

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT

DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Justine Grolleau

Présentée et soutenue publiquement le 15 novembre 2013

**NUTRITION ET VIEILLISSEMENT CEREBRAL :
PLACE DES COMPLEMENTES ALIMENTAIRES**

Président : M. Jean-Marie BARD, Professeur de Biochimie

**Directeur de Thèse : M. Christophe OLIVIER, Maître de Conférences de
Toxicologie**

Membres du jury : Mme Valérie MOUVIER, Pharmacien

Remerciements

A mon président du jury, M. Jean-Marie BARD, Professeur de biochimie à la faculté de Pharmacie de Nantes,

Merci de me faire l'honneur de présider cette thèse

A mon directeur de thèse, M. Christophe OLIVIER, Maître de Conférences de Toxicologie à la faculté de Pharmacie de Nantes,

Pour avoir accepté de diriger ce travail, pour le temps que vous m'avez accordé pour mener à bien cette thèse, veuillez trouver ici mes sincères remerciements

A Mme Valérie MOUVIER,

Un grand merci pour avoir accepté de faire partie de ce jury.

A mon maître de stage, M. Frédéric BLOHORN, et à son associée, Mme Valérie MOUVIER,

Merci de m'avoir accueilli dans votre officine. Merci pour votre gentillesse, votre disponibilité, vos conseils et pour votre confiance. Merci d'avoir participé à ma formation et de m'avoir permis d'évoluer dans ce métier.

A toute l'équipe de la pharmacie de Chantonnay,

Merci pour votre gentillesse, votre disponibilité et vos conseils. Vous avez également participé à ma formation.

A mes parents,

Qui m'ont permis de réaliser et de réussir ces études, un grand merci pour votre soutien, votre amour et vos encouragements pendant ces 6 années d'études.

A Fabien,

Merci de m'avoir soutenue pendant ces six ans. Merci pour ton amour et ta présence.

A ma sœur, mon frère, beaux-frères, belles-sœurs, et mon neveu

Merci d'être là pour moi, de m'encourager chacun à votre manière.

A mes beaux-parents,

Merci pour votre soutien et vos encouragements

A mes amies de la faculté de Pharmacie, Claire, Lucie, Mélina, Solène, Amélie, Laure,

Avec qui j'ai passé de très bons moments et sans qui ces années à la fac n'auraient pas été aussi bien.

Table des matières

Liste des figures	7
Liste des tableaux	8
Liste des abréviations	9
Introduction	10
Partie I : Physiologie du vieillissement cérébral	11
I.1. Généralités sur le vieillissement	12
I.1.1. Définition	12
I.1.2. Aspects biologiques du vieillissement	12
I.1.3. Les différents types de vieillissement	12
I.1.4. Principales modifications au cours du vieillissement	13
I.2. La théorie du stress oxydant (théorie radicalaire)	14
I.2.1. Historique de cette hypothèse	14
I.2.2. Sources d'espèces réactives oxygénées (ERO)	15
I.2.3. Formation des radicaux libres	16
I.2.4. Double vie des ERO	17
I.2.5. Le stress oxydant	17
I.2.6. Défenses antioxydantes endogènes	18
I.3. Symptômes du vieillissement cérébral	20
I.3.1. Altérations liés au vieillissement cérébral	20
I.3.2. La réserve cognitive	21
I.3.2.1. Modèles théoriques de la réserve	21
I.3.2.2. Les facteurs impliqués dans la réserve	21
I.3.2.3. Impact de la réserve	21
I.3.3. Symptômes	22
I.3.3.1. Troubles de l'attention	22
I.3.3.1.1. Qu'est-ce que l'attention ?	22
I.3.3.1.2. Les modifications liées à l'âge	22
I.3.3.2. Troubles de la mémoire	23
I.3.3.2.1. La mémorisation	23
I.3.3.2.2. Les différents types de mémoire	24
I.3.3.3. Troubles des fonctions exécutives	25
I.3.3.3.1. Qu'est-ce que les fonctions exécutives ?	25
I.3.3.3.2. Les modifications liées à l'âge	25
I.3.3.4. Troubles du sommeil	26
I.3.3.4.1. Qu'est-ce que le sommeil ?	26
I.3.3.4.2. Les modifications liées à l'âge	26
I.3.3.5. Troubles de l'humeur	27
I.3.3.6. Troubles des fonctions motrices	27
I.3.3.7. Troubles du langage	28
I.4. Méthodes d'évaluation du vieillissement cérébral	28

I.4.1.	Différences des symptômes entre vieillissement cérébral normal et pathologique	28
I.4.2.	Evaluation de la mémoire.....	29
I.4.2.1.	Les modalités de rappel.....	29
I.4.2.2.	MMSE (Mini-mental state examination)	29
I.4.2.3.	Faire un MIS (Memory Impairment Screening-tests.)	30
I.4.2.4.	Evaluer les activités complexes de la vie quotidienne (IADL Instrumental Activities of Daily Life)	30
I.5.	Le vieillissement cérébral pathologique.....	31
I.5.1.	Le Mild cognitive impairment (MCI) ou trouble cognitif léger.....	31
I.5.2.	La maladie d'Alzheimer	31
I.5.2.1.	Définition	31
I.5.2.2.	Epidémiologie	31
I.5.2.3.	Neuropathologie.....	32
I.5.2.4.	Symptomatologie	32
I.5.3.	La maladie de Parkinson.....	33
I.5.3.1.	Définition	33
I.5.3.2.	Epidémiologie	33
I.5.3.3.	Symptomatologie	33
Partie II : Impact de l'alimentation sur le vieillissement cérébral		35
II.1.	Apports nutritionnels conseillés chez la personne âgée.....	36
II.1.1.	Définition	36
II.1.2.	Les besoins énergétiques	36
II.1.2.1.	Définition	36
II.1.2.2.	Recommandations.....	36
II.1.3.	Les besoins en macronutriments	37
II.1.3.1.	Les besoins en protéines	37
II.1.3.1.1.	Définition et fonction	37
II.1.3.1.2.	Apports nutritionnels conseillés.....	38
II.1.3.2.	Les besoins en lipides	39
II.1.3.2.1.	Définition et fonction	39
II.1.3.2.2.	Apports nutritionnels conseillés.....	40
II.1.3.3.	Les besoins en glucides.....	41
II.1.3.3.1.	Définition et fonction	41
II.1.3.3.2.	Apports nutritionnels conseillés.....	42
II.1.4.	Les besoins en fibres	42
II.1.5.	Les besoins hydriques.....	43
II.1.6.	Les besoins en micronutriments	44
II.1.6.1.	Les vitamines	44
II.1.6.2.	Oligoéléments et minéraux	45
II.1.7.	Repères de consommation du PNNS.....	46
II.1.7.1.	Qu'est-ce que le PNNS ?	46
II.1.7.2.	Repères de consommation du PNNS à partir de 55 ans.....	46
II.2.	Les carences	47
II.2.1.	Les causes	47
II.2.2.	Conséquences.....	49
II.2.3.	Conseils nutritionnels.....	50

