facile d'expliquer simplement. L'étude de neuro-imagerie a

montré que cette mémoire fait appel à plusieurs régions du cerveau dont les noyaux gris centraux (figure 6) et le cervelet (figure 1) [7].

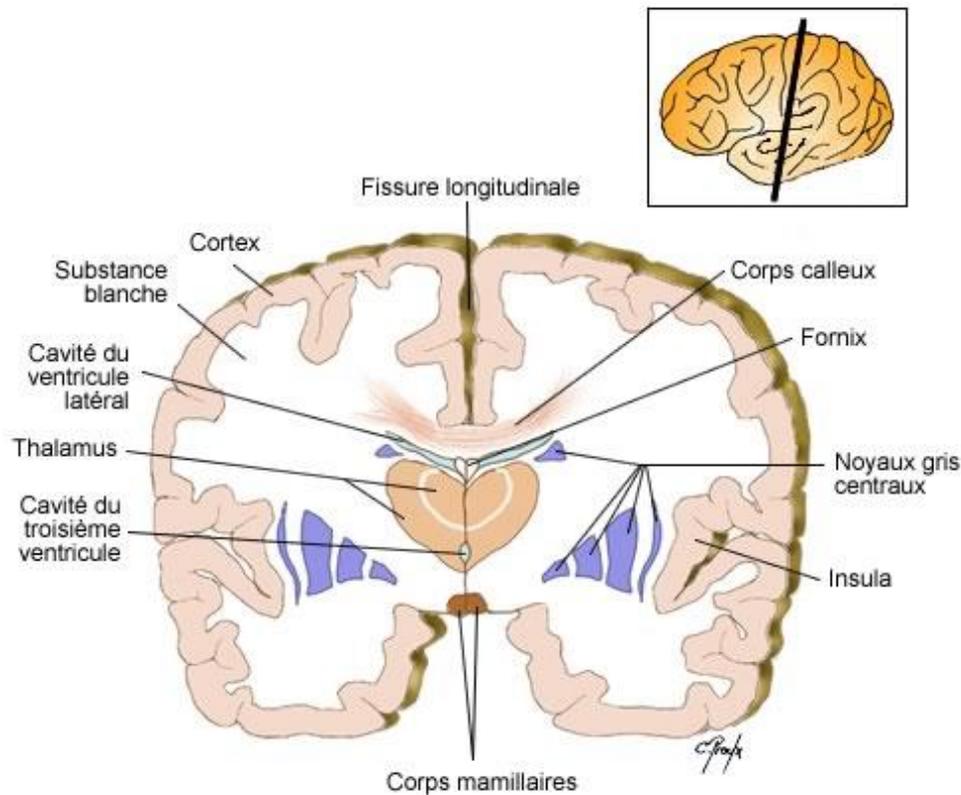


Figure 6 : Localisation des noyaux gris centraux

[<http://www.cours-pharmacie.com/physiologie/systeme-nerveux.html>]

Mémoire prospective

Il s'agit de la mémoire permettant de se rappeler les choses à faire dans l'avenir plus ou moins proche tel que payer les factures à temps, un RDV... Cette dernière utilise une partie du PFC mais apparemment pas la même que pour la mémoire sémantique [7].

4. PERCEPTION

Selon les scientifiques, la perception est soit partie intégrante de la cognition, soit juste avant la cognition. Il s'agit de nos 5 sens : l'ouïe, la vue, le toucher, l'odorat et le goût. Cette perception est réduite chez toutes les personnes âgées [7]. Cette altération serait due à la dégénérescence neuronale globale selon Baltes et Lindenberger [12].

B. FONCTIONS COGNITIVES SUPERIEURES

Les fonctions cognitives supérieures sont composées de la parole, du langage et de la prise de décision.

1. PAROLE ET LANGAGE

La parole et le langage restent en grande partie intacts chez les personnes âgées ayant un vieillissement normal. La vitesse de traitement peut éventuellement être un peu plus lente que chez le jeune adulte, mais les personnes âgées sont capables de faire des récits élaborés et bien structurés, leur vocabulaire étant plus étendu que chez le jeune [13-14].

2. PRISE DE DECISION

Il existe peu de recherches sur ce domaine, cependant, ce domaine requière une bonne qualité de mémoire de travail et d'attention. Les personnes âgées prennent souvent les mêmes décisions (achat d'une voiture, décision de soins...) que les jeunes adultes, mais leur raisonnement pour aller jusqu'à la prise de décision diffère souvent. Les personnes âgées s'appuient plus sur leurs connaissances que sur les nouvelles informations qu'ils peuvent avoir à leur disposition [15].

C. BILAN SUR LES FONCTIONS COGNITIVES

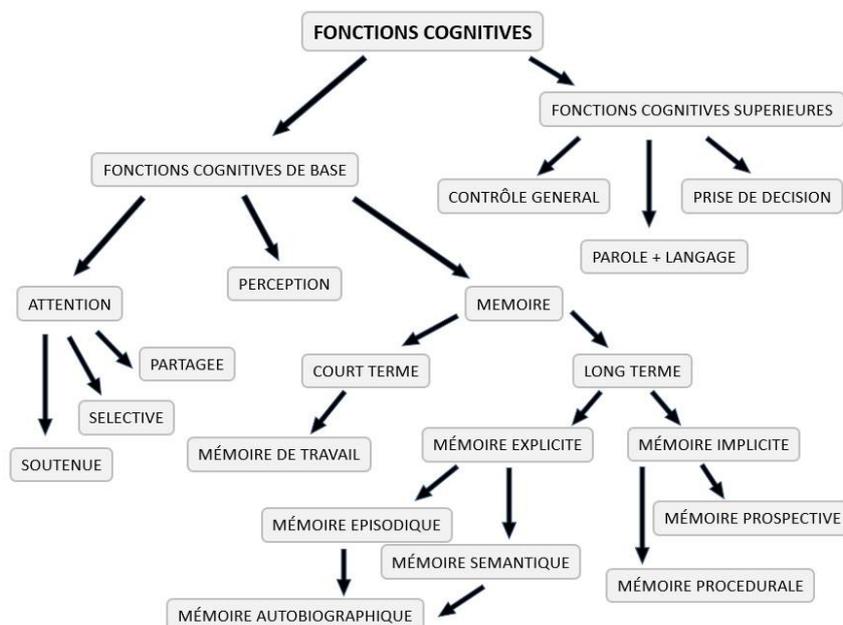


Figure 7 : organigramme représentant toutes les fonctions cognitives [V.Michel, 2014]

Les fonctions cognitives sont nombreuses (figure 7) et les fonctions supérieures dépendent bien souvent des fonctions de base. Une altération de l'une de ces dernières fonctions entraîne alors dans la majorité des cas une altération des fonctions cognitives supérieures.

Dans la partie suivante, c'est l'impact du vieillissement normal sur les fonctions cognitives de mémoires qui sera étudié.

II. IMPACT DU VIEILLISSEMENT SUR « LES » MÉMOIRES

Les modifications neuro-anatomiques, ainsi que les modifications neurophysiologiques apparaissent avec l'âge. Il est amplement prouvé que ces modifications de structure et de fonctionnement du cerveau entraînent des altérations de la fonction cognitive. La relation entre le cerveau et la cognition n'est pas figé, c'est un processus dynamique qui évolue durant toute la vie de l'individu [7].

La mémoire est le domaine cognitif qui reçoit le plus d'attention en ce qui concerne le vieillissement car les personnes âgées se plaignent le plus souvent de pertes de mémoire. Cependant, certaines mémoires sont plus altérées avec l'âge (mémoire à court terme et épisodique surtout), pendant que d'autres restent relativement intactes. Il existe aussi une grande variabilité entre les individus. Les fonctions cognitives les plus touchées, malgré la variabilité interindividuelle, sont l'attention et la mémoire. Plus tardivement sont atteints les fonctions cognitives supérieures que sont le langage et la prise de décision. Les fonctions de perception diminuent aussi avec l'âge, mais il a été montré que cela tient plus à une baisse des capacités sensorielles qu'au vieillissement cérébral [7].

A. EFFETS DU VIEILLISSEMENT SUR LA MEMOIRE DE TRAVAIL

En ce qui concerne la mémoire à court terme, elle est peu diminuée chez les personnes âgées. En effet, tant que la personne âgée se répète intérieurement ce dont elle veut se souvenir, elle s'en souvient. Par contre, dès que cette même personne cesse de penser à ce dont elle veut se souvenir, elle ne s'en rappellera plus en très peu de temps. Cependant, 3 théories expliquent pourquoi la mémoire à court terme est très souvent diminuée lors du vieillissement cérébral [7].

Les études de neuro-imagerie montrent que la mémoire du travail est attribuable au PFC [9], mais plus précisément au PFC dorso-latéral [16] pour ce qui est de la manipulation et de la mise à jour de l'information.

1. RESSOURCES ATTENTIONNELLES REDUITES

D'après Craik [17-18] la diminution de l'attention entraîne elle-même une diminution de la mémoire à court terme. La diminution de l'attention serait-elle-même due à une diminution de la capacité des différents capteurs sensoriels, ainsi qu'à une diminution

de la durée de l'attention en vieillissant. Lorsque la mémoire à court terme nécessite une attention plus importante, on remarque chez les personnes âgées, plus de difficultés que lorsque cette même mémoire est sollicitée par des automatismes. Plus la tâche fait appel à l'attention partagée, plus les ressources sont limitées.

2. REDUCTION DE LA VITESSE DE TRAITEMENT DE L'INFORMATION

D'après Salthouse [19-20-21] la vitesse de traitement de l'information est impliquée dans les déficits de la mémoire de travail liés à l'âge. En effet, en vieillissant il y a un ralentissement général de la vitesse de traitement de l'information. Cependant, on ne connaît pas les mécanismes précis à cause desquels cette vitesse est ralentie.

Au niveau cérébral c'est la myélinisation des fibres nerveuses qui permet d'augmenter la vitesse de transmission de l'information. Une hypothèse à cette diminution de vitesse serait la démyélinisation des fibres nerveuses au niveau de la substance blanche, dans les régions sous-corticales [49].

3. LE CONTROLE INHIBITEUR

D'après Hasher et Zacks [22-23], les déficits cognitifs du vieillissement seraient liés à un manque de contrôle inhibiteur. En vieillissant, le cerveau supprime moins d'informations non pertinentes dans la mémoire de travail, réduisant ainsi la capacité de cette dernière en cachant les informations pertinentes. Il y a donc plus d'interférences chez les personnes âgées.

B. EFFETS DU VIEILLISSEMENT SUR LA MEMOIRE A LONG TERME

La mémoire à long terme est en général plus atteinte que la mémoire à court terme car elle nécessite un traitement des informations plus complexe, mettant en jeu plus de zones du cerveau.

1. MEMOIRE EXPLICITE OU DECLARATIVE

a. MEMOIRE EPISODIQUE

C'est la mémoire la plus sensible aux lésions cérébrales, de par ce fait, la plus touchée par le vieillissement cérébral normal.

Lorsqu'un élément est inscrit dans la mémoire épisodique, il nécessite à sa base deux autres fonctions cognitives : l'attention et la mémoire à court terme. Si l'une des deux est diminuée, alors la mémoire épisodique va contenir des informations plus floues, contenant moins de détails. Dans ce cas, c'est alors le codage de l'information qui ne se fait pas bien. Ce codage dépend du PFC [24-25]. Le manque de détails entraîne aussi pour l'individu une plus grande difficulté à retrouver son souvenir au fond de sa mémoire. C'est le cas par exemple de la personne âgée qui gare sa voiture, part se balader ou faire ses courses quelques heures et, qui ne sait plus où est garé son véhicule en revenant car elle n'a pas enregistré les détails au moment de se stationner.

Lorsque ce n'est ni l'attention, ni la mémoire de travail qui sont diminuées, c'est le stockage qui ne se fait pas bien. Le stockage des informations se fait au niveau du lobe temporal médian, et plus particulièrement au niveau de l'hippocampe. C'est cette partie qui est touchée lorsque le stockage ne se fait pas bien, dans ce cas, les défaillances peuvent être des difficultés à retrouver des souvenirs, ou des difficultés à replacer les souvenirs dans leur contexte spatio-temporel [26-27]. Verbitsky [170] a montré qu'une modification de l'expression de certains gènes au niveau de l'hippocampe était à l'origine d'une déficience de la mémoire épisodique chez les souris âgées.

b. MEMOIRE SEMANTIQUE, AUTOBIOGRAPHIQUE

La mémoire sémantique n'est généralement pas atteinte, ou que très peu, lors du vieillissement cérébral normal. En cas d'atteinte, le contenu n'est pas modifié, seule la durée d'extraction des connaissances est ralentie [7]. Malgré tous les déclin de fonctions cognitives, la mémoire sémantique est un des rares domaines de la cognition qui évolue positivement avec l'âge. Chez les personnes âgées, la richesse du vocabulaire est en constante évolution [39].

La mémoire autobiographique est elle aussi que très rarement altérée lors du vieillissement [11]. Cependant, dépendant de la mémoire épisodique ainsi que de la mémoire sémantique, elle n'est altérée que lorsque l'une des deux est déjà altérée [28-29].

2. MEMOIRE IMPLICITE

Cette mémoire n'est pas directement altérée par le vieillissement [7], ayant quasiment uniquement un amorçage perceptif, c'est l'altération des « capteurs », nos 5 sens, qui font que cette mémoire est moins mise en œuvre.

a. MEMOIRE PROSPECTIVE

A première vue, cette mémoire semble peu affectée au début du vieillissement car les gens utilisent des carnets de rendez-vous et d'autres supports externes. Mais pour d'autres choses telles que la prise de médicaments que l'on ne marque pas, les personnes âgées oublient souvent, ce qui montre que cette mémoire est en réalité affectée par le vieillissement cérébral [31].

b. MEMOIRE PROCEDURALE

La mémoire procédurale n'est presque jamais altérée, si c'est le cas elle ne l'est que très tardivement [30]. En effet, même si les capacités physiques d'une personne âgée ne lui permettent plus de faire de vélo, cette dernière sait toujours comment faire !

C. RAISONS DE LA VARIABILITE INTER-INDIVIDUELLE

Le vieillissement cognitif n'atteint pas les individus de manière homogène. En effet, certaines personnes de 70-80 ans ne présente pas ou peu de troubles alors que d'autres de 60 ans présentent déjà de nombreux troubles cognitifs. Ces différences peuvent s'expliquer grâce à des mécanismes de compensation interne des dommages dus au vieillissement cérébral (notion de réserve cognitive selon Cabeza [33]). De plus, les altérations des différentes parties de la cognition ne sont pas uniformes, ce qui prouve que ces différents domaines interagissent ensemble tout en gardant une certaine indépendance.

1. NOTION DE RESERVE COGNITIVE

La plasticité cérébrale est la capacité du cerveau à se réorganiser en terme de connections neuronales, pour répondre à de nouvelles demandes. Cela peut faire suite à une lésion, à un apprentissage, ou à un entraînement. La réserve cognitive

fait partie des concepts de plasticité cérébrale. Cette théorie a été mise en avant par Cabeza [34]. D'après lui, il définit la réserve cognitive comme une dédifférenciation cérébrale conférant à un individu la capacité de résister aux dommages cérébraux. Elle modifie le lien entre l'atteinte cérébrale et l'expression clinique des déficits [34-40].

Cabeza s'appuie sur le fait que la neuro-imagerie montre que les jeunes et les personnes âgées n'utilisent pas les mêmes zones de leur cerveau [35-36], les personnes âgées utilisent pour la même tâche qu'un jeune des parties différentes de leur cerveau, notamment les deux hémisphères chez la personne âgée, là où le jeune n'en utilise qu'un [33-37-38], le tout étant localisé au niveau du PFC, ce qui confirme la notion de réserve cognitive [33].

L'activité cérébrale de jeunes adultes a été comparée à celle de personnes âgées avec de bonnes capacités mnésiques et à celle de personnes âgées avec de faibles capacités mnésiques. L'étude montre que les personnes âgées ayant de bonnes capacités mnésiques recrutent des aires contralatérales à celles qui recrutées par les sujets jeunes, alors que ce n'est pas le cas des personnes âgées dont les capacités mnésiques sont moindres. Ces résultats illustrent la notion de compensation neuronale puisque les personnes âgées dont le fonctionnement mnésique est supérieur recrutent des réseaux différents de ceux qui sont recrutés par les jeunes. De plus, ils suggèrent aussi que l'activation de réseaux cérébraux alternatifs permet de compenser les changements cérébraux dus au vieillissement cérébral [33].

Il existe deux modèles concernant la réserve cognitive : le modèle actif et le modèle passif. Dans le modèle passif, les personnes présentant un cerveau de taille plus importante disposeraient d'un nombre de neurones et de synapses plus élevé, permettant de tolérer des lésions cérébrales plus importantes avant que ne se manifestent des signes cliniques. Ils disposent donc d'une plus grande réserve cognitive que les autres individus (figure 8) [41]. Dans le modèle actif, les individus ayant une grande réserve cognitive sont capables d'activer des réseaux neuronaux optimaux, ils font appel à des réseaux neuronaux plus efficaces et plus flexibles (figure 8) [42].

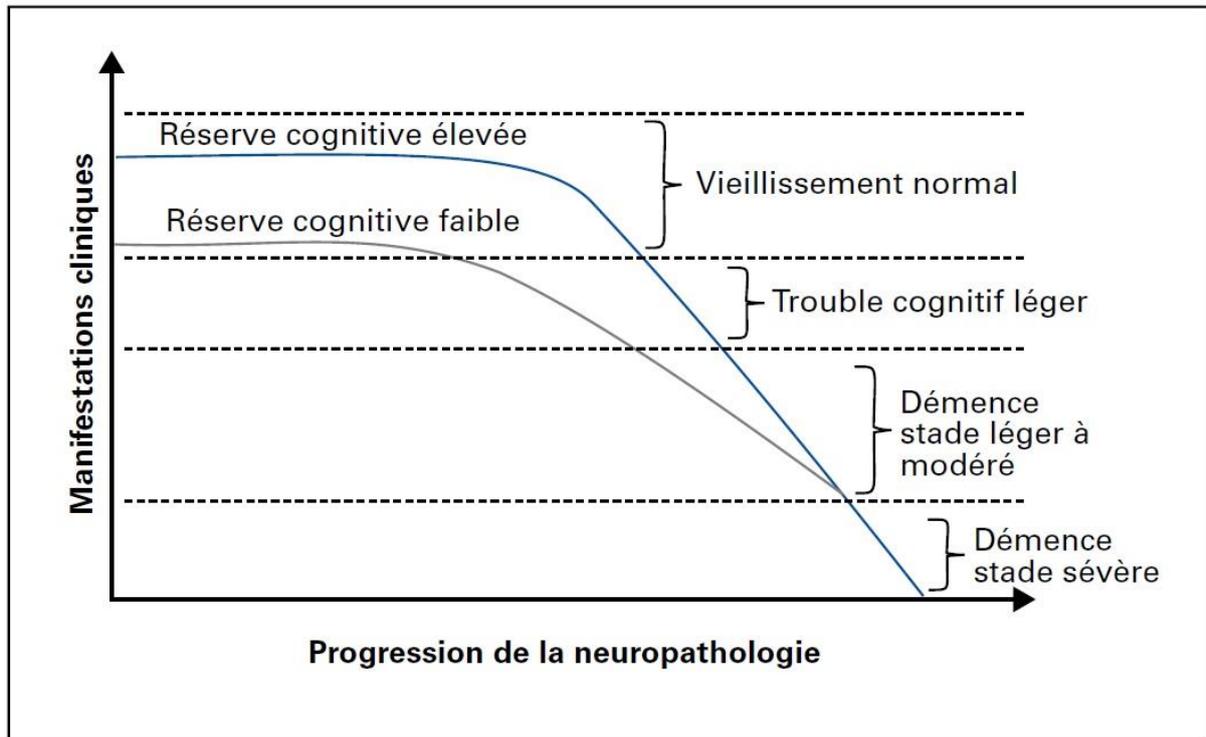


Figure 8 : Les personnes ayant une réserve cognitive élevée peuvent soutenir un niveau d'atteinte cérébrale plus élevé avant de présenter des signes de détérioration cognitive [40].

2. NEUROGENESE DANS L'HIPPOCAMPE ET DANS LE CORPS CALLEUX

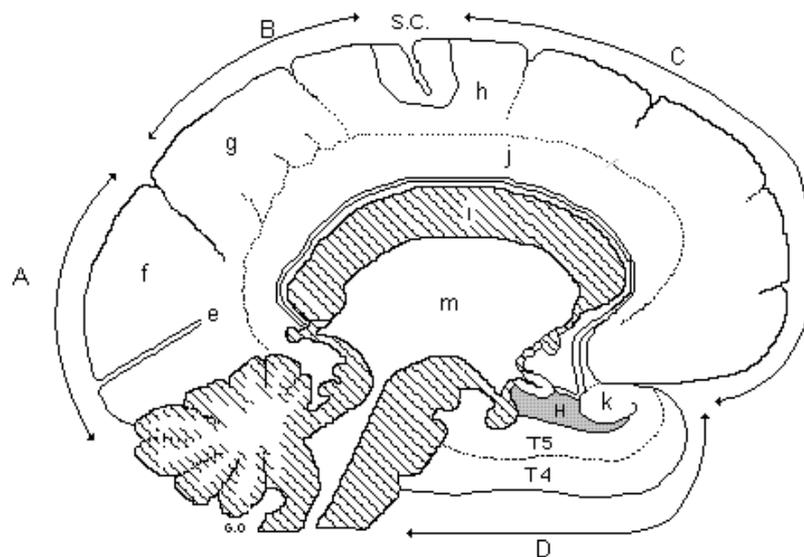
C'est lors du développement embryonnaire se forme la majeure partie des neurones. On pensait que le nombre de neurone maximum était atteint à la fin du développement maximum du cerveau, lors de l'adolescence, mais de nombreuses études ont montré que ce n'est pas le cas. Au sein même du cerveau chez l'homme, il existe des zones que l'on qualifie de niches. Ces zones sont l'hippocampe (figure 9) [43], la zone sous ventriculaire [43] et les amygdales [44], endroits associés à la mémorisation ainsi qu'à l'apprentissage. En ces lieux, un renouvellement spontané des cellules nerveuses est possible. Dans d'autres parties du cerveau, ce même renouvellement est très faible à inexistant [43].

Chez les rongeurs, il est prouvé que la neurogénèse au niveau de l'hippocampe est divisée par 10 avec l'âge [45]. Il se produirait les mêmes effets chez l'homme, entraînant un déficit de la mémoire épisodique et des apprentissages [46].

La diminution de la neurogénèse dans l'hippocampe ne se fait pas au même rythme chez tous les individus, expliquant aussi que les dysfonctionnement cognitifs n'apparaissent pas au même âge chez toutes les personnes âgées. Certains facteurs

accentuent la diminution de la neurogénèse [45] tels que l'augmentation du taux de corticostéroïdes avec l'âge, les modifications de la structure de l'hippocampe (modification de vascularisation et de taille) [51] et l'entrée en sénescence des cellules souches. A l'inverse, des travaux chez l'animal ont montré qu'un environnement enrichi, des activités stimulantes et physiques induisent une neurogénèse plus importante dans l'hippocampe [47].

Au niveau du corps calleux, il existe aussi des cellules progénitrices présentant un potentiel de dédifférenciation. Ce dernier reste cependant plus restreint que pour les cellules souches des niches. Ces cellules progénitrices sont souvent précurseur d'oligodendrocytes qui vont eux-mêmes assurer la myélinisation des fibres nerveuses, luttant ainsi en moindre mesure contre la démyélinisation des fibres nerveuses liées au vieillissement cérébral [50].



A : lobe occipital. B : lobe pariétal. C : lobe frontal. D : lobe temporal.
 S.C. : sillon central. H : hippocampe.
 e : sillon calcarin. f : cuneus. g : lobule quadrilatère. h : lobule para-central.
 i : corps calleux. j : gyrus cingulaire. k : uncus.
 T5 : 5ème circonvolution temporale. T4 : 4ème circonvolution temporale

Figure 9 : Hémisphère cérébral gauche – face médiale – localisation de l'hippocampe et du corps calleux.

[<http://www.anatomie-humaine.com/Le-Cerveau-1.html>]

D. BILAN SUR LE VIEILLISSEMENT DE LA MEMOIRE

Les personnes âgées présentent des déficits importants dans les tâches demandant de la réorganisation, de l'intégration, de la mémoire à court terme. Bien que les

détails des mécanismes sous-jacents à ces déficits liés à l'âge ne soient encore pas connus avec précision, il est prouvé que l'attention, la vitesse de traitement de l'information et la capacité d'inhiber les informations non pertinentes sont à l'origine du vieillissement cognitif. Il existe des mécanismes permettant de limiter l'impact du vieillissement cérébral tels que la réserve cognitive, ainsi que la neurogénèse, cependant, même ces mécanismes sont à un moment ou un autre dépassés par le vieillissement cérébral.

Concernant le vieillissement des mémoires à long terme, la mémoire épisodique est celle qui est le plus touchée, vient en suivant la mémoire prospective. Cependant, les personnes âgées parlent plus souvent de leurs problèmes de mémoire à court terme car ils ne se rendent pas toujours compte que la mémoire épisodique est moins précise en vieillissant, oubliant de nombreux détails. Peu importe la mémoire atteinte, dans tous les cas, le stress et l'émotion sont des facteurs ayant un effet négatif sur la mémoire. Selon Baltes et Lindenberger [32], une altération commune à tous les déficits de la fonction cognitive est la dégénérescence neuronale globale.

III. QUELS ALIMENTS INFLUENT SUR LE VIEILLISSEMENT CEREBRAL ?

Certains aliments, ou certains principes de nutrition, permettent d'influencer le vieillissement cérébral. Dans ce travail vous seront présenté la théorie de la restriction calorique, les antioxydants, les acides gras Ω -3 et Ω -6, et enfin l'effet d'un stimulant : le café.

A. THEORIE DE LA REDUCTION CALORIQUE

Il a été montré dès 1935 par Mc. Cay qu'un régime hypocalorique chez le rat augmente sa longévité par rapport à des rats nourris à volonté [55]. Il a ainsi montré que la longévité d'un individu ne dépend pas uniquement de son patrimoine génétique, mais que des facteurs environnementaux, tel que l'alimentation pouvaient accroître la longévité [52-53-54-55].

Une restriction calorique de 20-30%, mais tout en conservant une alimentation équilibrée, c'est-à-dire qui comble obligatoirement les AJR en vitamines, minéraux, acides aminés et acides gras essentiels, présente donc des effets bénéfiques sur la longévité dans de nombreuses espèces (quasi universel) [53-54]. Il est aussi possible d'augmenter la longévité en modifiant l'apport de certains nutriments par exemple en modifiant le ratio de certains acides aminés, sans pour autant diminuer la quantité totale d'acides aminés [53].

Il ne s'agit pas d'un simple ralentissement du métabolisme, la restriction calorique entraîne une baisse du niveau d'insuline circulant, ainsi que d'insuline-like growth factor-1 (IGF-1), hormone peptidique semblable à l'insuline sécrétée par le foie par stimulation de l'hormone de croissance (GH) entraînant par la suite une augmentation de la longévité par des mécanismes méconnus (figure 10), cela augmenterait les défenses anti-oxydantes [56-62].

L'efficacité de la restriction calorique repose aussi sur 3 gènes principaux codant pour des capteurs énergétiques (figure 10). Ces gènes entraînent la production de trois protéines qui sont : L'AMP Kinase (AMPK) [57], la déacétylase SIRT1 [58], et la sérine thréonine kinase (TOR) [59]. Les trois protéines issues de ces gènes sont sensibles aux variations en nutriments, elles répondent à ces variations en ajustant

les réponses cellulaires ainsi que le métabolisme. Elles permettent ainsi d'augmenter la longévité mais les mécanismes ne sont pas connus dans les détails [54].

L'AMPK est une protéine activée en fonction du niveau d'ATP, d'AMP et d'ADP impliquée dans la régulation de l'activité mitochondriale, réduisant ainsi la quantité de radicaux libres générés par ces dernières, protégeant donc contre le stress oxydatif [60] (figure 10).

TOR, une fois inactivée va entraîner l'augmentation de l'autophagie, ainsi que la diminution de la traduction globale des protéines afin de maintenir l'équilibre protéique, luttant contre l'accumulation de molécules altérées au cours du vieillissement due à la diminution de l'autophagie lors du vieillissement normal (figure 10) [61]. C'est notamment le cas au niveau de l'hippocampe chez la souris [63].

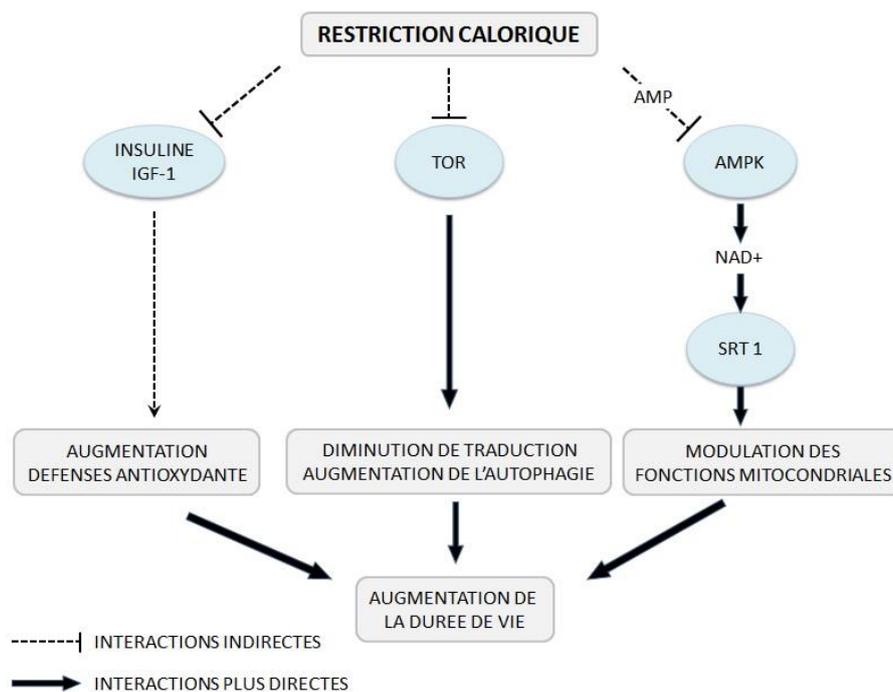


Figure 10 : effets de la restriction calorique sur certaines protéines entraînant par la suite l'augmentation de la durée de vie [V.Michel, 2014]

Une étude allemande sur l'homme [64] a quant à elle démontré qu'une restriction calorique de 30% pendant 3 mois sur un groupe de personnes de 60,5 ans de moyenne d'âge augmentait les scores de mémoire de 20% par rapport au groupe n'ayant eu aucune modification calorique. Cet effet était associé à une diminution de

l'insulinémie. La restriction calorique présente donc un effet bénéfique sur les performances de la mémoire chez l'homme, quand elle est réalisée sans dénutrition.

B. LES Ω -3 ET Ω -6

1. PLACE DES OMEGA-3 ET OMEGA-6 DANS LES ACIDES GRAS

Les acides gras (AG) sont des acides carboxyliques aliphatiques, composés d'une chaîne carbonée linéaire composée de 4 à 28 carbones, portant à une extrémité un groupement méthyle (-CH₃) et à l'autre extrémité un groupement carboxyle (-COOH) (figure 11). Les AG servent de substrat énergétique et sont stockés sous forme de triglycérides dans le corps. Un triglycéride étant constitué d'un glycérol auquel sont liés trois AG. Mais les AG sont également les constituants principaux des bicouches lipidiques des membranes cellulaires, ils sont alors sous forme de glycérophospholipides (PL) ou de sphingolipide. Un glycérophospholipide est constitué de deux AG complexés avec un acide phosphorique, le tout étant attaché à un alcool. Un sphingolipide est quant à lui composé deux AG complexés avec une sphingosine, le tout étant lié à un alcool.

On différencie 3 types d'acides gras, ceci en fonction de leur degré d'insaturation : les AG saturés (AGS), les AG mono-insaturés (AGMI) et les AG polyinsaturés (AGPI) [67].

Les AGS possèdent tous leurs atomes de carbone saturés en hydrogène, tandis que les AGMI présentent une double liaison carbone-carbone. Enfin, les AGPI possèdent au moins 2 doubles liaisons carbone-carbone [65-67].

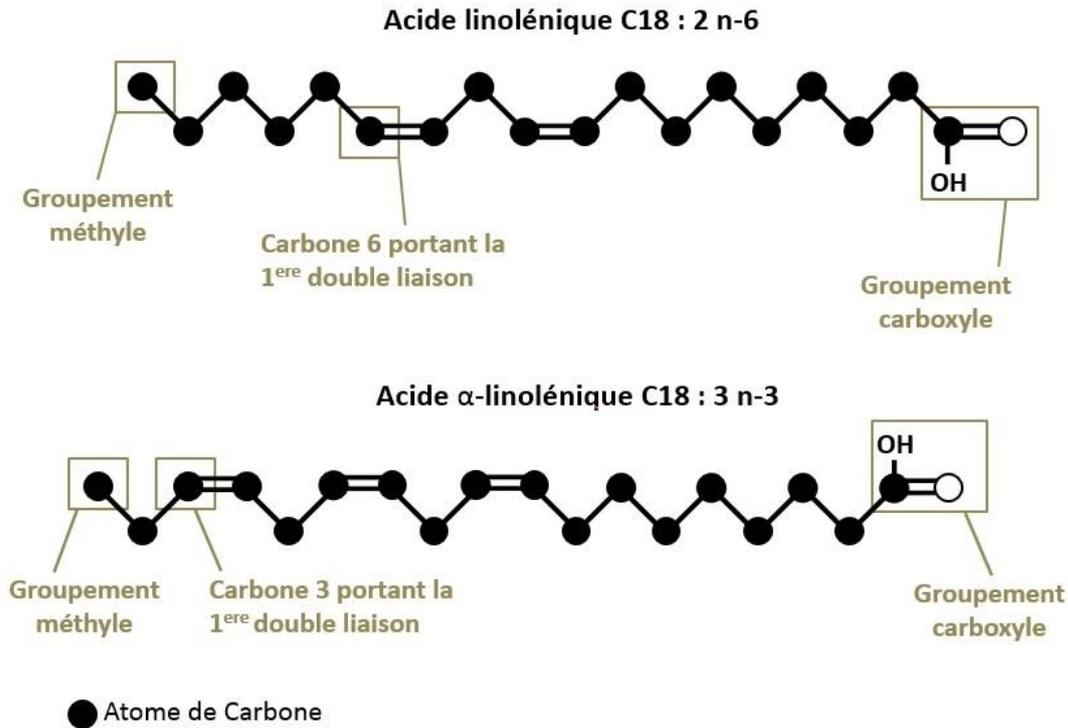
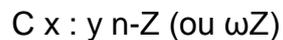


Figure 11 : Structure des précurseurs des familles Ω -3 et Ω -6 : l'acide linoléique et l'acide α -linoléique
[V.Michel, 2014]

La nomenclature biochimique se fait en fonction du nombre de carbones, du degré d'insaturation et de la position des doubles liaisons. On note ainsi :



X : nombre de carbones

Y : nombre de doubles liaisons

Z : position de la première double liaison du côté du groupement méthyle

Les propriétés physico-chimiques des AG dépendent de la longueur de la chaîne carbonée, ainsi que du nombre de double liaison. De ce fait, plus la chaîne carbonée est longue, moins les molécules sont solubles dans l'eau. Quand le degré d'insaturation augmente, il entraîne quant à lui une diminution du point de fusion.

Dans les AGPI, on distingue deux principales familles : les AGPI n-3, soit les Ω -3 et les APGI n-6, soit les Ω -6. Les précurseurs de ces familles sont l'acide linoléique (LA) (C18 : 2 n-6) pour les Ω -6 (figure 11, tableau 1) et l'acide α -linoléique (ALA) (C18 : 3 n-3) pour les Ω -3 (figure 11, tableau 1). L'AL et l'ALA sont formés à partir d'un autre acide : l'acide oléique C18 : 1 n-9.

Ω -3	Ω -6
Acide linoléique (AL)	Acide α -linoléique (ALA)
Acide eicosapentaénoïque (EPA)	Acide arachidonique (AA)
Acide docosahexaénoïque (DHA)	Acide docosapentaénoïque (DPA) (Synthétisé uniquement en cas de carence en Ω -3)

Tableau 1 : AGPI de la famille des Ω -3 et Ω -6 d'après [65]

Les APGI de la famille des Ω -3, comme ceux de la famille des Ω -6, ne peuvent être synthétisés ni chez l'homme, ni chez les autres mammifères, car ils ne possèdent pas les enzymes permettant leur synthèse à partir de l'acide oléique (OA) (figure 12). L'AL et l'ALA sont donc qualifiés d'indispensables car ils doivent obligatoirement être apportés par l'alimentation via les graisses végétales. Ces deux précurseurs, permettent ensuite à l'homme de synthétiser les autres AGPI.