II.3. Les effets des nutriments sur les structures et les fonctions du cerveau	51
II.3.1. Les macronutriments.....	52
II.3.1.1. Les glucides.....	52
II.3.1.2. Les protéines	53
II.3.1.3. Les lipides	53
II.3.2. Les micronutriments.....	54
II.3.3. Les aliments qui jouent un rôle sur la mémoire.....	54
II.3.4. Les aliments qui jouent un rôle sur le sommeil.....	58
II.3.5. Les aliments qui jouent un rôle sur l’humeur et le stress	59
II.3.6. Prévention des AVC.....	60
Partie III : Effets des compléments alimentaires sur le vieillissement cérébral.....	61
III.1. Réglementation des compléments alimentaires	62
III.1.1. Définition	62
III.1.2. Les ingrédients.....	63
III.1.3. L’étiquetage.....	64
III.1.4. Allégations	65
III.1.4.1. Profils nutritionnels	65
III.1.4.2. Allégations nutritionnelles.....	66
III.1.4.3. Allégations de santé	66
III.1.4.4. Demande d’autorisations	67
III.2. Action des compléments alimentaires sur les troubles de la mémoire	68
III.2.1. Pourquoi des compléments alimentaires ?.....	68
III.2.2. Les antioxydants	69
III.2.2.1. Mécanisme d’action	69
III.2.2.2. Les vitamines anti-oxydantes	71
III.2.2.2.1. La vitamine C	71
III.2.2.2.1.1. Présentation.....	71
III.2.2.2.1.2. Propriétés	72
III.2.2.2.1.3. Doses recommandées et allégations	73
III.2.2.2.1.4. Précautions d’emploi, contre-indications et effets indésirables	73
III.2.2.2.2. La vitamine E	74
III.2.2.2.2.1. Présentation.....	74
III.2.2.2.2.2. Propriétés	74
III.2.2.2.2.3. Doses recommandées et allégations	75
III.2.2.2.2.4. Précautions d’emploi, effets indésirables et contre-indications	75
III.2.2.2.3. Etudes d’efficacité des vitamines anti-oxydantes	76
III.2.2.2.3.1. La vitamine C.....	76
III.2.2.2.3.2. La vitamine E.....	76
III.2.2.2.3.3. Association des vitamines anti-oxydantes.....	77
III.2.2.3. Les oligoéléments	78
III.2.2.3.1. Le Zinc	78
III.2.2.3.1.1. Présentation.....	78
III.2.2.3.1.2. Propriétés	79
III.2.2.3.1.3. Doses recommandées et allégation.....	79
III.2.2.3.1.4. Précautions d’emploi, effets indésirables et contre-indications	80
III.2.2.3.1.5. Etudes sur le Zinc	80
III.2.2.3.2. Le Sélénium	80

III.2.2.3.2.1.	Présentation.....	80
III.2.2.3.2.2.	Propriétés	81
III.2.2.3.2.3.	Doses recommandées et allégations	82
III.2.2.3.2.4.	Précautions d'emploi, effets indésirables et contre-indications	82
III.2.2.3.2.5.	Etudes sur le sélénium	82
III.2.2.4.	Polyphénols	83
III.2.2.5.	Caroténoïdes	83
III.2.2.6.	Etudes d'efficacité des mélanges d'antioxydants.....	83
III.2.3.	Les acides gras polyinsaturés : intérêt des omégas 3.....	84
III.2.3.1.	Nomenclature.....	84
III.2.3.2.	Mécanismes d'action des acides gras polyinsaturés	86
III.2.3.3.	Doses recommandées et allégations.....	88
III.2.3.4.	Précautions d'emploi, effets indésirables et contre-indications	88
III.2.3.5.	Etudes d'efficacité sur les omégas 3.....	89
III.2.4.	Les vitamines du groupe B.....	90
III.2.4.1.	Présentation et mécanisme d'action.....	90
III.2.4.2.	Doses recommandées et allégations.....	92
III.2.4.3.	Précaution d'emploi, effets indésirables et contre-indications.....	93
III.2.4.4.	Etudes d'efficacité	93
III.2.5.	Les plantes	94
III.2.5.1.	Le <i>Ginkgo biloba</i>	94
III.2.5.1.1.	Présentation	94
III.2.5.1.2.	Mécanisme d'action	95
III.2.5.1.3.	Doses recommandées et allégations	96
III.2.5.1.4.	Précautions d'emploi, effets indésirables et contre-indications.....	96
III.2.5.1.5.	Etudes d'efficacité.....	97
III.2.5.2.	Le ginseng et autres plantes adaptogènes	97
III.2.5.2.1.	Présentation	97
III.2.5.2.2.	Propriétés.....	98
III.2.5.2.3.	Doses recommandées et allégations	99
III.2.5.2.4.	Précautions d'emploi, effets indésirables et contre-indications.....	99
III.2.5.2.5.	Etudes d'efficacité.....	99
III.2.6.	La vitamine D	99
III.2.6.1.	Présentation	99
III.2.6.2.	Doses recommandées et allégations.....	100
III.2.6.3.	Etudes d'efficacité	100
III.2.7.	La prégnénone.....	100
III.2.8.	La phosphatidylsérine.....	101
Conclusion		102
Annexe I : Mini-Mental State Examination (MMSE)		104
Annexe II : Instrumental Activities of Daily Life (IADL)		106
Annexe III : Mini Nutritional Assessment (MNA)		107
Annexe IV : ANC des vitamines		108
Annexe V : ANC des minéraux		109
Bibliographie		110

Liste des figures

Figure 1 : Origine des ERO	15
Figure 2 : Relation entre les différentes ERO	17
Figure 3 : Le stress oxydant	17
Figure 4 : Les différentes sources et réponses aux ERO	19
Figure 5 : Le processus de mémorisation.....	23
Figure 6 : La mémoire à long terme	24
Figure 7 : Structure d'un acide gras	39
Figure 8 : Principales fonctions exercées par les AG dans notre organisme	40
Figure 9 : Pense-bête nutrition spécifique personnes âgées	47
Figure 10 : La spirale de la dénutrition.....	50
Figure 11: Etiquetage des compléments alimentaires.....	64
Figure 12 : Allégations de santé et procédures.....	67
Figure 13 : Synergie entre vitamines et oligoéléments	70
Figure 14 : Structure de l'acide ascorbique.....	71
Figure 15 : Acérola (<u>Malpighia glabra</u>)	71
Figure 15 : Réaction de l'ascorbate avec les radicaux libres.....	72
Figure 16 : « Réparation » de la vitamine E	72
Figure 17 : Régénération de la vitamine C	72
Figure 18 : Schéma récapitulatif.....	72
Figure 19 : Structure de l'alpha-tocophérol	74
Figure 20 : Réaction de la vitamine E (α Tocophérol-OH) avec radical ROO'.....	74
Figure 21 : Mécanisme d'action du sélénium	81
Figure 22 : Oméga 3 et oméga 6	85
Figure 23 : Médiateurs lipidiques générés à partir des acides linoléique et alphalinoléique	85
Figure 24 : Métabolisme de l'homocystéine.....	91
Figure 25 : Feuille de Ginkgo biloba	94
Figure 26 : Racine de <u>Panax ginseng</u>	98

Liste des tableaux

Tableau I : Classement des différents acides aminés.....	37
Tableau II : Les sources de lipides	55
Tableau III : Sources de vitamines B.....	57
Tableau IV : Différences entre un complément alimentaire et un médicament.....	62
Tableau V : Listes et doses journalières maximales de vitamines et minéraux pouvant entrer dans la composition des compléments alimentaires.....	63

Liste des abréviations

OMS : Organisation mondiale de la santé

PNNS : Plan National Nutrition Santé

SOD : Superoxyde dismutase

ERO : Espèces réactives oxygénées

ERN : Espèces réactives azotées

NOS : Nitrososynthase

ADN : Acide désoxyribonucléique

GPx : Glutathion peroxydase

APP : Amyloid Protein Precursor

MMSE : Mini Mental State Examination

MIS : Memory Impairment Screening-tests

IADL : Instrumental Activities of Daily Life

MCI : Mild cognitive impairment

PHF : paired helical filaments

ANC : Apports nutritionnels conseillés

AG : Acides gras

EPA : Acide eicosapentaénoïque

DHA : Acide docosahexaénoïque

AGPI : Acide gras poly-insaturé

AGS : Acide gras saturé

AGMI : Acide gras mono-insaturé

MNA : Mini Nutritional Assessment

AVC : Accident vasculaire cérébral

UE : Union européenne

EVA : Epidémiologie du vieillissement artériel

ALA : Acide alpha linoléique

BHE : Barrière hémato- encéphalique

HCy : Homocystéine

PAF : Platelet activating factor

Introduction

Depuis de nombreuses années, on assiste à un vieillissement de la population d'une part en raison de l'espérance de vie qui augmente et d'autre part en raison d'une diminution de la natalité. Selon l'OMS, en 2009, en France, l'espérance de vie à la naissance était de 78 ans pour les hommes (73 ans en 1990) et de 85 ans pour les femmes (82 ans en 1990) (1). L'OMS définit la vieillesse à partir de 65 ans (2). Selon le site de l'OMS, « Entre 2000 et 2050, la proportion de la population mondiale des plus de 60 ans doublera pour passer d'environ 11% à 22% ». (3)

Le vieillissement peut s'accompagner de symptômes spécifiques et notamment de déclin cognitif incluant des troubles de la mémoire. Celui-ci peut évoluer ou non vers une maladie d'Alzheimer. L'augmentation du nombre de personnes âgées a engendré une prise de conscience en santé publique en ce qui concerne le déclin cognitif. On estime aujourd'hui de 25 à 30% les personnes âgées de 85 ans et plus qui sont atteintes d'une certaine forme de déclin cognitif. (3)

Il y a une véritable relation entre la nutrition et la santé. C'est pourquoi, il a été créé en 2001, le plan national nutrition santé (PNNS) qui vise à améliorer l'état de santé de la population en agissant sur la nutrition. Ce programme a été prolongé en 2006 et en 2011. (4)

Il y a une meilleure compréhension de l'impact des vitamines, des minéraux et des oméga 3 sur la santé et en particulier sur le vieillissement cérébral.

Dans le cadre de cette thèse, nous allons répondre à la question : la nutrition et les compléments alimentaires ont-ils une efficacité dans le vieillissement cérébral ? Pour cela, dans une première partie, nous étudierons la physiologie du vieillissement cérébral. Puis, dans une seconde partie, nous verrons l'impact de la nutrition sur le vieillissement cérébral et nous finirons par étudier l'intérêt des compléments alimentaires dans ce domaine.

Partie I :
Physiologie
du vieillissement
cérébral

I.1. Généralités sur le vieillissement

I.1.1. Définition

Le vieillissement correspond à l'ensemble des processus physiologiques et psychologiques qui modifient la structure et les fonctions de l'organisme à partir de l'âge mûr (2). La notion de vieillissement est très généralement associée à l'âge avancé et à ses manifestations négatives notamment dans le domaine de la cognition.

La cognition correspond à l'ensemble des capacités mentales permettant l'acquisition et le maintien des connaissances. Elle permet de traiter, de transformer, et d'emmagasiner des informations pour les réutiliser. Elle comprend le langage, l'orientation spatiale, la mémoire, l'attention... Ces fonctions dépendent de zones cérébrales distinctes. Elles peuvent donc être altérées de façon isolée. (5)

I.1.2. Aspects biologiques du vieillissement

Le vieillissement est un processus lent, progressif et inégalitaire. De nombreux facteurs génétiques et environnementaux entrent en compte dans ce processus. Il y a une grande variabilité inter et intra-individuelle. Le vieillissement est difficile à être étudié en raison de la grande hétérogénéité au sein de la même classe d'âge. (2)

Deux théories sont impliquées dans le vieillissement biologique : celle d'un déséquilibre entre les processus de réparation et de destruction et celle d'un processus génétiquement programmé. La première théorie est celle qui est la plus argumentée. En effet, l'effet des radicaux libres comme cause du vieillissement est connu. Mais plusieurs observations sont en faveur de l'intervention du processus de vieillissement génétiquement programmé. (6)

I.1.3. Les différents types de vieillissement

Il en existe trois, divisés en fonction de l'importance des pathologies et du niveau d'activité de la personne.

On a, tout d'abord, le vieillissement réussi qui est défini comme l'absence de pathologies, d'handicaps ou de facteurs de risque, associée à un niveau de fonctionnement cognitif et physique élevé. Les individus conservent une vie active sur le plan social.

Ensuite, le type de vieillissement qui touche le plus grand nombre de personnes âgées est le vieillissement habituel ou usuel. Il correspond à l'atteinte de certaines fonctions

physiologiques liées à l'âge. Certaines de ces personnes âgées peuvent être considérées comme « fragiles ». Il s'agit d'une diminution modérée des réserves exposant à un risque accru de décompensation fonctionnelle face à une agression.

Enfin, il existe le vieillissement pathologique. Ces individus sont touchés par des pathologies sévères et/ou compliquées et/ou handicaps. Il s'agit d'un vieillissement plus rapide que la normale. (7)

I.1.4. Principales modifications au cours du vieillissement

Lors du vieillissement, on observe une diminution des capacités fonctionnelles de l'organisme. Ceci induit une réduction de la capacité de l'organisme à s'adapter aux situations d'agression. Cette réduction fonctionnelle est très variable d'un organe à un autre et d'un individu à l'autre, à âge égal.