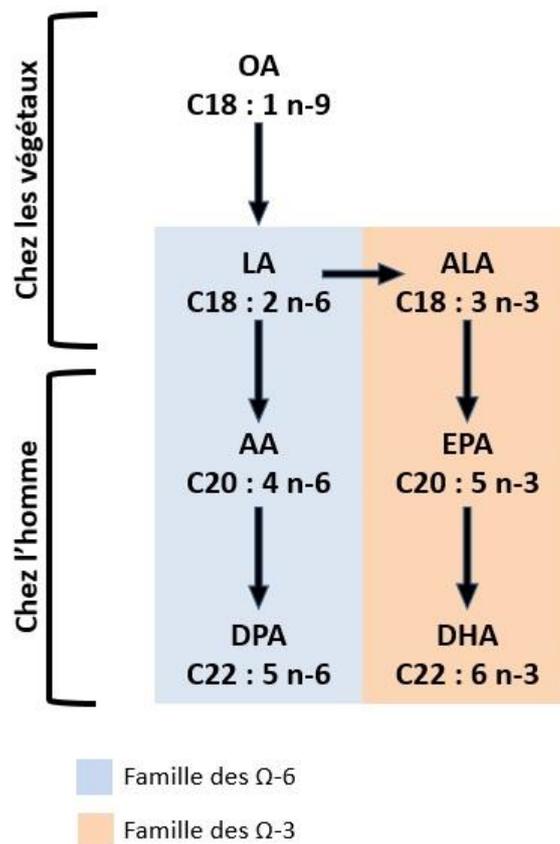


Figure 12 : Synthèse des principaux AGPI Ω -3 et Ω -6 à partir de l'acide oléique (schémas simplifié) [V.Michel, 2014]

Chez l'homme, le taux de conversion des précurseurs (ALA et AL) en dérivés à longue chaîne est très faible (moins de 1% de l'ALA est converti en DHA) et surtout limité par une étape : celle de conversion de l'EPA en DHA [68-69]. Au niveau du

cerveau, les cellules endothéliales et les cellules gliales sont capables de réaliser cette conversion mais on ne sait pas dans quelle mesure [70], en revanche, les neurones en sont incapables [82].

2. SOURCES ALIMENTAIRES D'AGPI ET APPORTS RECOMMANDÉS EN AGPI

Comme dit précédemment, les précurseurs des Ω -3 et Ω -6 sont obligatoirement apportés par l'alimentation car l'homme ne peut les synthétiser. Sur la figure suivante (figure 13) on peut se rendre compte que les huiles de tournesol, de pépin de raisin et de maïs sont riches en LA, tandis que les huiles de colza, de noix et de soja sont riches en ALA. L'huile la plus intéressante est l'huile de colza car elle contient de l'ALA en quantité suffisante sans pour autant avoir une grande quantité de LA.

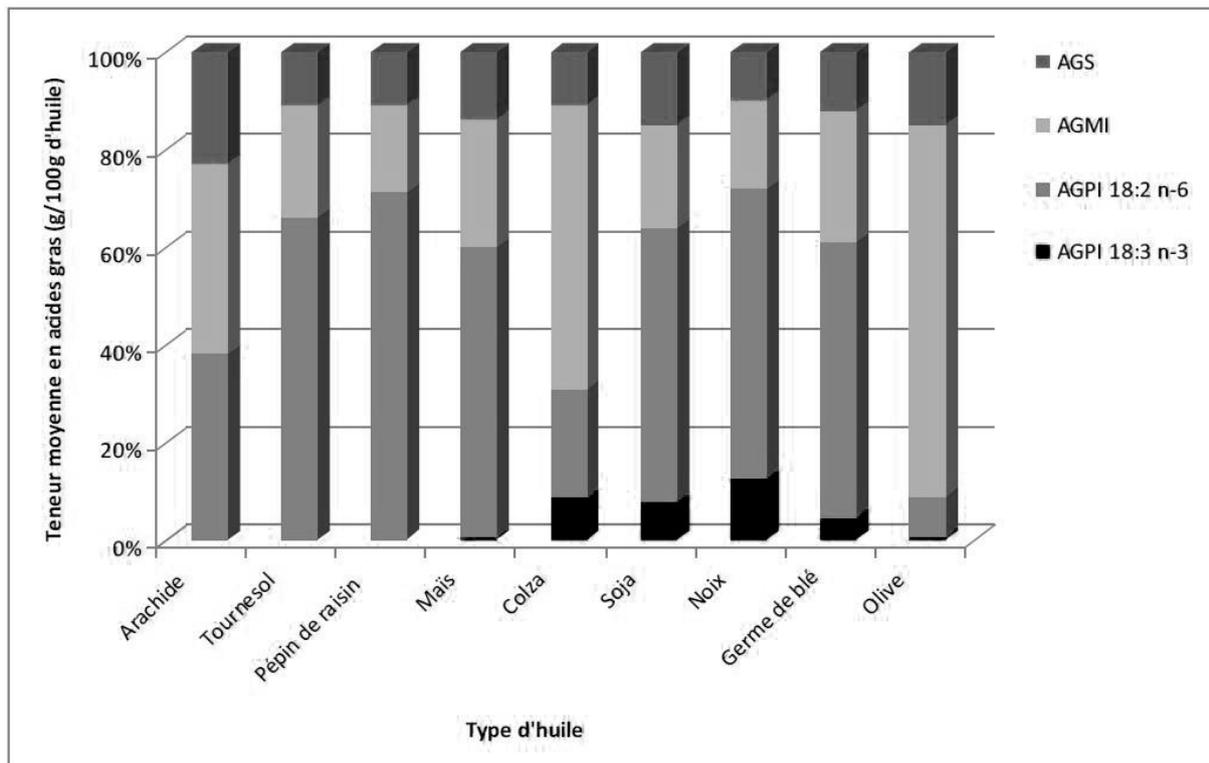


Figure 13 : Composition en AG de différentes huiles végétales courantes [inspiré de <http://www.eufic.org>]

Les autres aliments pouvant apporter des Ω -3 et Ω -6 sont les produits de la mer (crustacés et poissons gras) pour les Ω -3 (ALA et AA) et les viandes, œufs et les abats pour les Ω -6 [66] (tableau 2). Les principales sources d'EPA et de DHA sont les fruits de mer et les poissons qui consomment des algues. Les poissons gras en sont très riches [71] (tableau 2), même s'il y a des variations en fonction de l'espèce de poisson ou de crustacé.

	EPA	DHA	AGPI n-3 totaux
Anchois	701	1365	3241
Cabillaud / morue	28	75	112
Carrelet / plie	46	41	97
Colin / lieu noir	71	173	262
Crabe	1160	714	2035
Crevette	71	66	150
Eglefin	18	60	84
Flétan	969	1400	3960
Huître	82	64	180
Maquereau	662	1404	2595
Merlan	15	69	93
Moule	162	151	368
Sardine	638	1269	2270
Saumon	1112	2614	4472
Sole	14	72	109
Thon	35	131	179

¹Issu de l'étude *Calipso* (étude des Consommations Alimentaires de produits de la mer et Imprégnation aux éléments traces, Polluants et Oméga 3 : <http://www.afssa.fr/Documents/PASER-Ra-Calipso.pdf>) réalisée de 2003 à 2006 par l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) et l'Institut national de la recherche agronomique (INRA).

Tableau 2 : Composition moyenne en EPA, en DHA et en AGPI Ω -3 totaux de quelques poissons et fruits de mer (mg/100g) [étude calipso de l'AFSSA]

Les apports nutritionnels conseillés (ANC) ont été rectifiés en 2010, puis en 2011 par l'agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation (ANSES), ils ont pour but de couvrir les besoins physiologiques d'une personne étant en bonne santé [67] (tableau 3). Chez l'adulte en bonne santé, les lipides doivent représenter 35 à 40% de l'apport énergétique quotidien. En ce qui concerne l'apport quotidien en Ω -3, plus particulièrement en ALA, il doit être de 1% de l'apport énergétique quotidien (soit 2,5g/j pour un homme et 2g/j pour une femme) [67-74], et de 250 mg/j pour l'EPA. Pour les Ω -6, l'apport en LA doit être de 4% de l'apport énergétique quotidien (soit 10g/j pour un homme et 8g/j pour une femme), celui en DHA doit être de 250 mg/j [67].

Chaque AG indispensable doit être apporté en quantité suffisante dans l'alimentation, mais une autre face importante de ces apports est l'équilibre entre les Ω -3 et les Ω -6 afin de prévenir tout problème de concurrence métabolique entre les 2 voies de conversion présentées dans la figure 12. Pour être totalement équilibré, l'apport en LA et en ALA doit présenter un rapport inférieur à 5 [67]. Or, dans les études épidémiologiques sur l'homme, le rapport LA/ALA de la population française générale est de 11 [72] et chez les personnes âgées de 9,9 [73].

		BESOIN PHYSIO. MINIMAL	PREVENTION DU RISQUE				ANC	
			Syndrome métabolique, obésité, diabète	Maladies cardio- vasculair es	Cancers du sein et du côlon	Maladies neuro psychiatriques		Autres maladies
Lipides totaux		30	30-40	30-40	30-40	30-40	<40	35-40
AG indispensables	LA C18 : 2 n-6	2	2	5	2	2	<4	4
	ALA C18 : 3 n-3	0.8	0.8	1	0.8	0.8	0.8	1
	DHA C22 : 6 n-6	250 mg	500 mg	500-750 mg	500 mg	≥ 200-300 mg	500 mg	250 mg
AG non indispensables	EPA C20 : 5 n-3	/						
	OA C18 : 1 n-9	/	/	≤ 20	/	/	/	15-20

Tableau 3 : Besoins physiologiques minimaux en AG totaux et en AGPI indispensable chez l'homme adulte pour une ration énergétique quotidienne de 2000 Kcal

Valeurs exprimées en pourcentage de l'apport énergétique, sauf pour le DHA et l'EPA qui sont exprimés en mg [AFSSA]

Enfin, l'ANSES préconise aussi un ANC pour le DHA (250 mg/j). Ce dernier est un constituant essentiel de la structure et du fonctionnement cérébral. Cet ANC est établi car le taux de conversion de l'ALA en DHA dans l'organisme est insuffisant pour satisfaire les besoins du corps humain [67].

3. EFFETS DES Ω -3 ET Ω -6 SUR LE VIEILLISSEMENT DE LA MEMOIRE

a. ROLE DES Ω -3 ET Ω -6 AU SEIN DU CERVEAU

Les AGPI sont une source d'énergie pour le corps, mais ils ont aussi d'autres fonctions comme : moduler des propriétés physico-chimiques et dynamique des membranes cellulaires, servir de précurseurs à la synthèse de dérivés oxygénés, réguler la transcription de différents gènes par le biais de facteurs de transcription.

Les lipides membranaires représentent 50-60% de la masse du cerveau [75-79]. Au sein de cet organe, les AGPI constituent 50% des membranes neuronales et jusqu'à 70% des gaines de myélines [76], où ils sont majoritairement sous forme de PL

constitués d'AA et de DHA [78]. La structure des AGPI fait de ces molécules, des molécules moins rigides que les AGS, rendant les membranes plus fluides, le DHA joue donc un rôle dans la fluidité membranaire, ainsi que dans la perméabilité et l'élasticité membranaire [70-92-93]. Cette fluidité membranaire au sein du cerveau facilite les échanges ioniques transmembranaires, ainsi que la formation et la fusion des vésicules, conditionnant de ce fait le transfert de l'influx nerveux [94].

Des études sur la composition lipidique du cerveau chez le rat ont montré que les AGPI Ω -6, surtout l'AA est très présent au niveau de l'hippocampe, alors que les AGPI Ω -3, surtout le DHA est très présent au niveau du cortex frontal [79-80-81].

b. EFFETS DES Ω -3 SUR LA MEMOIRE

Fedorova a montré que chez les rongeurs, une déficience en AGPI Ω -3 entraîne une diminution des capacités d'apprentissage et de mémorisation, avec des animaux qui effectuent d'avantage d'erreur dans le labyrinthe de Barnes ou la piscine de Morris [83-84-85-100]. A l'inverse, Vinot a montré qu'une ration enrichie en AGPI Ω -3 pouvait améliorer la mémoire des animaux lors d'un test d'apprentissage spatial [86]. Rotterdam a étudié le premier la relation entre la consommation de poisson et le risque de déclin cognitif lié à l'âge [101-102], il montre qu'un excès nutritionnel en LA est en relation avec le déclin des performances cognitives au cours du vieillissement chez l'homme, alors que c'est l'inverse avec les huiles de poisson.

Chez l'homme, la supplémentation en AGPI Ω -3 pendant la période périnatale a montré une augmentation des capacités mnésiques chez les enfants [87-88-89-90-91], mais aussi une diminution de l'anxiété chez l'adulte [86]. Or, avec l'âge, la concentration cérébrale en DHA diminue [95] et celle-ci peut aussi être aggravée par une modification du régime alimentaire en DHA. En effet, la quantité de DHA dans le cerveau dépend de la quantité, mais aussi de la nature des AGPI Ω -3 et des AGPI Ω -6 contenu dans les apports alimentaires, les AGPI Ω -6 entrant en compétition avec les AGPI Ω -3 pour le métabolisme. Il est donc important d'avoir des apports nutritionnels équilibrés.

Le DHA permettrait de lutter contre les effets neurotoxiques induits lors du vieillissement cérébral tel que l'accumulation de peptide $A\beta$ (peptide présent en

grande quantité en cas de maladie d'Alzheimer, mais également présent en quantité plus faible dans le vieillissement cérébral normal). Des études ont montré que des membranes enrichies en DHA protègent de l'apoptose induite par l'exposition aux peptides A β [96]. De plus, les AGPI Ω -3 favorisent [94] la synthèse de facteurs neurotrophiques issus du cerveau (brain derived neurotrophic factor ou BDNF), aussi impliqué dans le maintien de la survie cellulaire, limitant l'apoptose [97].

La fluidité membranaire permise grâce au DHA permet ainsi un meilleur transfert de l'influx nerveux [94], ce qui pourrait palier au moins partiellement la diminution de la vitesse de transmission de l'information due au vieillissement cérébral.

Des apports en AGPI Ω -3 et en AGPI Ω -6 équilibrés sont nécessaires, mais un excès d'apport peut se révéler néfaste en favorisant la peroxydation lipidique [98]. A faible dose (200mg/j), une supplémentation en DHA chez l'homme présente un effet antioxydant, mais à haute dose (>1g/j), on note une amplification de la peroxydation lipidique [99] chaque double liaison étant un site possible d'oxydation du lipide.

c. EFFET DES Ω -6 SUR LA MEMOIRE

Une étude s'est intéressée à l'effet des Ω -6 sur le déclin cognitif (étude EVA). Cette dernière a montré une association positive entre les proportions d'AGPI Ω -6 totaux (mesurés dans la membrane des globules rouges) et la probabilité de déclin cognitif. Les AGPI Ω -6 auraient donc un effet inverse aux AGPI Ω -3 qui eux préserveraient du déclin cognitif. Dans cette même étude, une augmentation des rapports Ω -3 totaux / Ω -6 totaux et DHA / AA serait associé à une diminution du risque de déclin cognitif [103].

En conclusion, le déficit en AGPI Ω -3 chez l'homme étant un facteur de vulnérabilité au déclin cognitif, aux maladies neurologiques et psychiatriques, il est important d'atteindre les ANC dans l'alimentation. Pour autant en ce qui concerne la supplémentation, il faut rester prudent car dans certains cas on peut voir apparaître des effets négatifs. Lorsque l'on prend les AGPI Ω -3 et Ω -6 séparément, on observe que les Ω -3 « protègent du déclin cognitif » alors que les Ω -6 favorisent le déclin cognitif [103]. Une autre étude montre une association protectrice entre la consommation d'AGPI et le déclin cognitif [104]. Enfin, de nombreuses études seront

encore nécessaires pour clarifier tous les effets, et surtout les mécanismes dus aux Ω -3 et Ω -3.

C. LES ANTIOXYDANTS

Les antioxydants sont particulièrement étudiés afin d'essayer de lutter contre le stress oxydatif qui s'installe lors du vieillissement cérébral.

1. THEORIE DES RADICAUX LIBRES, OU STRESS OXYDATIF

Un stress oxydatif se produit lorsqu'il y a un déséquilibre entre les sources oxydantes et les antioxydants, en défaveur de ces derniers. Un tel stress induit des dommages moléculaires aussi bien au niveau des lipides, que des protéines ou des acides nucléiques [105-106]. Ce phénomène se produit au niveau de tous les tissus, mais il existe heureusement des mécanismes de réparation de ces dommages [105].

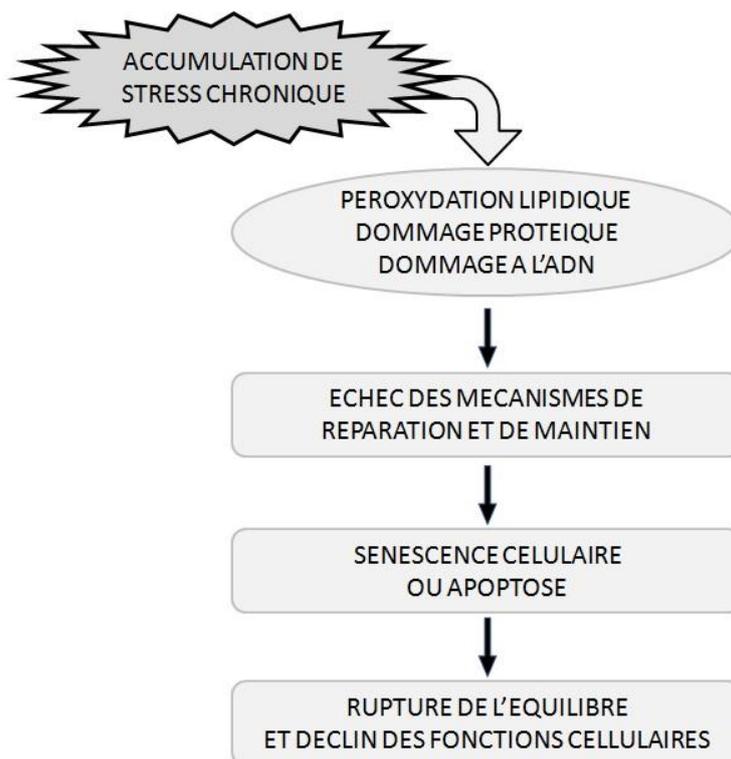


Figure 14 : effets de l'accumulation de ROS lors du vieillissement [V.Michel, 2014]

Selon la théorie du stress oxydatif, les dommages sur les organes seraient dû à l'accumulation de radicaux libres ou substances réactives oxygénées (ROS) (figure 14). Les principaux radicaux libres sont : l'anion superoxyde ($O_2^{\cdot-}$), le radical hydroxyle (OH^{\cdot}), le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2), le monoxyde d'azote (NO) et le

peroxynitrite (ONOO^-) [107]. Ces ROS endogènes sont produits par différents systèmes enzymatiques de l'organisme. Mais ils seraient surtout produits au niveau des mitochondries [109], lors de la respiration cellulaire. Il existe aussi des ROS exogènes dues notamment aux radiations, aux infections pathogènes, etc.

Certains mécanismes enzymatiques antioxydants de maintien cellulaire existent, permettant ainsi de lutter contre le stress oxydatif. Il s'agit de : la superoxyde dismutase (SOD) qui catalyse la dismutation de l' $\text{O}_2^{\bullet-}$ en H_2O_2 , la catalase, qui dégrade le H_2O_2 en oxygène, et enfin la glutathion peroxydase (GPx) qui dégrade le H_2O_2 en eau [105] (figure 15).