Le métabolisme de la personne âgée est marqué par une réduction de la masse maigre associée à une augmentation proportionnelle de la masse grasse à poids stable.

Le vieillissement cardiaque s'accompagne de modifications anatomiques. Les capacités respiratoires diminuent avec le temps. En effet, on observe une réduction de la capacité de diffusion de l'oxygène, une diminution de la capacité ventilatoire et du débit expiratoire de pointe. Au niveau digestif, on remarque un ralentissement du transit intestinal d'où les courantes constipations de la personne âgée, une diminution des sécrétions acides gastriques, et une augmentation du temps de vidange gastrique. En ce qui concerne la fonction urinaire, il y a une diminution du nombre de néphrons, ce qui engendre une réduction de la filtration glomérulaire et des capacités d'élimination du rein.

Le système endocrinien est également touché. On remarque chez la femme une baisse de la sécrétion d'œstrogène due à la ménopause. Quant à l'homme, il subit une diminution progressive de la sécrétion de testostérone et une augmentation du volume de la prostate.

Au niveau locomoteur, on observe une diminution de la force musculaire par vieillissement du muscle squelettique, une diminution de la densité minérale osseuse, un amincissement et une fragilité accrue du cartilage articulaire (7). Tout ceci est fréquemment associé à une perte d'équilibre expliquant ainsi les chutes importantes chez les séniors provoquant des fractures.

La dentition doit également être surveillée car cela peut provoquer des problèmes d'alimentation alors que la nutrition à un rôle capital dans l'état de santé des personnes âgées.

Les organes des sens sont également touchés par le vieillissement. Au niveau de la vue, cela se manifeste par une diminution de l'accommodation et par une opacification du cristallin. En ce qui concerne l'audition, on observe une diminution de l'acuité auditive.

Au niveau de la peau et des phanères, on observe une atrophie de l'épiderme, des rides, une réduction de la croissance des cheveux et des ongles et un grisonnement des cheveux.

Le système immunitaire de la personne âgée est altéré d'où l'augmentation de la fréquence et de la sévérité des infections. (8)

Il y a également des modifications au niveau du système nerveux central qu'on va développer par la suite. En effet, dans cette thèse, on va s'intéresser plus particulièrement au vieillissement cérébral. Celui-ci est accompagné de modifications morphologiques et physiologiques importantes, avec une diminution sensible, mais très variable selon les individus, des performances intellectuelles. (9)

I.2. La théorie du stress oxydant (théorie radicalaire)

Les mécanismes impliqués dans le vieillissement sont expliqués par deux types de facteurs. D'une part, il y a les facteurs génétiques qui mettent en avant le rôle des facteurs héréditaires. La mort cellulaire programmée ou apoptose est déterminée par l'expression de gènes spécifiques (7). D'autre part, il y a les théories aléatoires qui font intervenir des facteurs de l'environnement ou des mécanismes générant des produits délétères. Parmi cette dernière catégorie, la théorie du stress oxydant est la plus intéressante. On ne va développer que cette théorie dans cette partie car elle permet ensuite d'expliquer l'impact de certains compléments alimentaires. (10)

I.2.1. Historique de cette hypothèse

L'oxygène est une molécule à la fois indispensable à la vie mais aussi susceptible d'entraîner des effets dommageables dans l'organisme *via* la formation d'espèces réactives oxygénées. Cette notion avait déjà été évoquée dans les années 50 par Gershman et Harman. En effet, ils avaient mentionné la toxicité de l'oxygène et la « free radical theory » pour expliquer le processus de vieillissement. En 1969, McCord et Fridovich isolent la superoxyde dismutase (SOD) qui est un système enzymatique antioxydant capable d'éliminer l'anion superoxyde. Ce qui prouve que l'organisme produit des espèces réactives oxygénées. (11)

I.2.2. Sources d'espèces réactives oxygénées (ERO)

Au niveau endogène, la production la plus importante d'ERO s'effectue au niveau des mitochondries par l'intermédiaire de sa chaîne respiratoire. En effet, ces dernières utilisent 90% de l'oxygène du corps (12). Lors de la chaîne respiratoire mitochondriale, un faible pourcentage de l'oxygène utilisé pour la respiration va provoquer la formation d'anion superoxyde.

D'autres systèmes enzymatiques sont également responsables de la formation des ERO. Il s'agit notamment de la NADPH oxydase, des monoxygénases à cytochrome p450, de la xanthine oxydase. En effet, la NADPH oxydase, qui est présente dans la membrane plasmique des phagocytes, catalyse la production d'anion superoxyde lors de la phagocytose. Les mono-oxygénases à cytochromes p450, présentes dans le réticulum endoplasmique, produisent également des ERO au cours de la détoxification des xénobiotiques. La xanthine oxydase conduit également à la production de l'anion superoxyde lors d'hypoxie en catalysant l'oxydation de la xanthine en acide urique. Les peroxysomes, présents notamment dans les cellules du foie et des reins et impliqués dans les processus de détoxification, sont sources de peroxyde d'hydrogène H_2O_2 . Mais l' H_2O_2 est dégradé ensuite par la catalase peroxysomale. Seule une faible partie du peroxyde d'hydrogène pourrait échapper à cette dégradation (13). De plus, lors du métabolisme de l'acide arachidonique, via les cyclooxygénases ou les lipooxygénases, il y a formation d'hydroperoxydes (14) (Figure 1)

Il y a également des sources exogènes qui provoquent la formation de radicaux libres comme par exemple la lumière UV, les radiations ionisantes, et divers polluants. (12)

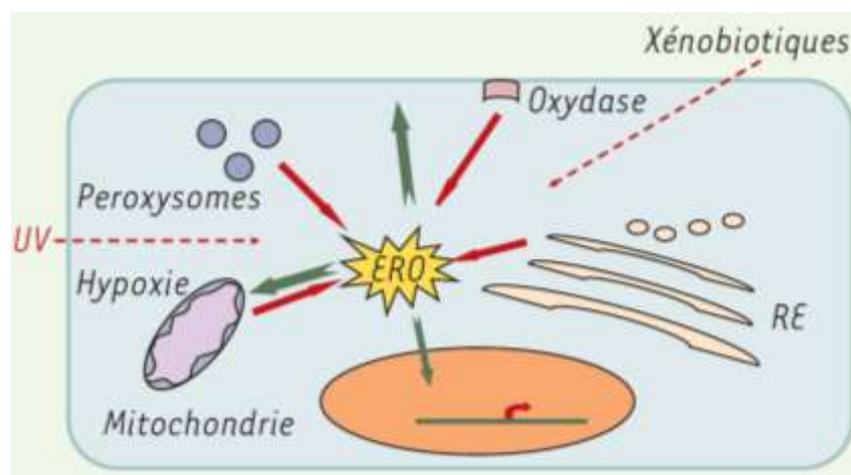


Figure 1 : Origine des ERO (15)

Des éléments de notre mode de vie participent à l'augmentation des radicaux libres notamment le tabagisme, la faible consommation de fruits et légumes, la consommation

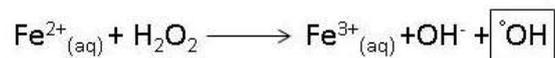
importante d'alcool, les médicaments, une exposition au soleil excessive, la pratique de sport de haut niveau. (16)

I.2.3. Formation des radicaux libres

Un radical libre est un atome ou une molécule qui possède un ou plusieurs électrons célibataires rendant cette espèce chimique très réactive. Les radicaux libres peuvent être dérivés de l'oxygène (ERO) ou d'autres atomes comme l'azote (ERN). Parmi les radicaux libres, il faut distinguer ceux dits « primaires » qui ont un rôle en physiologie de ceux dits « secondaires » qui dérivent des « primaires » lors de la réaction avec des composés biochimiques de la cellule. (17)

Le dioxygène est bi-radicalaire c'est-à-dire qu'il possède deux électrons célibataires sur des orbitales différentes. Le dioxygène peut récupérer 4 électrons mais ses capacités oxydantes sont limitées par une barrière cinétique importante.

Comme le montre la figure 2, en présence de rayonnements, de métaux ou d'enzymes, il peut donner le radical superoxyde en captant un électron. Ce radical n'est que modérément actif mais a une durée de vie plus longue. Il peut subir l'action de la superoxyde dismutase (SOD) pour donner le peroxyde d'hydrogène. Celui-ci n'est pas un radical libre à proprement parlé car il ne possède aucun électron célibataire. Mais il est à l'origine du radical hydroxyle $\cdot\text{OH}$ en présence de Fer *via* la réaction de Fenton. $\cdot\text{OH}$ est le radical le plus réactif. La réaction de Fenton est une réaction d'oxydo-réduction :



L'eau oxygénée peut également subir des réactions de détoxication *via* certaines enzymes comme la catalase, les peroxydases, les peroxyrédoxines.

Le monoxyde d'azote NO° est synthétisé par les nitrososynthases (NOS) selon la réaction :



Ce NO° en réagissant avec l'anion superoxyde est à l'origine du peroxyde nitrite. (14, 15)

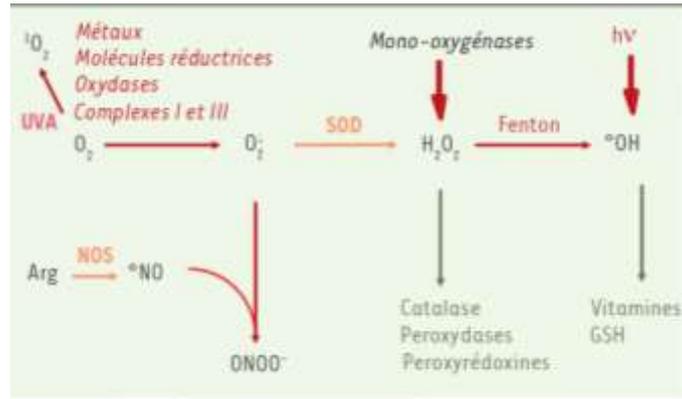


Figure 2 : Relation entre les différentes ERO (15)

I.2.4. Double vie des ERO

Les ERO peuvent avoir un rôle physiologique ou un effet toxique selon leurs concentrations.

Au niveau physiologique, les ERO jouent un rôle notamment au cours de l'inflammation et de l'équilibre entre la croissance, l'apoptose et la sénescence cellulaire (15). Le NO[•] est impliqué dans la régulation du tonus vasculaire et de l'agrégation plaquettaire. (18)

A l'opposé, à concentrations élevées, ils ont un effet toxique notamment sur les macromolécules cellulaires. En effet, ils peuvent réagir avec différents substrats biologiques comme les lipides, les protéines, l'ADN, et ainsi conduire à des pathologies et aux manifestations du vieillissement. (19)

I.2.5. Le stress oxydant

Il s'agit d'un déséquilibre entre les systèmes oxydants et les capacités antioxydantes d'un organisme (figure 3). Cela peut être dû à un déficit en antioxydant, à une surproduction de radicaux libres ou aux deux.

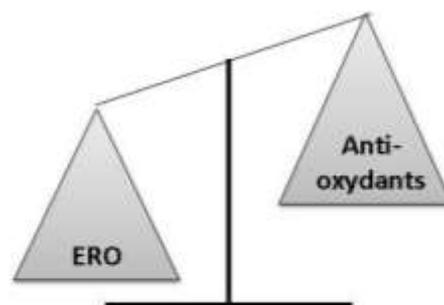


Figure 3 : Le stress oxydant

Le cerveau est extrêmement sensible au stress oxydant. En effet, la membrane des cellules endothéliales cérébrales est riche en acides gras polyinsaturés très sensibles à la peroxydation. De plus, les cellules endothéliales cérébrales possèdent un métabolisme de consommation d'oxygène élevé donc il y a une grande production de radicaux libres. Enfin, les systèmes de défense antioxydants y sont assez peu présents. (20)

La peroxydation lipidique consiste en la dégradation des acides gras membranaires conduisant à la formation d'hydroperoxydes (ROOH) instables, responsables de la diminution de la fluidité membranaire et donc de la diminution du fonctionnement de nombreux récepteurs et transporteurs et de la transduction des signaux. Ce composé est un radical secondaire.

Comme dit précédemment, le stress oxydant peut également affecter les protéines. Elles peuvent subir des coupures ou des modifications de certains acides aminés. Les protéines oxydées perdent leurs propriétés biologiques comme par exemple leur rôle d'enzymes. Elles peuvent se regrouper en amas anormaux autour des cellules.

Les ERO peuvent également réagir avec l'ADN en formant des cassures de l'ADN, des bases oxydées, des sites abasiques, des adduits intra-caténaux et des pontages ADN-protéines. L'accumulation des dommages à l'ADN semble jouer un rôle majeur dans le processus de vieillissement. (21)

Associé à cette théorie du stress oxydant, le NO° semble jouer un rôle dans le vieillissement cérébral. En effet, la surproduction de NO° peut produire des dommages neuronaux et altérer les structures cérébrales au cours du vieillissement. Il peut causer la mort de neurones par la formation de ONOO^- (12)

I.2.6. Défenses antioxydantes endogènes

L'organisme possède des mécanismes de défenses enzymatiques et non enzymatiques pour se protéger des effets délétères des ERO. Les antioxydants sont des substances capables de stopper ou de retarder le processus d'oxydation. (22)

Les systèmes antioxydants enzymatiques comprennent :

- Les superoxydes dismutases (SOD) qui permettent l'élimination de l'anion superoxyde en le transformant en peroxyde d'hydrogène et en oxygène. Le peroxyde d'hydrogène est beaucoup moins réactif. Ce mécanisme réactionnel est catalysé par un métal. Ce qui permet de distinguer les superoxydes dismutases à manganèse et les superoxydes dismutases à cuivre-zinc.
- Les catalases qui sont des enzymes qui catalysent la dismutation du peroxyde d'hydrogène en eau et en oxygène.