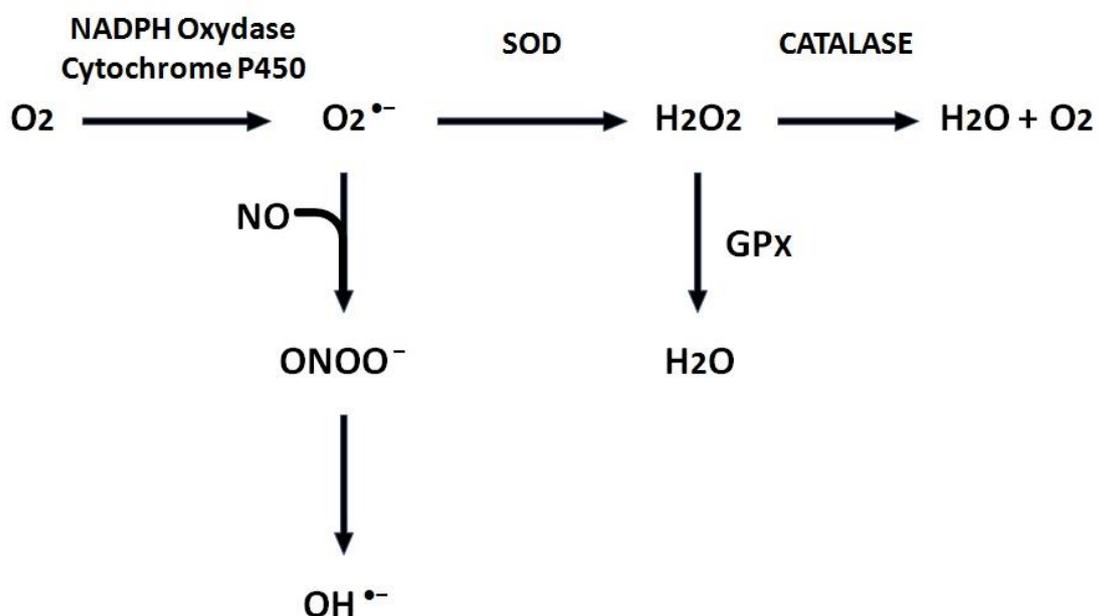


Figure 15 : Principaux ROS et mécanismes enzymatiques endogènes permettant de lutter contre le stress oxydatif
[Inspiré de <http://archimede.bibl.ulaval.ca>]

En plus des mécanismes antioxydants enzymatiques, il existe des antioxydants non-enzymatiques endogènes tels que les vitamines C et E, les caroténoïdes, les polyphénols etc.

2. DIFFERENTS ANTIOXYDANTS ET SOURCES ALIMENTAIRES

Une étude épidémiologique a montré qu'un régime alimentaire enrichi en antioxydant est associé à un risque moindre d'apparition de démence ainsi que de déclin cognitif lié à l'âge [110].

a. VITAMINES ANTI-OXYDANTES : VITAMINE A, C ET E

La vitamine E est l'antioxydant lipophile le plus abondant dans les huiles végétales. Cette vitamine est liposoluble et donc capable de franchir la barrière hémato-ménagée, permettant ainsi d'exercer son action au sein des membranes cellulaires cérébrales, où elle limiterait la peroxydation lipidique à laquelle les AGPI sont sensibles. Elle est capable de capter les ROS en milieu gras [108]. On retrouve cet antioxydant dans les huiles de noix et de tournesol, ainsi que dans les germes de blé. Les ANC en vitamine E sont de 12 mg/j pour un adulte en bonne santé (tableau 4). Parmi toutes les molécules de la famille vitamine E, une d'elle est encore plus efficace dans la protection de la mémoire, il s'agit de l'alpha-tocopherol [162-162].

La vitamine C est une vitamine hydrophile, elle ne peut donc pas franchir la barrière hémato-ménagée et lutter contre l'oxydation au sein de cet organe. On retrouve cette vitamine principalement dans les fruits et légumes (goyave, cassis, agrumes, chou, poivron). Les ANC en vitamine C sont de 110 mg/j pour un adulte en bonne santé (tableau 4). La vitamine C possède aussi la capacité de contribuer à la régénération de la vitamine E [115]. Malheureusement, aucune étude n'a à ce jour montré de rôle protecteur de la vitamine C sur le déclin cognitif.

Les caroténoïdes constituent un groupe contenant deux types de molécules différentes : celles que l'on qualifie de provitamine A (carotènes α et β et β -cryptoxanthine) et celles sans activité vitaminique A (lycopènes et xanthophylles). Les lycopènes sont trouvés dans les légumes colorés tel que la tomate, les xanthophylles sont trouvés dans les légumes verts, le jaune d'œuf et le maïs. Il n'y a pas d'ANC en caroténoïdes, mais un ANC en vitamine A qui est de 600 mg/j pour une femme et 800 mg/j pour un homme (tableau 4). Seules 2 études ont essayé de mettre en évidence une relation entre la consommation en β -carotène et le déclin cognitif, sans pour autant y arriver chez l'individu sain [123-124].

	Vitamine E	Vitamine C	Vitamine A
Adulte (bonne santé consommant 2000 Kcal/j)	12	110	600 (F) -800 (H)
Adulte > 75 ans	20-50	120	600 (F) -700 (H)

Tableau 4 : ANC des différentes vitamines en mg/j [ANSES].

Les vitamines sont des éléments essentiels au bon fonctionnement de notre corps mais une méta-analyse de toutes les études d'intervention a montré qu'une consommation en trop grande quantité de vitamines E (apport supérieur à 400 UI/j) [111-112], A et bêta-carotène pouvait être à l'origine d'une surmortalité modeste mais significative [111-113].

b. POLYPHENOLS

Les polyphénols font partis des molécules les plus anti-oxydantes du régime alimentaire [116]. On distingue les flavonoïdes et les composés non flavonoïdes (lignanes). Les flavonoïdes sont composés des flavonols, resvératrol et catéchines, présents dans les oignons, les pommes, le thé et le vin rouge, des flavanones, présents dans les agrumes, des anthocyanidines, présents dans les baies et cerises, des proanthocyanidines, présents dans le chocolat et enfin des isoflavones, présents dans le soja. Pour ce qui est des preuves de l'efficacité de tels antioxydants, l'étude PAQUID [121-122] montre une association significative entre la consommation de flavonoïdes et un risque moindre de déclin cognitif et de démence. Cependant, d'autres études n'ont pas montré d'effet protecteur tel que cette étude asiatique qui a montré une association négative entre la consommation de thé et le déclin cognitif [120]. La différence de résultats entre ces deux études vient probablement du fait que les polyphénols de vin rouge et de légumes ne sont pas les mêmes que ceux du thé vert chinois.

Le resvératrol est une molécule anti-oxydante principalement trouvée dans le vin rouge [125] qui aurait le pouvoir d'améliorer la sensibilité à l'insuline et d'améliorer les performances de certaines cognitives des rongeurs tel que la souris [125], cependant, chez l'homme, ses effets ne sont pas encore prouvés, mais cette molécule est actuellement très étudiée.

c. BILAN SUR LES ANTIOXYDANTS

De manière générale, la consommation de fruits et légumes, grande source d'antioxydants (tableau 5), est inversement associée dans plusieurs études au risque de déclin cognitif [117-118]. Cependant, les études montrent souvent des résultats

contradictoires. Ainsi, deux études [117-119] ont montrés une absence d'association entre la consommation de fruits et le déclin cognitif.

Le sélénium est un minéral présentant une activité anti-oxydante [163-164]. Des études ont montré qu'un taux de sélénium bas pouvait entrainer un déclin des fonctions cognitives [165-166]. Han montre qu'une supplémentation en sélénium est associée à une augmentation du déclin cognitif [99], aucune étude ne montrant l'effet protecteur qui serait attendu d'un antioxydant.

ANTIOXYDANT DE L'ALIMENTATION	SOURCE ALIMENTAIRE	FONCTION
Vitamine C	Goyave, cassis, agrumes, chou, poivron	Réaction avec les ROS du plasma et dans les cellules Régénère la vitamine E
Vitamine E	Huiles de noix, de tournesol, germes de blé	Réaction avec les ROS en milieu gras
Caroténoïdes	Tomates, maïs, agrumes	Réaction avec les ROS en milieu gras
Polyphénols	Fruits, légumes, chocolat	Réaction avec les ROS en milieu aqueux ou gras Protège la vitamine C
Sélénium	Viandes, végétaux	Composants des enzymes anti-oxydantes

Tableau 5 : Différents antioxydants de l'alimentation [V.Michel, 2014]

D. LA CAFEINE : UN STIMULANT

1. CAFEINE : STRUCTURE ET EFFETS SUR LE CERVEAU

La caféine (figure 17), ou 1,3,7-triméthylxanthine, est couramment consommé dans l'ensemble de notre société, elle peut être extraite du café dans lequel on trouve entre 65 et 110 mg par tasse selon le grain utilisé et le méthode de préparation. Cependant, il existe d'autres végétaux contenant des molécules chimiquement identiques à la caféine. Il s'agit du thé, contenant de la théine (40 à 60 mg par tasse), de le guarana, contenant de la guaranine, ainsi que la yerba maté, contenant de la matéine. On trouve aussi de la caféine dans le cacao, mais en moindre mesure [126].

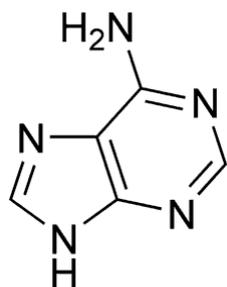


Figure 16 : structure de l'adénine
[<http://www.wikipedia.org>]

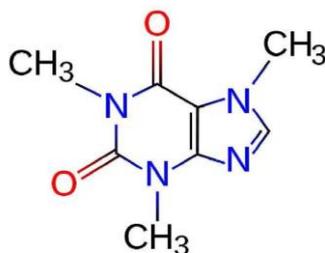


Figure 17 : structure de la caféine
[<http://www.wikipedia.org>]

Le 1,3,7-triméthylxanthine est une substance psychoactive, stimulant du système nerveux central, qui traverse facilement la barrière hémato-encéphalique, grâce à sa ressemblance avec l'adénine (figure 16) où elle exerce ensuite son action en tant qu'antagoniste des récepteurs d'adénosine (figure 18) [127-130]. Elle se fixe alors aux récepteurs à adénosine sans les activer, se comportant ainsi comme un inhibiteur compétitif.

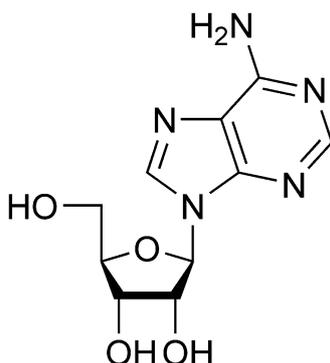


Figure 18 : structure chimique de l'adénosine
[<http://www.wikipedia.org>]

On trouve la caféine en quantité égale dans le liquide céphalo-rachidien et dans le plasma. La caféine diffuse très rapidement après ingestion, une étude a montré qu'un café contenant 175 mg de caféine est absorbé par l'estomac après 15 min [129], on note que le pic de concentration plasmatique est atteint au bout d'une heure. Cette molécule entraîne l'augmentation de l'attention et de la concentration, ainsi qu'une meilleure coordination générale du corps [128].

La caféine présente des effets positifs mais elle entraîne un phénomène d'accoutumance, non négligeable, à différentes doses en fonction des individus, car le corps s'adapte à la présence de caféine, augmentant le nombre de récepteurs à

terme pouvait diminuer la capacité de la mémoire à long terme en diminuant significativement la neurogénèse au niveau de l'hippocampe chez la souris [133]. En 2004, Rui montre sur des rats [138] un effet bénéfique de la caféine sur la reconnaissance sociale lors du déclin cognitif lié au vieillissement cérébral.

A l'inverse, deux études [134-136-139] montrent qu'à une dose de caféine de 100 mg par jour pour l'homme entraîne une amélioration de la mémoire de travail par un double effet en stimulant le cortex préfrontal, lieu de la mémorisation, ainsi qu'en stimulant l'attention. Pour ce qui est du cortex préfrontal, la caféine augmente la réponse de ce dernier en modulant l'activité neuronale. Cependant, Elissa montre [134] qu'à des doses plus élevées, la caféine pouvait au contraire, avoir un effet négatif sur la mémoire du travail.

Sara a comparé [137] le pouvoir de la caféine et de la sieste sur la mémoire déclarative (aussi appelée explicite), sur les mémoires sémantiques et épisodiques. La caféine montre une réelle amélioration de l'attention mais les résultats montrent que la sieste permet mieux d'améliorer la mémoire que la caféine, mais malheureusement ces différences n'étaient pas significatives.

Les résultats contradictoires des études menées concernant la caféine peuvent venir de biais liés aux effets de la caféine elle-même. En effet, la sensibilité à cette molécule varie beaucoup en fonction que l'on soit un homme, une femme, en fonction de la corpulence et des variabilités interindividuelles. Mais une autre chose peut engendrer des biais dans les études et doit donc être prise en compte, il s'agit de la dépendance qu'entraîne la consommation de caféine et donc la perturbation de la cognition à l'arrêt de la consommation de caféine [140].

IV. LES MYRTILLES « PROTEGENT-ELLES » LA MEMOIRE ?

Dans cette partie, nous allons nous intéresser uniquement à l'effet des myrtilles sur le vieillissement cérébral, et plus particulièrement sur le vieillissement de la mémoire. Ces fruits ont-ils un effet bénéfique sur la mémoire, et si oui, quels en sont les mécanismes ?

A. GENERALITES SUR LES MYRTILLES

Les myrtilles appartiennent au groupe des airelles qui comprennent, soit des fruits plutôt bleus et sucrés (myrtilles...), soit des fruits plutôt rouges et acidulés (groseilles...). Les myrtilles appartiennent au genre *Vaccinium*. Aux Etats-Unis, la myrtille arbustive (*Vaccinium corymbosum*) est cultivée pour la commercialisation des fruits. En Europe, on trouve la myrtille commune (*Vaccinium myrtillus*) dans les montagnes de France, où elle pousse jusqu'à 2500 m d'altitude.

Ces fruits contiennent (Tableau 6) peu de sucres, donc peu de calories, mais beaucoup de fibres et d'antioxydants. La forte capacité anti-oxydante des myrtilles peut s'expliquer par la grande quantité de vitamine E, ainsi que par la présence de vitamine C et de polyphénols comme la cyanidine-3-glycoside ou le resveratrol.

Fruits	Moyenne pour 100 g de portion comestible								
	Énergie (kcal)	Glucides totaux (g)	Fibres totales (g)	Magnésium (mg)	Calcium (mg)	Vitamine C (mg)	Caroténoïdes totaux (µg)	Activité vitamine E (µg)	Rapport Ω6/Ω3
Airelle	35	6,22	2,89	5,5	14	12	22	990	-
Cassis	39	6,11	6,78	17	46	177	81	1900	1,71
Cerise douce	62	13,3	1,31	13	17	15	35	130	1,02
Églantine	94	16,2	23,7	104	257	1250	4800	4200	-
Fraise	32	5,51	1,63	13	19	57	20	120	1,27
Framboise rouge	34	4,81	4,68	30	40	25	30	912	2,00
Griotte	53	9,88	1,04	8,0	8,0	12	240	130	1,05
Groseille à grappe rouge	33	4,78	3,50	13	29	36	25	715	1,28
Groseille à maquereaux	37	7,06	2,95	15	29	35	110	621	2,86
Mûre sauvage	44	6,24	3,16	30	44	17	270	720	-
Myrtille sauvage	36	6,05	4,90	2,4	10	22	34	2100	-
Sureau	54	6,52	-	-	35	18	360	-	1,20

Tableau 6 : Composition comparée de quelques fruits rouges dont les myrtilles [141]

Les anthocyanes sont des polyphénols, leur structure de base comporte deux cycles aromatiques à 6 carbones joints par un hétérocycle à oxygène (figure 20). La formation des anthocyanes est favorisée par la lumière ou le froid [171]. En tête de liste des anthocyanes chez la myrtille on trouve la cyanidine-3-glucoside, qui est un anthocyanoside.

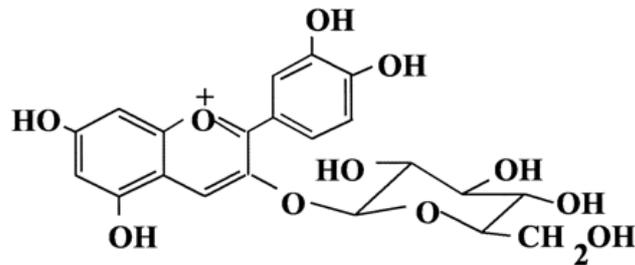


Figure 20 : structure biochimique de la cyanidine-3-glucoside [172].

Un autre polyphénol présent dans les myrtilles ayant un effet important est le resveratrol (figure 21).

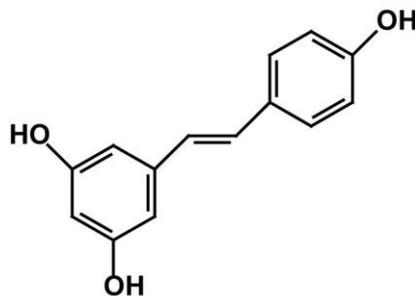


Figure 21 : structure biochimique du resveratrol [<http://www.resveratrol.globaltrade-eu.com/>]

Si l'on compare les taux d'anthocyanes, des myrtilles américaines cultivées avec les myrtilles dites sauvages, on note qu'il n'y a pas de différence significative des taux en fonction des espèces, mais qu'il peut tout de même y avoir des variations minimales au sein d'une même espèce en fonction du lieu de culture et de l'année de culture (entre 140 et 318 mg d'équivalents cyanidine-3-glucoside par 100 g) [142-143]. Dans cette même étude, il est montré que toutes ces molécules (anthocyanes et autres polyphénols) sont corrélées à une activité anti-oxydante importante chez les myrtilles [142].

B. ETUDES DE L'EFFET DES MYRTILLES SUR LA MEMOIRE DES RONGEURS

Dans la plus part des études, les animaux utilisés sont des rats. Ils reçoivent une ration alimentaire contenant soit du jus de myrtilles, soit 2% d'extraits de myrtilles pendant 6 à 12 semaines. Soit les rats utilisés sont âgés de 19 mois, soit ils sont traités de façon à avoir les mêmes symptômes que les rats âgés (traitement chimique ou radiation). Dans la majorité des études, les capacités mnésiques des rats sont mesurées en les faisant évoluer dans des piscines ou des labyrinthes, tel que la piscine de Morris.

La piscine de Morris (aussi appelé labyrinthe de Morris) a été conçue en 1984 par Richard Morris [174] (figure 22). C'est un dispositif circulaire très utilisé pour évaluer la mémoire des rongeurs. Il s'agit d'une piscine circulaire divisée en 4 quadrant et comporte une plateforme fixe immergée non visible pour le rongeur. Ce dernier doit donc trouver et monter le plus vite possible sur la plateforme. La variante est le point de départ du rongeur dans le labyrinthe. Dans les études, on souhaite que le chemin parcouru par les animaux soit le plus direct possible et le plus rapidement effectué au fil des essais. Plus l'animal s'approche de ces résultats, plus l'animal mémorise et se rappelle bien. Pour les rats, cette piscine fait 150 à 180 cm de diamètre, alors que pour les souris, elle fait entre 75 et 150 cm de diamètre.