- Les glutathion peroxydases (GPxs) qui ont pour rôle d'éliminer les peroxydes lipidiques résultant de l'action du stress oxydant sur les acides gras polyinsaturés. Ils détruisent également le peroxyde d'hydrogène. L'activité de ces enzymes est dépendante de l'apport en sélénium. (21)
- Le système thiorédoxine qui est responsable du maintien des protéines à l'état réduit. Il intervient dans la dégradation des peroxydes lipidiques et du peroxyde d'hydrogène. (11)

Le glutathion réduit (GSH) est un antioxydant endogène non enzymatique. Sa forme oxydée est le GSSG. Le rapport GSH/GSSG est un bon marqueur de stress oxydatif dans un organisme.

Le glutathion agit de différentes façons : il est cofacteur de la GPx, il se lie directement à l'OH[•] et l'O₂⁻ pour les inactiver, il est capable de régénérer les antioxydants les plus importants tels que la vitamine E et la vitamine C. (23)

Des antioxydants sont également exogènes, c'est-à-dire qu'ils sont apportés par l'alimentation. Il s'agit notamment des vitamines C et E, des oligoéléments cofacteurs des systèmes antioxydants, des caroténoïdes... On développera cette partie plus loin.

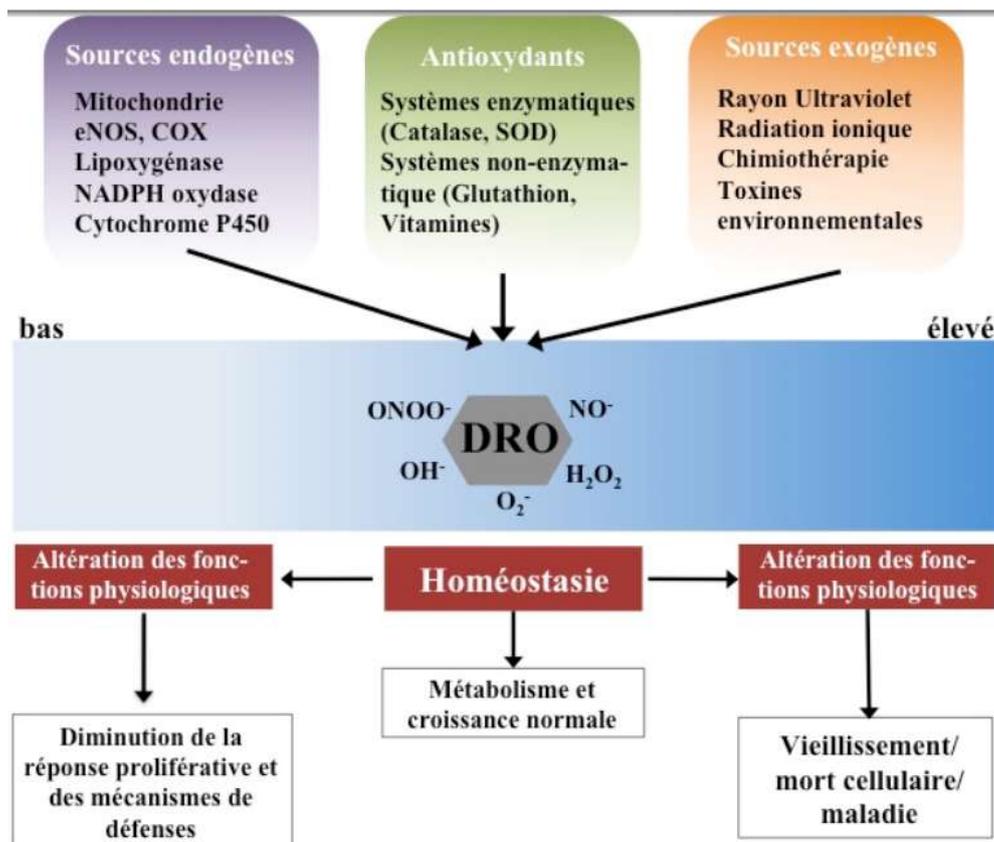


Figure 4 : Les différentes sources et réponses aux ERO (12)

I.3.Symptômes du vieillissement cérébral

I.3.1. Altérations liés au vieillissement cérébral

Le cerveau subit des changements anatomiques et structurels complexes. Il perd environ 2% de son poids et de son volume à chaque décennie.

Nous disposons de capteurs qui correspondent à nos sens. Ceux-ci nous permettent de recevoir des informations du monde extérieur. Comme dit précédemment, la vision et l'audition diminuent avec l'âge. Ce qui altère les performances cognitives en empêchant une bonne assimilation des informations.

Puis les informations sont transmises sous forme d'influx nerveux le long des membranes neuronales. La vitesse de l'influx et l'amplitude de l'onde de dépolarisation diminuent en vieillissant suite notamment à l'action des radicaux libres qui altèrent la structure de la membrane plasmique en modifiant la structure des lipides. A partir de 50 ans, la vitesse de transmission de l'influx nerveux diminue de 10 à 30 % mais avec une grande variabilité inter-individuelle.

Il existe également deux autres types de lésions qui sont les plaques amyloïdes et la dégénérescence neuro-fibrillaire. Ces lésions sont présentes dans la maladie d'Alzheimer mais peuvent être présentes au cours du vieillissement cérébral mais en faible quantité. Les plaques amyloïdes correspondent à l'agrégation d'un polypeptide de 39 à 43 acides aminés nommé A β . Il s'agit d'un produit catabolique qui dérive d'une protéine de grande taille nommée APP (Amyloid Protein Precursor). La dégénérescence neuro-fibrillaire correspond à l'accumulation intraneuronale anormale de fibrilles formées de filaments appelés « filaments appariés en hélice ». Ils sont constitués par l'accumulation de protéines Tau hyperphosphorylées. Ce qui provoque une interruption du flux et du transport axonal. (9)

Au cours du vieillissement, il y aurait une perte neuronale et synaptique mais les hypothèses actuelles s'orientent plus vers une diminution de la taille des neurones plutôt que de leur nombre (24). Ce qui pourrait être à l'origine du déclin cognitif.

On observe également une diminution de la neurotransmission. En effet, il y a une diminution de la concentration en neurotransmetteurs (dopamine, norépinephrine, sérotonine, acétylcholine) en présynaptique, et une diminution des récepteurs en postsynaptiques. (25)

On observe une diminution du débit sanguin cérébral. Ceci aboutirait à une perte d'élasticité des parois vasculaires.