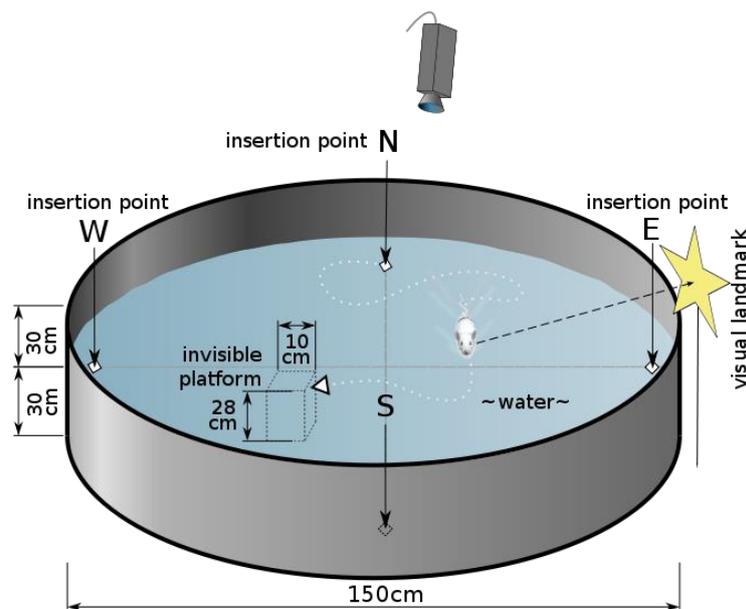


Figure 22 : piscine de Morris [174]

Joseph en 1999 a découvert le premier [173] dans son étude princeps, que des vieux rats de 19 mois au début de l'étude, recevant une alimentation supplémentée en jus de myrtille pendant 8 semaines, avaient de meilleures performances cognitives. Il a évalué les performances des rats dans la piscine de Morris sur 4 jours, avec plusieurs essais espacés de 10 minutes chacun (figure 23). Les résultats montrent que les rats recevant des myrtilles mettent moins de temps et font un trajet plus direct dans la piscine de Morris. Ces rats présentent donc une amélioration de la mémoire spatiale (donc de la mémoire épisodique).

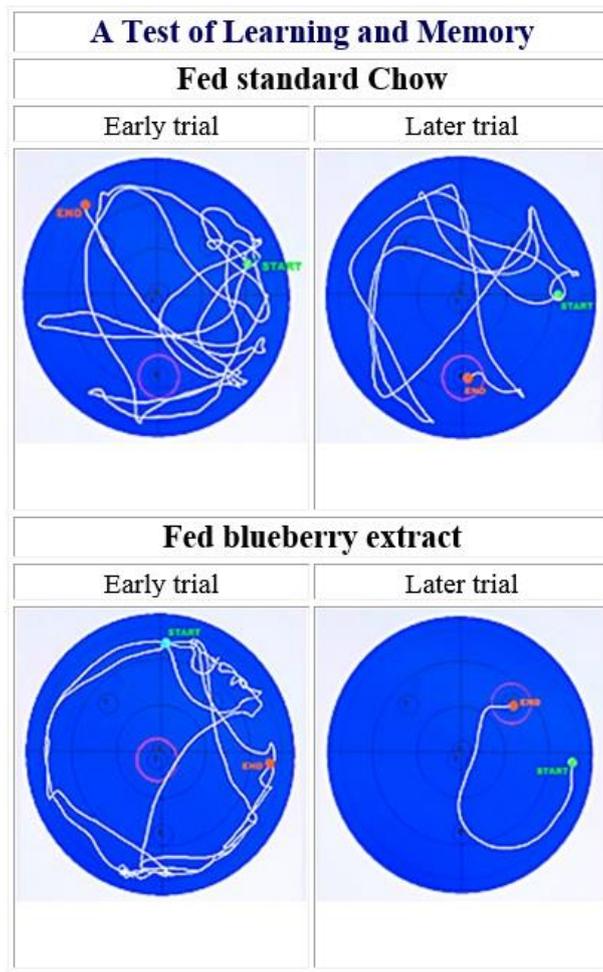


Figure 23 : Résultats des rats de 21 mois dans la piscine de Morris avec et sans supplémentation en myrtilles [175]

Dans l'étude de Duffy [144], les rats sont traités avec de l'acide kaïnique (KA) afin d'entraîner la dépolarisation des neurones, menant à la mort neuronale. Il mesure les capacités mnésiques des rats dans un labyrinthe (figure 24). Cette étude confirme donc que les rats supplémentés en myrtilles ont de biens meilleurs résultats que ceux ayant reçus un placebo, ce que Joseph a démontré avant. Dans cette même

étude, sur des cultures de cellules in vitro exposées au peroxyde d'hydrogène, la supplémentation en myrtilles protège ces cellules. La supplémentation en myrtille protège donc de la neurodégénérescence et des troubles cognitifs [144-151].

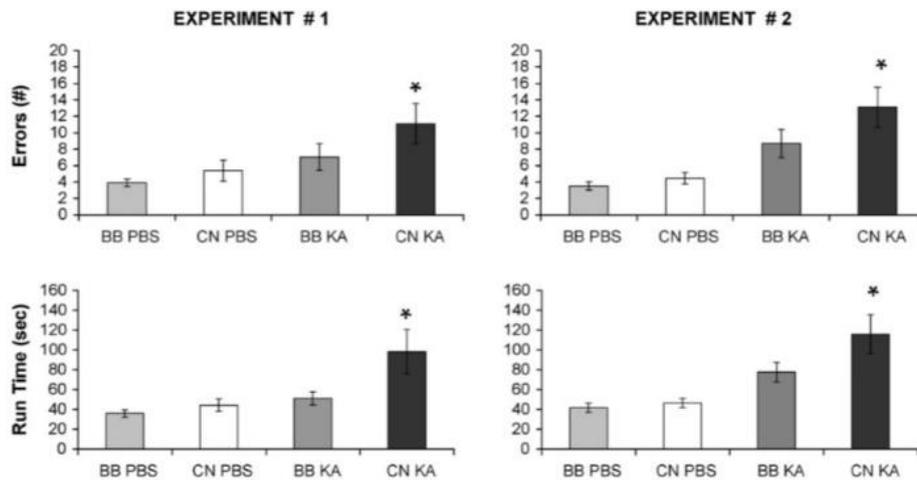


Fig. 4. Effects of BB diet after hippocampal injections of kainic acid on overall mean performance (\pm S.E.M.) during acquisition training in the 14-unit T-maze. Mean error (top) and runtime (bottom) data plotted for Experiment 1 (left) and 2 (right). Symbols: *, significantly different from CN PBS group. See text for description of statistical results. Abbreviations: BB, blueberry; PBS, phosphate buffered saline; CN, control; KA, kainic acid.

Figure 24 : Différences de résultats entre les rats traités ou non au KA et supplémentés ou non en myrtilles [144]

Williams [145] s'est penché plus particulièrement sur l'effet des myrtilles sur la mémoire spatiale, donc sur la mémoire épisodique, et ils ont montré un effet positif sur celle-ci comme les deux études précédentes.

Goyarzu a quant à lui montré que des vieux rats de 19 mois, supplémentés en extraits de myrtilles pendant 4 mois avaient les mêmes résultats que les jeunes rats sur la reconnaissance d'objet [153]. Il a donc prouvé l'effet positif des myrtilles sur la mémoire visuelle, faisant plus appel à la mémoire de travail, des rongeurs.

Les études de Shukitt-Hale [148-150] ont montré que des rats irradiés afin de reproduire les symptômes observés chez des rats âgés avaient de bons résultats dans le labyrinthe de Morris après avoir été supplémenté en myrtilles pendant 8 semaines. Il apparaît donc que la supplémentation en myrtilles a permis aux rats d'améliorer grandement leurs capacités d'apprentissage en comparaison avec ceux qui n'ont pas reçu de supplémentation. De plus, Shukitt-Hale a aussi montré [150] que les myrtilles amélioraient la neuroprotection de l'hippocampe en faisant l'étude sur les rats de 19 mois, supplémentés à 2% en myrtilles pendant 8 semaines. En effet, le taux de protéine HSP70, protéines permettant de lutter contre les erreurs

liées au stress oxydatif, était plus important chez les rats supplémentés en myrtilles que chez les rats témoins.

Joseph a aussi étudié l'effet des myrtilles sur la maladie d'Alzheimer [176] en testant l'effet de la supplémentation en myrtilles sur des souris transgéniques (APP PS1) ayant été nourries avec des myrtilles depuis l'âge de 4 mois. Les performances mnésiques des souris ont ensuite été testé dans un labyrinthe en Y à l'âge de 12 mois, montrant de meilleurs résultats pour les souris supplémentées en myrtilles que pour le groupe témoin. Cette étude suggère donc dans un modèle animal qu'il est possible de lutter au moins partiellement contre la prédisposition génétique de la maladie d'Alzheimer.

Andres-Lacueva a montré [156] que 8 semaines de supplémentation en extraits de myrtilles sur des rats âgés entraînent une augmentation des capacités mnésiques de ces derniers comparativement aux rats non supplémentés. Cette étude montre aussi que chez les rats supplémentés, les différents anthocyanes présents dans les myrtilles, surtout la cyanidine-3-glucoside, se retrouvent dans le cerveau des rats, ces mêmes molécules n'étant pas présentes chez les rats non supplémentés. Elle montre donc que les anthocyanes de myrtille ont donc la capacité de passer la barrière hémato-encéphalique et que les anthocyanes sont les principaux principes actifs des myrtilles.

Cette démonstration que les anthocyanes sont les principes actifs des myrtilles sur les fonctions cognitives a été confirmé depuis par l'étude récente de Tan et al. [179]. Ils démontrent chez des souris SAMP8 au vieillissement accéléré que la cyanidin-3-O-galactoside est aussi efficace que les extraits de myrtilles pour améliorer plusieurs fonctions cognitives (en particulier dans le test de la piscine de Morris) ainsi que des marqueurs biochimiques du vieillissement cérébral (le p-ERK dans l'hippocampe) ou des marqueurs de stress oxydant (SOD et MDA du cerveau). Cette étude ne démontre pas que la cyanidin-3-O-galactoside est la seule anthocyane efficace, mais qu'elle suffit à reproduire l'effet d'un extrait complexe de myrtilles.

Cependant, quels sont les effets de ces molécules sur le cerveau ?

C. EFFETS DES MYRTILLES AU SEIN DU CERVEAU

1. ACTION DES MYRTILLES SUR LES ROS

Les myrtilles ont des capacités anti-oxydantes sur les molécules produites par le stress oxydatif : les ROS. C'est le deuxième fruit le plus efficace sur les ROS, après la figue sèche, dans une étude portant sur 38 fruits réalisée par l'United States Department of Agriculture (USDA). En effet, au niveau de la microglie, les polyphénols de myrtilles inhibent la production de NO [147], molécule faisant partie des ROS, produite lors de l'inflammation et du stress oxydatif engendrée par le vieillissement cérébral.

De plus, Galli a montré in vitro sur des cellules en cultures [154] que les anthocyanes présents dans les myrtilles sont responsables de la diminution du H₂O₂, ROS produit lors du stress oxydatif.

2. LIMITATION DU STRESS OXYDANT ET DE L'INFLAMMATION

Chez le rat, il a été montré [146-149] que la supplémentation en myrtilles entraîne une diminution des concentrations en protéine kinase C gamma sous sa forme phosphorylée (pPKCgamma), enzyme intervenant dans l'inflammation. La supplémentation en myrtille entraîne aussi la diminution d'un facteur de transcription sous sa forme elle aussi phosphorylée (figure 25), la protéine se fixant au CRE (pCREB), aussi appelée C-AMP Response Element-binding protein ou CREB [145-146-149]. Ce facteur de transcription entraînant la survie neuronale et ayant un rôle dans la plasticité synaptique. L'effet protecteur des myrtilles reposerait donc en partie sur une modification de la signalisation du stress.

3. DIMINUTION DE LA QUANTITE DE PEPTIDE AMYLOÏDE BETA

Le vieillissement cérébral normal est accompagné de l'accumulation de peptides amyloïdes- β ($A\beta$). Ce peptide s'accumule certes dans une moindre mesure comparée à l'accumulation notée lors du vieillissement pathologique, dans le cas de la maladie d'Alzheimer, cependant, il participe au déclin des capacités mnésiques.

Joseph a montré dans une étude de 2004 [152] que la supplémentation en myrtilles du milieu entraîne une diminution de la quantité de peptide $A\beta$ dans des cellules en culture, permettant ainsi de lutter contre les effets toxiques de cette molécule, notamment dans le cas de la maladie d'Alzheimer [176]

4. DIMINUTION DU NOMBRE DE PROTEINES MAL CONFORMEES

Les protéines chaperonnes, ou protéines de choc thermique sont des protéines capables de dénaturer d'autres protéines lorsqu'elles sont mal conformées, le but étant de leur faire retrouver leur conformation originelle. Ces erreurs de conformations arrivent tout au long de la vie de l'individu, mais elles sont d'autant plus courantes et non réparées lors du vieillissement cérébral. Une étude a comparé la quantité de protéine chaperonne HSP70 chez le rat âgé et chez le jeune suite à une inflammation [157]. Les résultats montrent que les vieux rats supplémentés ont la même quantité de HSP 70 après une inflammation que les jeunes rats, alors que les vieux non supplémentés ont beaucoup moins de protéines chaperonnes. Ces protéines permettent aux vieux rats de limiter le nombre de protéines mal conformées du fait de l'inflammation, leur permettant d'avoir de meilleures capacités mnésiques que les rats non supplémentés en myrtilles.

5. AUGMENTATION DE LA NEUROGENESE DANS L'HIPPOCAMPE

Lors du vieillissement cérébral, la réduction de la neurogénèse au niveau de l'hippocampe explique au moins partiellement la diminution d'efficacité des mémoires. L'étude de Casadesus a montré que la supplémentation en myrtilles des rats entraînait chez eux une amélioration des capacités mnésique [151]. Cette amélioration serait due à une augmentation de l'IGF-1, ainsi qu'à la prolifération et l'activation extracellulaire du récepteur de kinase. L'IGF-1 entraînant une

augmentation de la neurogénèse, les myrtilles auraient donc des effets sur la plasticité de l'hippocampe [151-155].

6. DIMINUTION DE L' APOPTOSE

Le facteur NF-kappa B est un facteur de transcription activateur de gènes phagocytaires. Lorsqu'il est présent, il déclenche l'apoptose de nombreuses cellules. La supplémentation en extraits de myrtille entraîne une diminution de la quantité de NF-kappa B, diminuant ainsi l'apoptose, et permettant de meilleures capacités mnésiques [153].

7. SCHEMAS BILAN SUR LES DIFFERENTES ACTIONS DES MYRTILLES

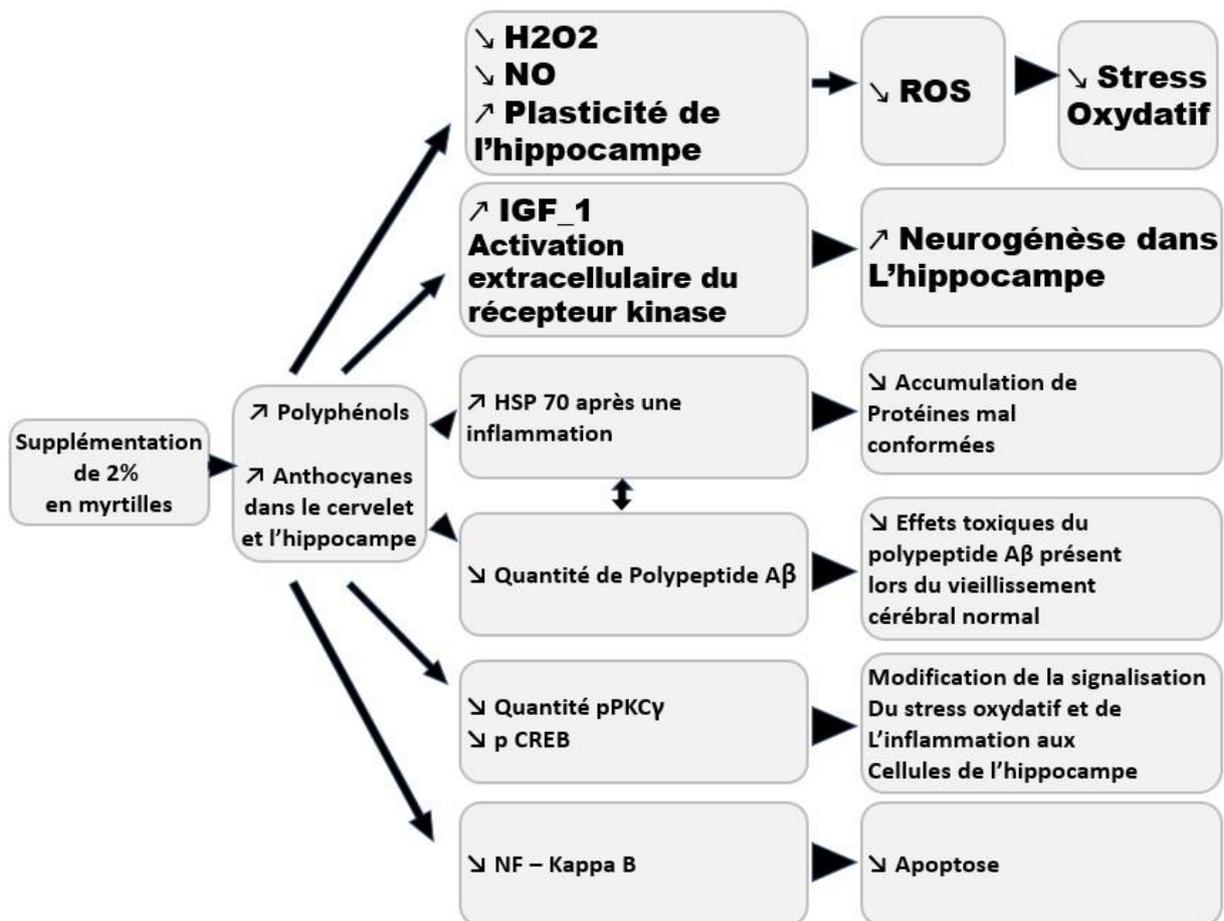


Figure 27 : Synthèse des différents effets des myrtilles sur la mémoire, en gras, mécanismes les plus importants pour la mémoire [V.Michel, 2014]

Ce schéma regroupe les différents effets des myrtilles sur la mémoire, les mécanismes les plus étudiés et ayant montré de meilleurs résultats étant ceux qui visent à diminuer le stress oxydatif en agissant sur les ROS. La voie de l'IGF-1 est

aussi un mécanisme très important mais dont les effets ne sont pas intégralement connus.

Certains effets peuvent ont des liens entre eux. C'est notamment le cas des protéines HSP70, qui participent à la diminution de la quantité de polypeptide A β , mais aussi à la diminution de manière générale des protéines mal conformées. Cependant, tous les liens entre ces effets dus aux myrtilles ne sont pas encore déterminés.

Sur ce schéma n'est pas représenté un dernier effet des myrtilles, certes indirect, il s'agit de la protection de l'endothélium des vaisseaux sanguins démontré par Rodriguez-Mateos chez l'homme [177] car en protégeant les vaisseaux, en diminuant le nombre de micro-AVC, on protège à terme les fonctions cérébrales. Cette étude sera détaillée dans la partie suivante.

D. ETUDES D'INTERVENTION CHEZ L'HOMME

Malgré les nombreuses preuves de l'efficacité des myrtilles chez l'animal, les preuves chez l'homme sont ténues.

Joseph a publié un article prospectif en 2000 [160] dans lequel il explique que les extraits de myrtilles sont parmi les plus efficaces des combinaisons de polyphénols afin de lutter contre le stress oxydatif. Cependant, mêmes si les preuves chez le rats sont nombreuses, des expérimentations chez l'homme sont nécessaires.

Une étude expérimentale de la même équipe en 2008 [159] s'est penché sur le taux de vitamine, notamment la vitamine C, dans le sang de volontaires après ingestion de myrtilles, mais aucune modification, aucune élévation du taux de vitamine n'a pu être détectée.

En 2009 une étude italienne sur 11 hommes en « cross over » a montré que le taux d'antioxydants dans le sang augmente 5h après l'ingestion de myrtilles de variété *Vaccinium corymbosum*. Les myrtilles apportent donc bien dans le sang, des antioxydants dans le sang, principalement des anthocyanes, en particulier la cyanidine-3-gucoside. Cependant, dans la même étude, lorsque les myrtilles étaient consommées conjointement à l'ingestion de lait, le taux d'antioxydant du sang

n'augmente pas, probablement en raison de la précipitation des polyphénols par les protéines de lait entier [158]. Il n'est donc pas recommandé d'ingérer de produits laitiers en même temps que les myrtilles !

Krikorian étudie en 2010, dans un essai clinique de petite taille [178 bis], l'effet de la consommation quotidienne de jus de myrtilles sauvages sur 9 adultes âgés, dont 4 femmes et 5 hommes, d'âge moyen de 76 ans, souffrant de troubles légers de la mémoire liés à l'âge tel que des « trous de mémoire » [178 bis]. Dès 12 semaines de supplémentation en myrtille, il y a une amélioration de la mémoire de travail testé sur l'aptitude à retenir une liste de mots, soit par un test d'association par paire, soit par un test de rappel libre. Les résultats des tests après 12 semaines de supplémentation montrent une amélioration de la performance de la mémoire entre le début de l'expérience et la fin (figure 28), mais aussi une augmentation des performances comparées à celle du groupe témoin ayant reçu une boisson placebo de même énergie (figure 29).

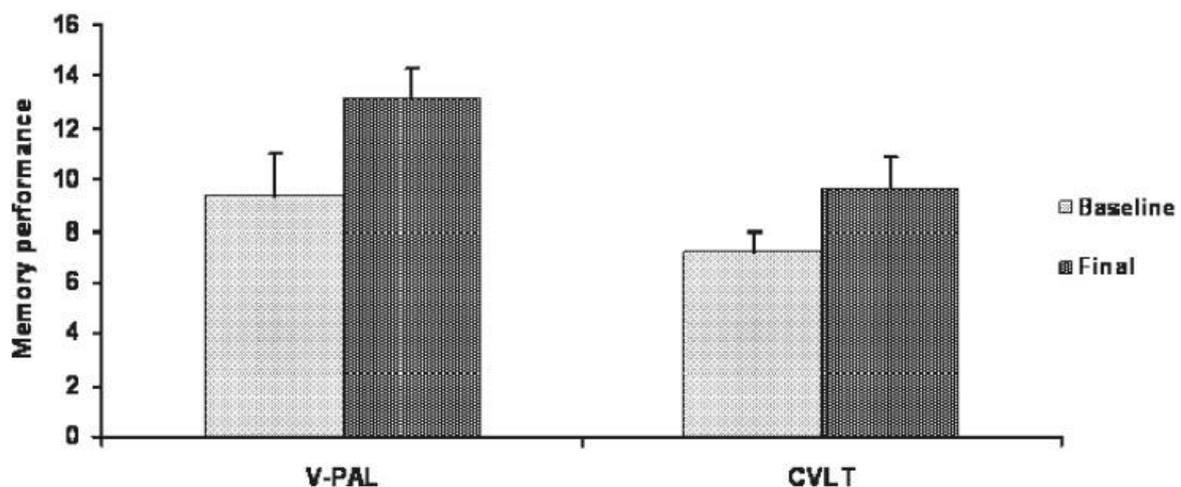


Figure 28 : comparaison des performances de la mémoire des individus avant le début de l'expérience (baseline) et après avoir bu du jus de myrtille pendant 12 semaines (final) grâce au test d'association de paires (V-PAL) et au test de rappel libre (CVLT). Dans les deux cas la différence est significative $p=0.009$ et $p=0.04$ [178]

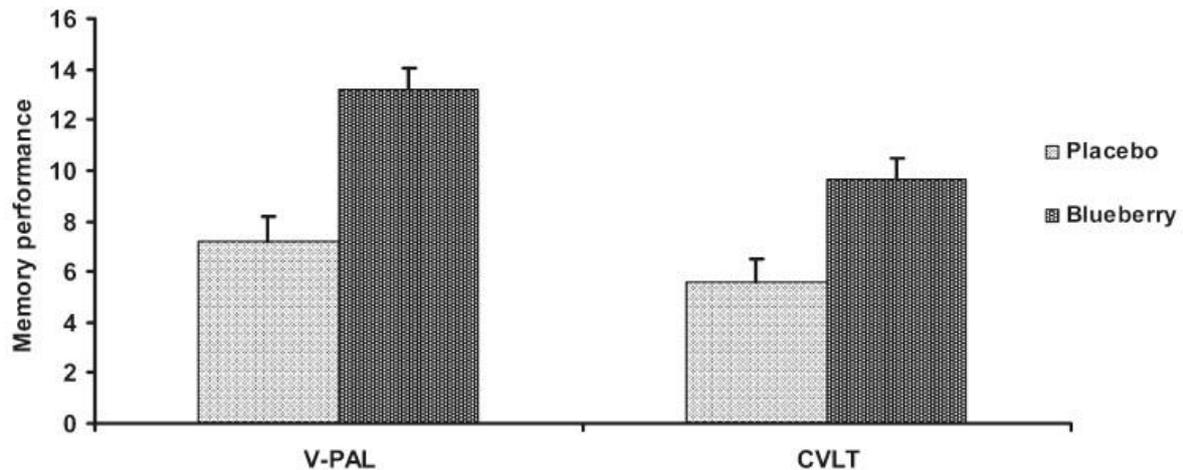


Figure 29 : comparaison des performances de la mémoire des individus ayant reçu la boisson placebo (placebo) et de ceux ayant bu du jus de myrtille pendant 12 semaines (blueberry) grâce au test d'association de paires (V-PAL) et au test de rappel libre (CVLT). La différence témoins-traités est significative pour le V-PAL ($p=0.03$) mais pas pour le CVLT ($p=0.12$) [178]

Cette étude montre donc que la consommation de jus de myrtille permet d'améliorer significativement les capacités mnésiques de personnes ayant déjà un déficit léger lié à l'âge.

Enfin, Rodriguez-Mateos a publié en 2013 [177], une étude réalisée sur 21 hommes en bonne santé, entre 18 et 40 ans, n'ayant pris aucun traitement antibiotique ou anti-inflammatoire dans les 2 mois précédents l'étude. Ces individus ont été soumis à un régime alimentaire très strict afin de ne pas interférer sur les résultats, régime alimentaire supplémenté en extrait de myrtilles sauvages lyophilisées contenant des taux variables d'anthocyanes. Des prises de sang ont été réalisées 1, 2, 4 et 6h après l'ingestion de myrtilles. Suite à cette ingestion, 32 polyphénols différents ont été trouvés dans le sang des individus (figure 30).

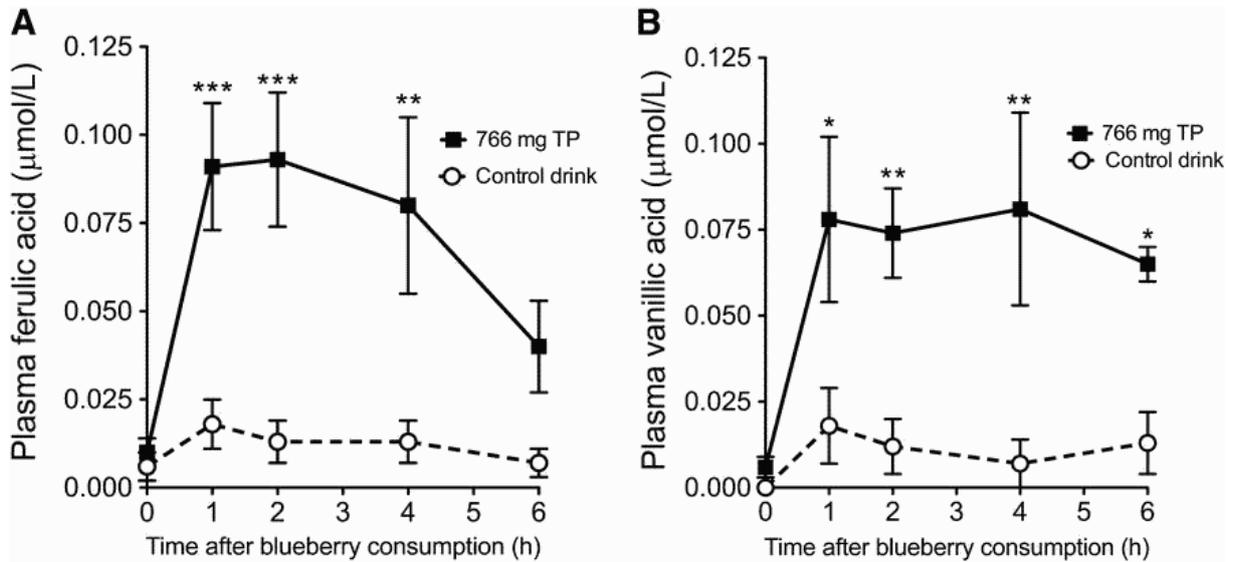


Figure 30 : augmentation de deux polyphénols dans le sang suite à l'ingestion des extraits de myrtilles [177]

Après ingestion des polyphénols de myrtille, il n'y a pas de modification de la pression artérielle, mais une relaxation de l'endothélium (figure 32). Il y a aussi une diminution de l'activité oxydase de la NADPH (figure 31).

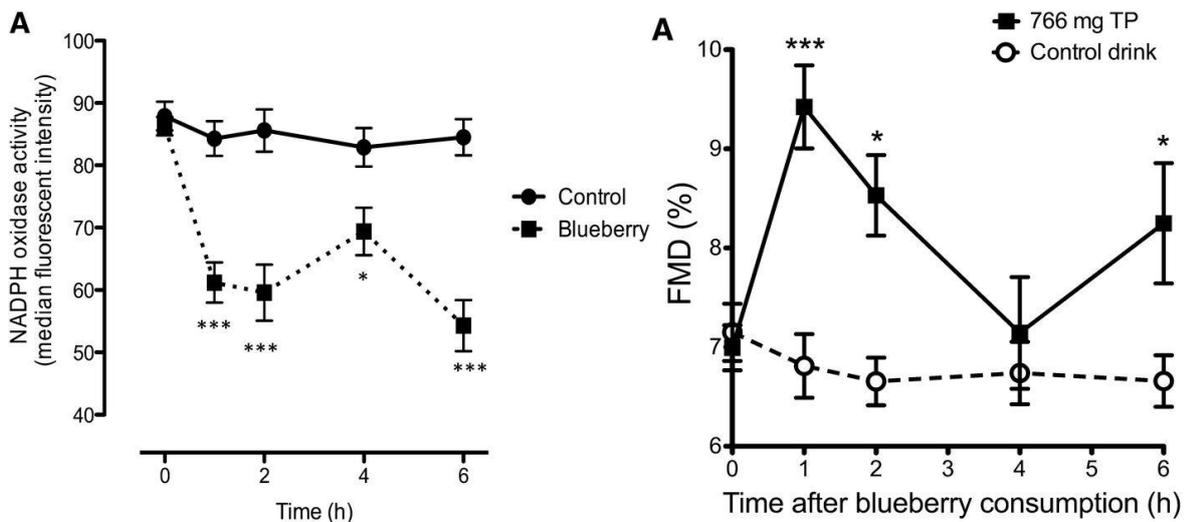


Figure 31 : diminution de l'activité oxydase de la NADPH en fonction du temps après ingestion des myrtilles [177]

Figure 32 : augmentation de la relaxation de l'endothélium en fonction du temps [177]

Les myrtilles entraînent donc une protection de l'endothélium vasculaire, protégeant ainsi des micro-accidents vasculaire cérébraux qui se produisent de temps en temps chez les sujets âgés.

Dans une étude randomisée en double aveugle contre placebo publiée en 2014, Small et al. ont testé l'effet d'un supplément NT-020 composé de myrtilles, carnosine,

thé vert, vitamine D3 et « biovin » (levures et vitamines B) donné pendant deux mois à 52 volontaires âgés en moyenne de 74 ans [180]. Ce groupe traité était comparé à 53 témoins appariés prenant un placebo. Une seule performance cognitive fut améliorée significativement par la prise du supplément : la vitesse de traitement des informations, mais ni la mémoire épisodique ni la mémoire de travail. L'étude ne rapporte cependant pas la quantité de myrtille dans les suppléments NT-020 (composition protégée), et il est possible que la dose ait été insuffisante pour améliorer la mémoire.

Il semble enfin d'après des articles dans des revues non scientifiques que d'autres expériences d'amélioration de la mémoire de volontaires aient été réalisées, mais leurs résultats ont été rapportés uniquement par oral en congrès [181-182]. On peut citer par exemple l'étude présentée par J.M. Spencer en septembre 2009 : il expliquait qu'un bol de myrtilles ingéré sous forme d'un « smoothie » au petit déjeuner améliore significativement les performances cognitives dans l'après-midi du même jour, par comparaison avec un « smoothie » sans myrtille donnés aux mêmes volontaires à 15 jours d'intervalle. On peut supposer cependant que ces études n'avaient pas le degré de rigueur nécessaire pour être publiées dans une revue scientifique, et nous les citons ici uniquement de façon anecdotique.

Toutes ces études sur l'homme démontrent un effet protecteur des myrtilles sur la mémoire. Dans des cas de déficit mnésique léger, les myrtilles peuvent même améliorer les performances mnésiques. Cependant, ces études ont été réalisées sur un trop faible nombre d'individus pour être convaincantes. Une étude de grande envergure sur plus de 100 volontaires suivis pendant plus d'une année serait donc nécessaire, un calcul de puissance devant être fait pour préciser la taille nécessaire pour que l'étude ait une chance de révéler un effet.

Conclusion

Le vieillissement cérébral normal n'est pas encore connu dans son intégralité, mais de nombreuses recherches sont encore en cours. Nous sommes en France aujourd'hui 65,4 millions d'Hommes, soit une croissance de 10 millions de personne en une trentaine d'année, dont 3 millions sont dus à l'augmentation de l'espérance de vie (78,2 ans pour les hommes et 84,8 ans pour les femmes) [<http://www.insee.fr/>]. La perte de mémoire due au vieillissement cérébral normal entraîne une perte d'autonomie pour l'individu, qui devient alors tributaire d'une tierce personne, entraînant contraintes et dépenses financières supplémentaires. Les personnes de plus de 65 ans en France sont donc 11 millions, et ce nombre va continuer à augmenter. En l'absence de traitement efficace, on recherche des approches préventives pour limiter les pertes d'autonomie des personnes âgées. L'influence de l'environnement et des aliments tient donc une place très importante dans les recherches.

Certains aliments ont effectivement des effets positifs sur la mémoire, c'est le cas du café, mais surtout des myrtilles. Pour ce qui est des myrtilles, elles entraînent des améliorations de la mémoire car elles sont riches en certains polyphénols spécifiques. Les mécanismes d'action ne sont pas tous connus dans les détails, mais ils semblent tous plus ou moins être liés à des effets sur la plasticité de l'hippocampe et sur la limitation des ROS. Les myrtilles permettent donc de limiter grandement le stress oxydatif, et de conserver la mémoire spatiale, voire même de la retrouver d'après certaines études chez le rat.

La préservation de la mémoire des populations âgées est un enjeu de santé publique majeur. Les myrtilles ont démontré leur efficacité dans des essais précliniques suffisamment étayée et dont les mécanismes sont en partie élucidés. Ne serait-il pas temps de mettre en place un essai clinique randomisé de grande taille afin de tester l'hypothèse selon laquelle la consommation de myrtilles (ou d'extraits contenant leurs principaux anthocyanes), pourrait préserver la mémoire spatiale des personnes âgées ?

AGREMENT SCIENTIFIQUE

En vue de l'obtention du permis d'imprimer de la thèse de doctorat vétérinaire

Je soussigné, **Denis CORPET**, Enseignant-chercheur, de l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse, directeur de thèse, certifie avoir examiné la thèse de **MICHEL Virginie** intitulée « *Les myrtilles protègent-elles des pertes de mémoire liées à l'âge ? Etude bibliographique* » et que cette dernière peut être imprimée en vue de sa soutenance.

Fait à Toulouse, le 14 novembre 2014
Professeur CORPET Denis
Enseignant chercheur
de l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse

Denis CORPET

Vu :
Le Directeur de l'École Nationale
Vétérinaire de Toulouse
Professeur Alain MILON




Vu :
Le Président du jury :
Professeur Jérémie PARIENTE

Professeur Jérémie PARIENTE
Service de Neurologie
CHU Hôpital Purpan
TSA 40031
31059 TOULOUSE Cedex 9

Vu et autorisation de l'impression :
Le Président de l'Université
Paul Sabatier
Professeur Bertrand MONTHUBERT
Par délégation, la Vice-Présidente du CEVU
Madame Régine ANDRÉ OBRECHT




Mlle MICHEL Virginie
a été admis(e) sur concours en : 2009
a obtenu son diplôme d'études fondamentales vétérinaires le : 12/07/2013
a validé son année d'approfondissement le : 23/10/2014
n'a plus aucun stage, ni enseignement optionnel à valider.