Le vieillissement modifie également le métabolisme des acides gras. En effet, on observe une diminution de l'activité des delta 5 et 6 désaturases et probablement des élongases. Les acides gras polyinsaturés à longues chaînes tels que l'acide

eicosapentaénoïque et l'acide docosahexaénoïque sont donc essentiels chez la personne âgée c'est-à-dire qu'ils doivent être apportés par l'alimentation. (26)

I.3.2. La réserve cognitive

La réserve cognitive fait référence à la capacité qu'ont les individus à résister aux dommages cérébraux. Il a été proposé que la réserve cognitive modifie le lien entre l'atteinte cérébrale et les symptômes. (27)

I.3.2.1. Modèles théoriques de la réserve

Les modèles passifs proposent que la réserve dépend des caractéristiques anatomiques du cerveau. Selon ce modèle théorique, un cerveau plus grand permet une meilleure résistance aux signes du vieillissement. En effet, les individus qui possèdent un volume cérébral, un nombre de synapses et de neurones plus importants peuvent supporter un plus grand nombre d'atteintes cérébrales avant de déclencher des manifestations cliniques.

Les modèles actifs, quant à eux, proposent que la réserve repose sur les mécanismes neurocognitifs par lesquels une tâche est réalisée. Les individus qui possèdent une réserve cognitive élevée pourraient faire appel à des réseaux neuronaux ou à des stratégies cognitives plus efficaces et plus flexibles pour permettre un fonctionnement cognitif optimal malgré des altérations cérébrales. (27)

Certains auteurs proposent un regroupement des 2 types de modèles. En effet, un nombre important de synapses et de neurones pourrait aider à résister aux lésions cérébrales associées au vieillissement tout en facilitant le recours à des stratégies cognitives. (28, 29)

I.3.2.2. Les facteurs impliqués dans la réserve

Il existe quelques facteurs qui peuvent influencer la réserve cognitive. En effet, un niveau de scolarité élevé, un style de vie stimulant, un emploi stimulant, une intelligence élevée ainsi qu'une nutrition adéquate favorise la constitution d'une bonne réserve cognitive. (30)

I.3.2.3. Impact de la réserve

La théorie de la réserve peut expliquer la bonne tolérance aux premières phases du déclin cognitif lié à l'âge. Une bonne réserve permettrait de compenser plus longtemps les lésions cérébrales. Ce qui retarderait l'expression de la maladie mais aussi le diagnostic

clinique. En effet, les personnes dont la réserve est supérieure peuvent tolérer un certain niveau d'atteinte cérébrale avant qu'apparaissent les manifestations cliniques. Une bonne réserve n'empêche pas l'apparition de maladies neuro-dégénératives. (30)

I.3.3. Symptômes

Toutes ces altérations aboutissent à des symptômes particuliers notamment une diminution des fonctions cognitives, de la mémoire, du sommeil et de sa qualité et des fonctions motrices. On observe également un ralentissement général du traitement de l'information lors du vieillissement normal. (31)

I.3.3.1. Troubles de l'attention

I.3.3.1.1. Qu'est-ce que l'attention ?

L'attention joue un rôle dans la saisie, la sélection et la perception de l'information. C'est l'étape qui précède l'encodage dans le processus de mémorisation.

Il existe plusieurs composantes dans l'attention. Tout d'abord, il y a l'attention soutenue également appelée concentration qui correspond à la capacité à focaliser son attention pendant une longue période donnée sur les mêmes stimuli. Ensuite, l'attention sélective qui est l'aptitude à focaliser son attention de façon consciente sur une information pertinente tout en ignorant une information non pertinente susceptible d'interférer avec l'activité en cours c'est-à-dire qu'on porte son attention sur une information malgré « un bruit de fond » par exemple. Enfin, l'attention divisée également appelée attention partagée qui correspond à la capacité à répartir les ressources attentionnelles entre plusieurs messages simultanés. Cette attention est mise en exécution lors de l'écoute de deux conversations en même temps. On sélectionne des informations essentielles dans les deux conversations. (32)

I.3.3.1.2. Les modifications liées à l'âge

Les troubles de l'attention sont souvent observés au cours du vieillissement. Ceci met en avant le ralentissement dans l'exécution de n'importe quelles tâches. C'est l'attention partagée et l'attention sélective qui sont touchées. En effet, les personnes âgées ont des difficultés à désengager leur attention d'un premier objet lorsqu'il y en a plusieurs à traiter.

Au cours du vieillissement normal, comme dit précédemment, les personnes âgées ont une mauvaise assimilation des informations dues au mauvais fonctionnement des sens. Ce qui explique notamment que la perception de l'information est touchée. (31)

I.3.3.2. Troubles de la mémoire

I.3.3.2.1. La mémorisation

L'un des symptômes majeurs qui apparaît au cours du vieillissement normal est la perte de la mémoire.

« La mémoire est la fonction qui permet et assure l'enregistrement de nouvelles informations, leur stockage et leur restitution » (33).

Le processus de mémorisation s'effectue en plusieurs étapes (figure 5) :

- L'encodage qui permet de transformer l'information sensorielle sous une forme plus ou moins élaborée afin d'être mise en mémoire

- La consolidation également appelée stockage ou mise en mémoire qui consiste au classement de l'information emmagasinée

- La récupération qui consiste à activer les informations mises en mémoire pour les restituer. (24).

Il y a également une étape d'oubli. En effet, toutes les données ne doivent pas persister dans la mémoire.

Lors du vieillissement, la qualité de l'encodage est touchée. L'étape de stockage reste normale. En effet, les sujets âgés peuvent stocker la même quantité d'informations que les sujets jeunes. En revanche, le processus de récupération de l'information est détérioré. La personne âgée est capable d'utiliser des stratégies d'enrichissement mnésique mais n'est pas capable de les utiliser spontanément. D'où la diminution des performances mnésiques. (34)

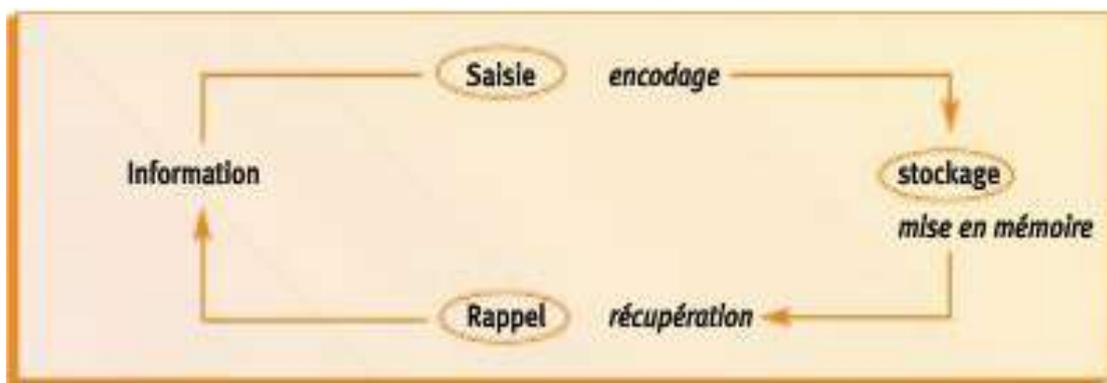


Figure 5 : Le processus de mémorisation (34)

I.3.3.2.2. Les différents types de mémoire

Il existe différents types de mémoire :

- la mémoire sensorielle qui correspond à la mémoire très brève qui prolonge pendant environ 300 millisecondes une information sensorielle, visuelle ou auditive.