Bibliographie

1. Robert L. Le vieillissement, faits et théories. Paris : Flammarion, 1995.
2. Le Petit Larousse illustré. Mémoire. 2013.
3. Ska B, Joannette Y. Vieillissement normal et cognition. Médecine / Science 2006 ; 22 : 284-7
4. Holliday M. Metabolic rate and organ size during growth from infancy to maturity and during late gestation and early infancy. Pediatrics 1971 ; 47 : 169-72
5. Cunnane S. L'évolution du cerveau humain De la matière grasse à la matière grise. Médecine / Sciences 2006 ; 22 : 659-63
6. Verhaeghen P, Cerella J. Aging, executive control, and attention: a review of meta-analyses. Neurosci Behav Rev. 2002 ; 26 : 849
7. Glisky E-L. Brain : models, methods, and mechanisms. Frontiers in Neuroscience. 2007
8. Dr Sedel F, Pr Lyon-Caen O. Le cerveau pour les nuls. Institut du cerveau et de la moelle épinière. 2010
9. Baddeley AD, Hitch GJ. Working memory. In: Bower GA, editor. The Psychology of Learning and Motivation. Vol. 8. Academic Press. New York. 1974. p. 47
10. Tulving E. Episodic memory: from mind to brain. Annu Rev Psychol. 2002 ; 53 : 1 - 25
11. Rubin DC. Autobiographical memory and aging. In: Park D, Schwarz N, editors. Cognitive Aging: A Primer. Psychology Press; Philadelphia, PA : 2000. p. 131
12. Baltes PB, Lindenberger U. Emergence of a powerful connection between sensory and cognitive functions across the adult lifespan: a new window to the study of cognitive aging? Psychol Aging. 1997 ; 12 : 12

13. Kemper S, Kemtes K. Aging and message production and comprehension. In: Park D, Schwarz N, editors. *Cognitive Aging: A Primer*. Psychology Press; Philadelphia, PA: 2000. p. 197
14. Wingfield A, Stine-Morrow EAL. Language and speech. In: Craik FIM, Salthouse TA, editors. *The Handbook of Aging and Cognition*. 2. Erlbaum; Mahwah, NJ: 2000. p. 359
15. Sanfey AG, Hastie R. Judgment and decision making across the adult life span: a tutorial review of psychological research. In: Park D, Schwarz N, editors. *Cognitive Aging: A Primer*. Psychology Press; Philadelphia, PA: 2000. p. 253
16. Wager TD, Smith EE. Neuroimaging studies of working memory: a meta-analysis. *Cogn Affec Behav Neurosci*. 2003 ; 3 : 255
17. Craik FIM, Byrd M. Aging and cognitive deficits: the role of attentional resources. In: Craik FIM, Trehub S, editors. *Aging and Cognitive Processes*. Plenum; New York: 1982. p. 191
18. Craik FIM. A functional account of age differences in memory. In: Klix F, Hagendorf H, editors. *Human Memory and Cognitive Capabilities, Mechanisms and Performances*. Elsevier; Amsterdam: 1986. p. 409
19. Salthouse TA. Processing capacity and its role on the relations between age and memory. In: Weinert FE, Schneider W, editors. *Memory Performance and Competencies: Issues in Growth and Development*. Erlbaum; Hillsdale, NJ: 1995. p. 111
20. Salthouse TA. The aging of working memory. *Neuropsychology*. 1994 ; 8 : 535.
21. Salthouse TA. The processing-speed theory of adult age differences in cognition. *Psychol Rev*. 1996 ; 103 : 403
22. Hasher L, Zacks RT. Working memory, comprehension, and aging: a review and a new view. In: Bower GH, editor. *The Psychology of Learning and Motivation*. Vol. 22. Academic Press; New York: 1988. p. 193
23. Hasher L, Zacks RT, May CP. Inhibitory control, circadian arousal, and age. In: Gopher D, Koriat A, editors. *Attention and Performance XVII*. MIT Press; Cambridge, MA: 1999. p. 653

24. Craik FIM. On the transfer of information from temporary to permanent memory. *Philos Trans Roy Soc London*. 1983 ; B 302 : 341
25. Glisky EL, Rubin SR, Davidson PSR. Source memory in older adults: an encoding or retrieval problem? *J Exp Psychol Learn Mem Cognit*. 2001 ; 27 : 1131
26. Davidson PSR, Glisky EL. Neuropsychological correlates of recollection and familiarity in normal aging. *Cogn Affec Behav Neurosci*. 2002 ; 2 : 174
27. Nolde SF, Johnson MK, D'Esposito M. Left prefrontal activation during episodic remembering: an event-related fMRI study. *NeuroReport*. 1998 ; 9 : 3509
28. Levine B, et al. Aging and autobiographical memory: dissociating episodic from semantic retrieval. *Psychol Aging*. 2002 ; 17 : 677
29. Levine B, et al. Aging and autobiographical memory: dissociating episodic from semantic retrieval. *Psychol Aging*. 2002 ; 17 : 677
30. Salthouse TA. Effects of age and skill in typing. *J Exp Psychol Gen*. 1984 ; 113 : 345
31. West R. The neural basis of age-related declines in prospective memory. In: Cabeza R, Nyberg L, Park D, editors. *Cognitive Neuroscience of Aging*. Oxford University Press; Oxford; 2005. p. 246
32. Baltes PB, Lindenberger U. Emergence of a powerful connection between sensory and cognitive functions across the adult lifespan: a new window to the study of cognitive aging? *Psychol Aging*. 1997 ; 12 : 12
33. Cabeza R, Anderson ND, Locantore JK, McIntosh AR. Aging gracefully : compensatory brain activity in high-performing older adults. *Neuroimage* 2002 ; 17 : 1394-402
34. Ska B, Joanette Y. Vieillissement normal et cognition. *Medecine / Science* 2006 ; 22 : 284-7
35. Cabeza R. Hemispheric asymmetry reduction in older adults : the HAROLD model. *Psychology Aging* 2002 ; 17 : 85-100

36. Reuter-Lorenz PA, Sylvester C-YC. The cognitive neuroscience of working memory and aging. In: Cabeza R, Nyberg L, Park D, editors. Cognitive Neuroscience of Aging. Oxford University Press; Oxford; 2005. p. 186
37. Grady CL, et al. The effects of encoding task on age-related differences in the functional neuroanatomy of face memory. *Psychol Aging*. 2002 ; 17 : 7
38. Reuter-Lorenz PA, et al. Age differences in the frontal lateralization of verbal and spatial working memory revealed by PET. *J Cognit Neurosci*. 2000 ; 12 : 174
39. Verhaeghen P. Aging and vocabulary scores : a meta-analysis. *Psychology Aging* 2003 ; 18 : 332-9
40. Villeneuve S. Belleville S. Réserve cognitive et changements neuronaux associés au vieillissement. *Psychol NeuroPsychiatr Vieil* 2010 ; 8 (2) : 133 – 40
41. Satz P. Brain reserve capacity on symptom onset after brain injury : a formulation and review of evidence for threshold theory. *Neuropsychology* 1993 ; 7 : 273-95
42. Stern Y. Cognitive reserve. *Neuropsychologia* 2009 ; 47 : 2015-28
43. Galas S, Château MT, Pomiès P, Wang J, Menardo J, Puel JL, Hugnot JP, Verdier JM, Devau G. Aperçu de la diversité des modèles animaux dédiés à l'étude du vieillissement. *Médecine / Science* 2012 ; 28 : 297-304
44. Bernier PJ, Bedard A, Vinet J, et al. Newly generated neurons in the amygdala and adjoining cortex of adult primates. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002 ; 99 : 11464-9
45. Jessberger S, Gage FH. Stem-cell-associated structural and functional plasticity in the aging hippocampus. *Psychol Aging* 2008 ; 23 : 684-91
46. Coras R, Siebzehnrubl FA, Pauli E, et al. Low proliferation and differentiation capacities of adult hippocampal stem cells correlate with memory dysfunction in humans. *Brain* 2010 ; 133 : 3359-72
47. Kempermann G. The neurogenic reserve hypothesis: what is adult hippocampal neurogenesis good for? *Trends Neurosci* 2008 ; 31 : 163-9
48. Grosclaude M. Psychothérapies des démences, quels fondements ? Quels objectifs ? John Libbey Eurotext. 1997

49. Duyckaerts C, Pasquier F. Démences. Doin. 2002
50. Marnier L, Nyengaard JR, Tang Y, Pakkenberg B. Marked loss of myelinated nerve fibers in the human brain with age. *J Comp Neurol* 2003 ; 462 : 144-52
51. Knoth R, Singec I, Ditter M, et al. Murine features of neurogenesis in the human hippocampus across the lifespan from 0 to 100 years. *PLoS One* 2010
52. Colman RJ, Anderson RM, Johnson SC, et al. Caloric Restriction delays disease onset and mortality in Rhesus monkeys. *Science* 2009 ; 325 : 201-4
53. Piper MDW, Bartke A. Diet and aging. *Cell Metab* 2008 ; 8 : 99-104
54. Kapahi P, Chen D, Rogers AN, et al. With TOR, less is more: a key role for the conserved nutrientsensing TOR pathway in aging. *Cell Metab* 2010 ; 11 : 453-65.
55. McCay CM, Maynard LA. The effect of retarded growth upon the length of life span and upon the ultimate body size. *Nutrition* 1935 ; 5 : 155-72
56. Bonkowski MS, Rocha JS, Masternak MM, et al. Targeted disruption of growth hormone receptor interferes with the beneficial actions of calorie restriction. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006 ; 103 : 7901-5
57. Greer EL, Dowlatshahi D, Banko MR, et al. An AMPK-FOXO pathway mediates longevity induced by a novel method of dietary restriction in *C. elegans*. *Curr Biol* 2007 ; 17 : 1646-56
58. Bordone L, Cohen D, Robinson A, et al. SIRT1 transgenic mice show phenotypes resembling calorie restriction. *Aging Cell* 2007 ; 6 : 759-67
59. Harrison DE, Strong R, Sharp ZD, et al. Rapamycin fed late in life extends lifespan in genetically heterogeneous mice. *Nature* 2009 ; 460 : 392-5
60. Lopez-Lluch G, Hunt N, Jones B, et al. Calorie restriction induces mitochondrial biogenesis and bioenergetic efficiency. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006 ; 103 : 1768-73
61. Cuervo AM, Wong ES, Martinez-Vicente M. Protein degradation, aggregation, and misfolding. *Mov Disord* 2010 ; 25 (suppl 1) : S49-54
62. Qiu X, Brown K, Hirschey MD, et al. Calorie restriction reduces oxidative stress by SIRT3-mediated SOD2 activation. *Cell Metab* 2010 ; 12 : 662-7

63. Yang F, Chu X, Yin M. mTOR and autophagy in normal brain aging and caloric restriction ameliorating age-related cognition deficits. Elsevier B.V. 2014 1 ; 264 : 82-90
64. Witte AV, Fobker M, Gellner R, Knecht S, Floel A. Caloric restriction improves memory in elderly humans. Proc Natl Acad Sci U S A 2009 ; 106(4):1255-60
65. Guesnet P, Alessandri JM, Astorg P, Pifferi F, Laviolle M, Les rôles physiologiques majeurs exercés par les acides gras polyinsaturés (AGPI), 2005, OCL, 12(5) : 333-43
66. Legrand P, Les acides gras : structure, fonction, apports nutritionnels conseillés, Cahier Nutri Diététique, 42(HS1) :7-12
67. ANSES. Comité d'experts spécialisé nutrition humaine, groupe de travail ANC acides gras. Actualisation des apports nutritionnels conseillés pour les acides gras. Edition scientifique. Mai 2011
68. Duke LM, Kaszniak AW. Executive control functions in degenerative dementias: a comparative review. Neuropsychol Rev 2000 ; 10:75-99
69. Pawlosky RJ, Hibbeln JR, Novotny JA, Salem N, Jr. Physiological compartmental analysis of alpha-linolenic acid metabolism in adult humans. J Lipid Res 2001 ; 42:1257-65
70. Lukiw WJ, Bazan NG. Docosahexaenoic acid and the aging brain. J Nutr 2008 ; 138 : 2510-4
71. Bourre JM, Paquotte PM. Contributions (in 2005) of marine and fresh water products (finfish and shellfish, seafood, wild and farmed) to the French dietary intakes of vitamins D and B12, selenium, iodine and docosahexaenoic acid: impact on public health. Int J Food Sci Nutr 2008 ; 59 : 491-501
72. Astorg P, Arnault N, Czernichow S, Noisette N, Galan P, Hercberg S. Dietary intakes and food sources of n-6 and n-3 PUFA in French adult men and women. Lipids 2004 ; 39 : 527-35
73. Feart 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 : 1046-57

74. Gebauer SK, Psota TL, Harris WS, Kris-Etherton PM. n-3 fatty acid dietary recommendations and food sources to achieve essentiality and cardiovascular benefits. *Am J Clin Nutr* 2006 ; 83 : 1526S-1535S
75. O'Brien JS, Sampson EL. Lipid composition of the normal human brain: gray matter, white matter, and myelin. *J Lipid Res* 1965 ; 6 : 537-44
76. Hooijmans CR, Kiliaan AJ. Fatty acids, lipid metabolism and Alzheimer pathology. *Eur J Pharmacol* 2008 ; 585 : 176-96
77. Sastry P, Lipids of nervous tissue: Composition and metabolism, *Prog Lipid Res*, 1985 ; 24(2) : 69-176
78. Yehuda S, Rabinovitz S, Mostofsky DI, Essential fatty acids are mediators of brain biochemistry and cognitive functions, *J. Neurosci. Res.* 1999 ; 56(6) : 565-70
79. Carrié I, Clément M, de Javel D, Francès H, Bourre JM, Specific phospholipid fatty acid composition of brain regions in mice. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acid deficiency and phospholipid supplementation, *J Lipid Res* 2000 ; 41(3) : 465-72
80. Delion S, Chalon S, Guilloteau D, Lejeune B, Besnard JC, Durand G, Age-related changes in phospholipid fatty acid composition and monoaminergic neurotransmission in the hippocampus of rats fed a balanced or an n-3 polyunsaturated fatty acid-deficient diet. *J Lipid Res* 1997 ; 38(4) : 680-9
81. Xiao Y, Huang Y, Chen ZY, Distribution, depletion and recovery of docosahexaenoic acid are regionspecific in rat brain. *Br J Nutr* 2005. 94(4) : 544-50
82. Moore SA, Polyunsaturated fatty acid synthesis and release by brain-derived cells in vitro. *J Mol Neurosci* 2001. 16(2-3) : 195-200
83. Fedorova I, Hussein N, Di Martino C, Moriguchi T, Hoshiba J, Majchrzak S, Salem N J, An n-3 fatty acid deficient diet affects mouse spatial learning in the Barnes circular maze. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2007. 77(5-6) : 269-77
84. Fedorova I, Hussein N , Baumann MH, Di Martino C, Salem N Jr, An n-3 fatty acid deficiency impairs rat spatial learning in the Barnes maze. *Behav Neurosci* 2009. 123(1) : 196-205

85. Su HM, Mechanisms of n-3 fatty acid-mediated development and maintenance of learning memory performance. *J Nutr Biochem* 2010. 21(5) : 364-73
86. Vinot N, Jouin M, Lhimme-Duchadeuil A, Guesnet P, Alessandri JM, Aujard F, Pifferi F, Omega-3 fatty acids from fish oil lower anxiety, improve cognitive functions and reduce spontaneous locomotor activity in a non-human primate. *PLoS One* 2011. 6(6) : e20491
87. Boucher O, Burden MJ, Muckle G, Saint-Amour D, Ayotte P, Dewailly E, Nelson CA, Jacobson SW, Jacobson JL, Neurophysiologic and neurobehavioral evidence of beneficial effects of prenatal omega-3 fatty acid intake on memory function at school age. *Am J Clin Nutr* 2011. 93(5) : 1025-37
88. Helland IB, Smith L, Saarem K, Saugstad OD, Drevon CA, Maternal supplementation with very-longchain n-3-fatty acids during pregnancy and lactation augments children's IQ at 4 years of age. *Pediatrics* 2011. 111(1) : e39-44
89. Helland IB, Smith L, Blomen B, Saarem K, Saugstad OD, Drevon CA, Effect of supplementing pregnant and lactating mothers with n-3 very-long-chain fatty acids on children's IQ and body mass index at 7 years of age. *Pediatrics* 2008. 122(2) : e472-9
90. Judge MP, Harel O, Lammi-Keefe CJ. A docosahexaenoic acid-functional food during pregnancy benefits infant visual acuity at four but not six months of age. *Lipids* 2007. 42(2) : 117-22
91. Judge MP, Harel O, Lammi-Keefe CJ, Maternal consumption of a docosahexaenoic acid-containing functional food during pregnancy: benefit for infant performance on problem-solving but not on recognition memory tasks at age 9 mo. *Am J Clin Nutr* 2007. 85(6) : 1572-7
92. Stillwell W, Wassal SR, Dcosahexaenoic acid: membrane properties of a unique fatty acid. *Chem Phys Lipids* 2003.126(1) : 1-27
93. Saiz L, Klein ML. Structural properties of a highly polyunsaturated lipid bilayer from molecular dynamics simulations. *Biophys J* 2001. 81 : 204-16
94. Crawford MA. Docosahexaenoic acid in neural signaling systems. *Nutr Health* 2006. 18 : 263-76
95. Giusto NM, Salvador GA, Castagnet PI, Pasquare SJ, Ilincheta de Boschero MG. Age-associated changes in central nervous system glycerolipid composition and metabolism. *Neurochem Res* 2002. 27 : 1513-23

96. Green KN, Martinez-Coria H, Khashwji H, et al. Dietary docosahexaenoic acid and docosapentaenoic acid ameliorate amyloid-beta and tau pathology via a mechanism involving presenilin 1 levels. *J Neurosci* 2007. 27 : 4385-95
97. Boudrault C, Bazinet RP, Ma DW. Experimental models and mechanisms underlying the protective effects of n-3 polyunsaturated fatty acids in Alzheimer's disease. *J Nutr Biochem* 2009. 20 : 1-10
98. Cunnane SC, Plourde M, Pifferi F, Begin M, Feart C, Barberger-Gateau P. Fish, Docosahexaenoic Acid and Alzheimer's Disease. *Prog Lipid Res* 2009
99. Han XJ, Xiao YM, Ai BM, Hu XX, Wei Q, Hu QS. Effects of organic selenium on lead-induced impairments of spatial learning and memory as well as synaptic structural plasticity in rats. *Biol Pharm Bull.* 2014 ; 37(3) : 466-74
100. Yamamoto N, Saitoh M, Moriuchi A, Nomura M, Okuyama H. Effect of dietary alpha-linolenate/linoleate balance on brain lipid compositions and learning ability of rats. *J Lipid Res* 1987. 28 : 144-51
101. Kalmijn S, Launer LJ, Ott A, Witteman JC, Hofman A, Breteler MM. Dietary fat intake and the risk of incident dementia in the Rotterdam Study. *Ann Neurol* 1997. 42 : 776-82
102. Kalmijn S, Feskens EJ, Launer LJ, Kromhout D. Polyunsaturated fatty acids, antioxidants, and cognitive function in very old men. *Am J Epidemiol* 1997 ; 145 : 33-41
103. Heude B, Ducimetiere P, Berr C. Cognitive decline and fatty acid composition of erythrocyte membranes--The EVA Study. *Am J Clin Nutr* 2003. 77 : 803-8
104. Solfrizzi V, Colacicco AM, D'Introno A, et al. Dietary intake of unsaturated fatty acids and age-related cognitive decline: a 8.5-year follow-up of the Italian Longitudinal Study on Aging. *Neurobiol Aging* 2006. 27 : 1694-704
105. Bokov A, Chaudhuri A, Richardson A. The role of oxidative damage and stress in aging. *Mech Ageing Dev* 2004 ; 125 : 811-26.
106. Holliday R. Aging is no longer an unsolved problem in biology. *Ann NY Acad Sci* 2006 ; 1067 : 1-9
107. Fortuno A, San Jose G, Moreno MU, et al. Oxidative stress and vascular remodelling. *Exp Physiol* 2005 ; 90 : 457-62

108. Young IS, Woodside JV. Antioxidants in health and disease. *J Clin Pathol* 2001 ; 54 : 176-86
109. Bratic A, Larsson NG. The role of mitochondria in aging. *J Clin Invest*, 2013 ; 123 (3) : 951 -7
110. Otaegui-Arrazola A, Amiano P, Elbusto A, Urdaneta E, Martinez-Lage P. Diet, cognition, and Alzheimer's disease: food for thought. *Eur J Nutr*, 2014 ; 53 (1) : 1 - 23
111. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C. Antioxidant supplements for prevention of mortality in healthy participants and patients with various diseases. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012 ; 3 : CD007176
112. Miller ER, Pastor-Barriuso R, Dalal D et al. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med*. 2005 ; 142 : 37-46
113. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis. *Jama* 2007 ; 297 : 842-57
114. Rayman MP. Selenium and human health. *The Lancet*. 2012 ; 379(9822) : 1256-68
115. Pedulli GF, Lucarini M. Recycling of Vitamin E by Natural Products: a dietary perspective. In: Watson VRPaRR, ed. *The Encyclopedia of Vitamin E*. Oxon, 2007 : 44-52
116. Geleijnse JM, Hollman P. Flavonoids and cardiovascular health: which compounds, what mechanisms? *Am J Clin Nutr* 2008 ; 88 : 12-3
117. Kang JH, Ascherio A, Grodstein F. Fruit and vegetable consumption and cognitive decline in aging women. *Ann Neurol* 2005 ; 57 : 713-20
118. Letenneur L, Proust-Lima C, Le Gouge A, Dartigues JF, Barberger-Gateau P. Flavonoid intake and cognitive decline over a 10-year period. *Am J Epidemiol* 2007 ; 165 : 1364-71
119. Morris MC, Evans DA, Tangney CC, Bienias JL, Wilson RS. Associations of vegetable and fruit consumption with age-related cognitive change. *Neurology* 2006 ; 67 : 1370-6
120. Ng TP, Feng L, Niti M, Kua EH, Yap KB. Tea consumption and cognitive impairment and decline in older Chinese adults. *Am J Clin Nutr* 2008 ; 88 : 224-31

121. Letenneur L, Proust-Lima C, Le Gouge A, Dartigues JF, Barberger-Gateau P. Flavonoid intake and cognitive decline over a 10-year period. *Am J Epidemiol* 2007 ; 165 : 1364-71
122. Commenges D, Scotet V, Renaud S, Jacqmin-Gadda H, Barberger-Gateau P, Dartigues JF. Intake of flavonoids and risk of dementia. *Eur J Epidemiol* 2000 ; 16 : 357-63.
123. Morris MC, Evans DA, Bienias JL, et al. Dietary intake of antioxidant nutrients and the risk of incident Alzheimer disease in a biracial community study. *Jama* 2002 ; 287 : 3230-7.
124. Engelhart MJ, Geerlings MI, Ruitenberg A, et al. Dietary intake of antioxidants and risk of Alzheimer disease. *Jama* 2002 ; 287 : 3223-9
125. Raederstorff D, Kunz I, Schwager J: Resveratrol, from experimental data to nutritional evidence: the emergence of a new food ingredient, *Ann N Y Acad Sci*, 2013 ; 1290 : 136-41
126. R. Matissek. Evaluation of xanthine derivatives in chocolate: nutritional and chemical aspects. *European Food Research and Technology*, vol. 205, n° 3, 1997, p. 175–184
127. B. B. Fredholm, K. Battig, J. Holmen et al. Actions of caffeine in the brain with special reference to factors that contribute to its widespread use. *Pharmacol Rev.* numéro 51. 1999. p. 83-133
128. Sanford Bolton. Gary Null. Caffeine: Psychological Effects, Use and Abuse. *Orthomolecular Psychiatry*, vol. 10, n° 3, 1981, p. 202–211
129. A. M. Arnaud. The pharmacology of caffeine. *Prog Drug Res*, vol. 31, 1987, p. 273
130. G. Fisone et al. Caffeine as a psychomotor stimulant: mechanism of action. *Cellular and Molecular Life Sciences*, vol. 61, n° 7–8, 2004, p. 857–872
131. R. M. Green et G. L. Stiles. Chronic caffeine ingestion sensitizes the A1 adenosine receptor-adenylate cyclase system in rat cerebral cortex. *J Clin Invest*, vol. 77, n° 1, 1986, p. 222–227
132. Arditti J, Bourdon JH, Spadari M, de Haro L, Richard N & Valli M (2002) Ma Huang, Du complément alimentaire à l'abus. *Acta Clinica Belgica*, 57(supplement1), 34-36
133. M. E. Han et al. Inhibitory effects of caffeine on hippocampal neurogenesis and function. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* vol. 356, n° 4, 2007, p. 976–980
134. Elissa B. Klaassen, Renate H.M. de Groot, Elisabeth A.T. Evers, Jan Snel, Enno C.I. Veerman, Antoon J.M. Ligtenberg, Jelle Jolles, Dick J. Veltman.

The effect of caffeine on working memory load-related brain activation in middle-aged males. *Neuropharmacology*. 2013 ; 160-167

135. Elvira Gonzalez de Mejia and Marco Vinicio Ramirez-Mares. Impact of caffeine and coffee on our health. *Science & society. Trends in Endocrinology and Metabolism* October 2014, Vol. 25, No. 10 489-492
136. F. Koppelstaetter, T.D. Poeppel, C.M. Siedentopf, A. Ischebeck, M. Verius, I. Haala F.M. Mottaghy, P. Rhomberg, S. Golaszewski, T. Gotwald, I.H. Lorenz, C. Kolbitsch, S. Felber, and B.J. Krause. Does caffeine modulate verbal working memory processes? An fMRI study. *NeuroImage* 39. 2008 ; 492–499
137. Sara C. Mednick, Denise J. Cai, Jennifer Kanady, Sean P.A. Drummond. Comparing the benefits of caffeine, naps and placebo on verbal, motor and perceptual memory. *Behavioural Brain Research* 193. 2008 ; 79–86
138. Rui D.S. Prediger, Luciano C. Batista, Reinaldo N. Takahashi. Caffeine reverses age-related deficits in olfactory discrimination and social cognition memory in rats Involvement of adenosine A1 and A2A receptors. *Neurobiology of Aging* 26. 2005 ; 957–964
139. Luke D. Smillie, Elif Gökc. Caffeine enhances working memory for extraverts. *Biological Psychology* 85. 2010 496–498
140. Jack E. James. Caffeine and cognitive performance: Persistent methodological challenges in caffeine research. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 124. 2014 ; 117–122
141. Minker C. *Myrtilles et autres fruits rouges*. Eyrolles. 2011
142. Pertuzatti PB, Barcia MT, Rodrigues D, da Cruz PN, Hermosín-Gutiérrez I, Smith R, Godoy HT. Antioxidant activity of hydrophilic and lipophilic extracts of Brazilian blueberries. *Food Chem*. 2014. 1 ; 164 : 81-8
143. De Souza VR, Pereira PA, da Silva TL, de Oliveira Lima LC, Pio R, Queiroz F. Determination of the bioactive compounds, antioxidant activity and chemical composition of Brazilian blackberry, red raspberry, strawberry, blueberry and sweet cherry fruits. *Food Chem*. 2014. 1 ; 156 : 362-8
144. Duffy KB, Spangler EL, Devan BD, Guo Z, Bowker JL, Janas AM, Hagepanos A, Minor RK, DeCabo R, Mouton PR, Shukitt-Hale B, Joseph JA, Ingram DK. A blueberry-enriched diet provides cellular protection against oxidative stress and reduces a kainate-induced learning impairment in rats. *Neurobiol Aging*. 2008 ; 29(11) : 1680-9

145. Williams CM, El Mohsen MA, Vauzour D, Rendeiro C, Butler LT, Ellis JA, Whiteman M, Spencer JP. Blueberry-induced changes in spatial working memory correlate with changes in hippocampal CREB phosphorylation and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels. *Free Radic Bio Med.* 2008 1 ; 45(3) : 295-305
146. Joseph JA, Carey A, Brewer GJ, Lau FC, Fisher DR. Dopamine and Abeta-induced stress signaling and decrements in Ca²⁺ buffering in primary neonatal hippocampal cells are antagonized by blueberry extract. *J Alzheimers Dis.* 2007 ; 11(4) : 433-46
147. Lau FC, Bielinski DF, Joseph JA. Inhibitory effects of blueberry extract on the production of inflammatory mediators in lipopolysaccharide-activated BV2 microglia. *J Neurosci Res.* 2007; 85(5) : 1010-7
148. Shukitt-Hale B, Carey AN, Jenkins D, Rabin BM, Joseph JA. Beneficial effects of fruit extracts on neuronal function and behavior in a rodent model of accelerated aging. *Neurobiol Aging.* 2007 ; 28(8) : 1187-94
149. Joseph JA, Fisher DR, Bielinski D. Blueberry extract alters oxidative stress-mediated signaling in COS-7 cells transfected with selectively vulnerable muscarinic receptor subtypes. *J Alzheimers Dis.* 2006 ; 9(1) : 35-42
150. Shukitt-Hale B, Galli RL, Meterko V, Carey A, Bielinski DF, McGhie T, Joseph JA. Dietary supplementation with fruit polyphenolics ameliorates age-related deficits in behavior and neuronal markers of inflammation and oxidative stress. *Age (Dordr).* 2005 ; 27(1) : 49-57
151. Casadesus G, Shukitt-Hale B, Stellwagen HM, Zhu X, Lee HG, Smith MA, Joseph JA. Modulation of hippocampal plasticity and cognitive behavior by short-term blueberry supplementation in aged rats. *Nutr Neurosci.* 2004 ; 7(5-6) : 309-16
152. Joseph JA, Fisher DR, Carey AN. Fruit extracts antagonize Abeta- or DA-induced deficits in Ca²⁺ flux in M1-transfected COS-7 cells. *J Alzheimers Dis.* 2004 ; 6(4) : 403-11
153. Goyarzu P, Malin DH, Lau FC, Taglialatela G, Moon WD, Jennings R, Moy E, Moy D, Lippold S, Shukitt-Hale B, Joseph JA. Blueberry supplemented diet: effects on object recognition memory and nuclear factor-kappa B levels in aged rats. *Nutr Neurosci.* 2004 ; 7(2) : 75-83.
154. Galli RL, Shukitt-Hale B, Youdim KA, Joseph JA. Fruit polyphenolics and brain aging: nutritional interventions targeting age-related neuronal and behavioral deficits. *Ann N Y Acad Sci.* 2002 ; 959 : 128-32.

155. Lau FC, Shukitt-Hale B, Joseph JA. The beneficial effects of fruit polyphenols on brain aging. *Neurobiol Aging*. 2005 ; 26 Suppl 1 : 128-32
156. Andres-Lacueva C, Shukitt-Hale B, Galli RL, Jauregui O, Lamuela-Raventos RM, Joseph JA. Anthocyanins in aged blueberry-fed rats are found centrally and may enhance memory. *Nutr Neurosci*. 2005 ; 8(2) : 111-20
157. Galli RL, Bielinski DF, Szprengiel A, Shukitt-Hale B, Joseph JA. Blueberry supplemented diet reverses age-related decline in hippocampal HSP70 neuroprotection. *Neurobiol Aging*. 2006 ; 27(2) : 344-50.
158. Serafini M, Testa MF, Villaño D, Pecorari M, van Wieren K, Azzini E, Brambilla A, Maiani G. Antioxidant activity of blueberry fruit is impaired by association with milk. *Free Radic Biol Med*. 2009. 15 ; 46(6) : 769-74
159. Sánchez-Moreno C, Kimler VA, Cordts FL, Cady JA, Weller MA, Dumper JW, Williams P, Pink FE, Rasmussen HM, Jiménez-Escrig A, Martin A, Joseph JA, Marks CR. Effect of a blueberry nutritional supplement on macronutrients, food group intake, and plasma vitamin E and vitamin C in US athletes. *Int J Food Sci Nutr*. 2008. 59(4) : 327-38
160. Joseph JA, Denisova NA, Bielinski D, Fisher DR, Shukitt-Hale B. Oxidative stress protection and vulnerability in aging: putative nutritional implications for intervention. *Mech Ageing Dev*. 2000 ; 116(2-3):141-53
161. Lockrow J, Prakasam A, Huang P, Bimonte-Nelson H, Sambamurti K, Granholm AC. Cholinergic degeneration and memory loss delayed by vitamin E in a Down syndrome mouse model. *Exp Neurol*. 2009 ; 216(2) : 278-89.
162. Bourre JM. Effects of nutrients (in food) on the structure and function of the nervous system: update on dietary requirements for brain. Part 1: micronutrients. *J Nutr Health Aging*. 2006 ; 10(5) : 377-85
163. Burk RF. Selenium, an antioxidant nutrient. *Nutr Clin Care*. 2002 ; 5(2) : 47-9
164. Brown KM, Arthur JR. Selenium, selenoproteins and human health : a review. *Public Health Nutr*. 2001 ; 4(2B) : 593-9
165. Berr C. Cognitive impairment and oxidative stress in the elderly : results of epidemiological studies. *Biofactors*. 2000 ; 13(1-4) : 205-209
166. Smorgon C, Mari E, Atti AR, Dalla Nora E, Zamboni PF, Calzoni F, Passaro A, Fellin R. Trace elements and cognitive impairment : an elderly cohort study. *Arch Gerontol Geriatr Suppl*. 2004 ; (9) : 393-402

167. Larry R. Squire, Eric R. Kandel. La Mémoire : de l'esprit aux molécules. Editions de Boeck, 2002
168. Kandel E. À la recherche de la mémoire, une nouvelle théorie de l'esprit. Editions Odile Jacob, 2007
169. Squire. Memory systems of the brain : a brief history and current perspective. *Neur of Learn. & mem* 82. 2004
170. Verbitsky M¹, Yonan AL, Malleret G, Kandel ER, Gilliam TC, Pavlidis P. Altered hippocampal transcript profile accompanies an age-related spatial memory deficit in mice. *Learn Mem.* 2004 ; 11(3) : 253-60
171. René Milcent, François Chau. Chimie organique hétérocyclique (Structures fondamentales). EDP Sciences. 2003
172. Tsuda T, et al. Dietary cyanidin 3-O-β-D-glucoside rich purple corn color prevents obesity and ameliorates hyperglycemia in mice. *L Nutr.* 2003
173. James A. Joseph, Barbara Shukitt-Hale, Natalia A. Denisova, Donna Bielinski, Antonio Martin, John J. McEwen, and Paula C. Bickford. Reversals of Age-Related Declines in Neuronal Signal Transduction, Cognitive, and Motor Behavioral Deficits with Blueberry, Spinach, or Strawberry Dietary Supplementation. *The Journal of Neuroscience*, 1999, 19(18) : 8114–8121
174. Morris, R. Developments of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat, *Journal of Neuroscience Methods*, n° 11. 1984. 47-60
175. Guohua Cao, James Joseph, Barbara Shukitt-Hale. Blueberry Myrtilles spinach aging brain. USDA 2007
176. Joseph JA¹, Denisova NA, Arendash G, Gordon M, Diamond D, Shukitt-Hale B, Morgan. Blueberry supplementation enhances signaling and prevents behavioral deficits in an Alzheimer disease model. *Nutr Neurosci.* 2003 ; 6(3) : 153-62
177. Rodriguez-Mateos A, Rendeiro C, Bergillos-Meca T, Tabatabaee S, George TW, Heiss C, Spencer JP. Intake and time dependence of blueberry flavonoid-induced improvements in vascular function: a randomized, controlled, double-blind, crossover intervention study with mechanistic insights into biological activity. *Am J Clin Nutr.* 2013 ; 98(5) : 1179-91

178. Rodriguez-Mateos A, Rendeiro C, Bergillos-Meca T, Tabatabaee S, George TW, Heiss C, Spencer JP. Blueberry Supplementation Improves Memory in Older Adults. *J. Agric. Food Chem.* 2010, 58, 3996–4000

178 bis. Krikorian R, Shidler MD, Nash TA, Kalt W, Vinqvist-Tymchuk MR, Shukitt-Hale B, Joseph JA. Blueberry supplementation improves memory in older adults. *J Agric Food Chem.* 2010 Apr 14 ; 58 (7) : 3996-4000

179. Tan L, Yang HP, Pang W, Lu H, Hu YD, Li J, Lu SJ, Zhang WQ, Jiang YG. Cyanidin-3-O-galactoside and blueberry extracts supplementation improves spatial memory and regulates hippocampal ERK expression in senescence-accelerated mice. *Biomed Environ Sci.* 2014 ; 27(3) : 186-96

180. Small BJ, Rawson KS, Martin C, Eisel SL, Sanberg CD, McEvoy CL, Sanberg PR, Shytle RD, Tan J, Bickford PC. Nutraceutical intervention improves older adults' cognitive functioning. *Rejuvenation Res.* 2014 ; 17(1) : 27-32

181. <http://www.dailymail.co.uk/health/article-1212579/A-bowl-blueberries-day-keeps-brain-active-afternoon.html>

182. <http://www.telegraph.co.uk/health/healthnews/6168870/Blueberry-is-food-for-thought.html>

183. Référence ajoutée après impression et soutenance

Après impression de cette thèse, Brickman et al. ont publiés une étude notable montrant un effet important des flavonoïdes du chocolat noir sur plusieurs biomarqueurs et fonctions associées à la cognition et à la mémoire.

Brickman AM, Khan UA, Provenzano FA, Yeung LK, Suzuki W, Schroeter H, Wall M, Sloan RP, Small SA. Enhancing dentate gyrus function with dietary flavanols improves cognition in older adults. *Nat Neurosci.* 2014 Dec;17(12):1798-803.

Toulouse, 2014

NOM : MICHEL

Prénom : VIRGINIE

TITRE : Myrtilles et mémoire : les myrtilles protègent-elles des pertes de mémoire liées à l'âge ?
Etude bibliographique.

RESUME : Cette étude bibliographique décrit brièvement les fonctions cognitives ainsi que les différents types de mémoire. Puis elle expose les effets du vieillissement et des aliments sur les mémoires. Enfin, les travaux sur les effets des myrtilles sur la mémoire, ainsi que leurs mécanismes moléculaires sont regroupés et analysés, chez les rongeurs et chez l'homme. Cette synthèse montre que certains aliments, les myrtilles notamment, ont des effets nets sur la mémoire spatiale des vieux rats. La poursuite des études expérimentales est nécessaire car les pertes de mémoires liées à l'âge sont un fléau pour la population vieillissante. Il serait donc opportun de valider ces études par un essai clinique randomisé de grande ampleur de l'effet des myrtilles sur la mémoire des personnes âgées.

MOTS-CLES : mémoire, myrtilles, *Vaccinium*, déclin cognitif, vieillissement cérébral, antioxydants.

ENGLISH TITLE: A review on blueberries and memory: Does blueberry intake reduce age-related memory loss?

ABSTRACT: This review briefly describes cognitive functions and types of memory. It then reports the effects of aging and of foods on memory. Experimental studies on blueberries and memory in rodents and human volunteers are then reported, and potential molecular mechanisms analysed. This review shows that some foods, particularly blueberries, clearly protect memory in aged rats. Experimental studies should be carried on because age-related memory loss is a heavy burden in aging populations. We suggest that a large-scale randomized clinical trial of memory protection by blueberries in aged volunteers is timely.

KEYWORDS: memory, blueberry, *Vaccinium*, cognitive decline, brain aging, antioxidant