- la mémoire à court terme ou mémoire du travail de capacité limitée qui permet un traitement et une analyse immédiate de l'information ainsi qu'une restitution au bout de 1 à 2 minutes. (33)

- la mémoire à long terme (figure 6) qui elle possède plusieurs subdivisions. Elle permet un stockage de l'information pendant un temps très long (jusqu'à plusieurs années). Sa capacité est en théorie illimitée. Celle-ci prend en compte l'ensemble de nos souvenirs (35). Dans cette catégorie, on peut différencier la mémoire explicite et la mémoire implicite. Cette dernière est utilisée lorsque le sujet utilise sa mémoire sans en avoir conscience. Il a acquis un savoir-faire. Elle est également appelé procédurale. La mémoire explicite, quant à elle, fait appel à des processus conscients pour récupérer une information. Ensuite, il y a également une distinction entre la mémoire épisodique qui fait toujours référence à un contexte spatiale et temporelle et la mémoire sémantique qui, quant à elle, renferme la culture générale. Cette dernière est partagée par plusieurs individus.

C'est la mémoire à long terme qui est affaiblie au cours du vieillissement mais ceci ne concerne pas toutes les subdivisions. Les difficultés de rappel concernent la mémoire épisodique explicite. La mémoire sémantique semblerait préservée tout comme la mémoire implicite. (34)

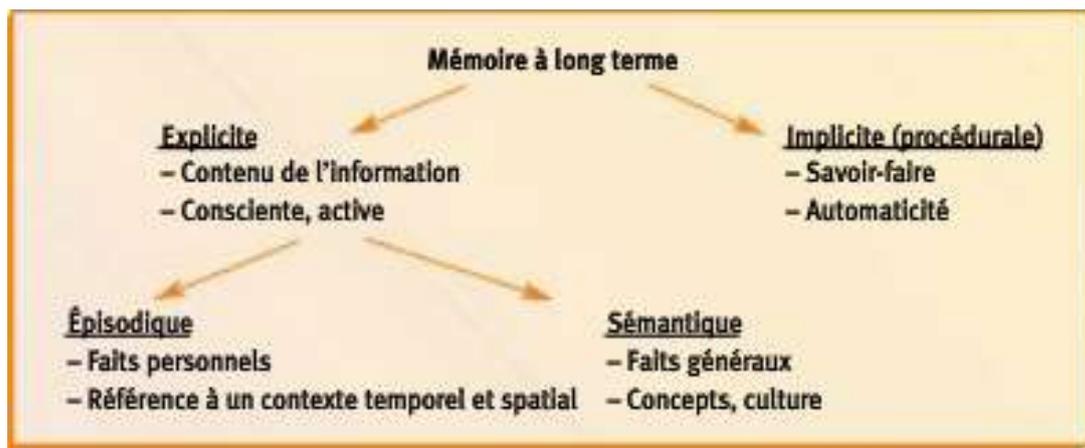


Figure 6 : La mémoire à long terme (34)

I.3.3.3. Troubles des fonctions exécutives

I.3.3.3.1. Qu'est-ce que les fonctions exécutives ?

Il s'agit d'un ensemble de processus cognitifs de haut niveau indispensables au bon fonctionnement de l'individu dans la vie quotidienne. Les fonctions exécutives permettent de résoudre des problèmes du quotidien et favorisent ainsi l'adaptation de l'individu à des situations nouvelles, conflictuelles ou complexes. (35)

Cela regroupe différentes activités :

- La stratégie qui permet de choisir les moyens les plus adéquats pour atteindre un but donné

- La planification qui permet l'organisation dans le temps, en termes de priorité, des différentes étapes nécessaires à la mise en place de la stratégie

- L'inhibition qui met en jeu des mécanismes permettant d'empêcher à des informations non pertinentes de perturber la tâche en cours et de supprimer des informations précédemment pertinentes devenues inutiles.

- La flexibilité mentale qui est nécessaire pour pouvoir adapter son plan d'action en fonction des exigences environnementales. (36)

I.3.3.3.2. Les modifications liées à l'âge

La présence de déficits exécutifs associés au vieillissement normal a été mise en évidence lors de la réalisation de tâches complexes impliquant des processus de planification, d'élaboration et de résolution de problèmes. Mais on ne sait pas si c'est l'ensemble du fonctionnement exécutif qui est touché ou si certains processus sont préservés.

On observe une diminution des capacités de mise à jour de la mémoire de travail dans le vieillissement normal. La nature des déficits exécutifs ne reflètent pas forcément un dysfonctionnement des fonctions exécutives mais plutôt une dégradation au niveau de certains processus comme par exemple la vitesse de traitement de l'information qui est ralentie. Ceci n'est pour autant pas toujours responsable de la dégradation des performances aux tâches exécutives, ce qui indique également une diminution de l'efficacité des processus exécutifs. (37)

Les personnes âgées n'arrivent pas à inhiber les informations non pertinentes ce qui aboutit à une surcharge de la mémoire de travail. Ainsi, elles peuvent avoir un discours parfois « hors sujet » (31)

Les sujets âgés ont une difficulté pour élaborer des concepts ou des stratégies ou pour passer d'une action à une autre. (34)

I.3.3.4. Troubles du sommeil

I.3.3.4.1. Qu'est-ce que le sommeil ?

Il existe plusieurs stades dans le sommeil normal : le sommeil lent et le sommeil paradoxal. Le sommeil lent est divisé en quatre stades de profondeur croissante : les stades I et II qui correspondent au sommeil lent léger et les stades III et IV qui correspondent au sommeil lent profond. Lors du sommeil paradoxal (stade V), on observe des mouvements oculaires rapides derrière des paupières closes, une atonie musculaire qui est interrompue par de brèves décharges musculaires. (38, 39)

Le sommeil commence par la succession des stades du sommeil lent suivi environ 90 min après l'endormissement par le sommeil paradoxal. Ceci correspond au 1^{er} cycle du sommeil. Il existe quatre à cinq cycles au cours d'une nuit normale (40). Au fur et à mesure de l'avancée dans la nuit, les cycles sont de plus en plus riches en sommeil paradoxal. En revanche, les phases de sommeil lent profond sont de moins en moins importantes. Ainsi, le dernier cycle du sommeil est surtout composé de sommeil léger et de sommeil paradoxal, d'où l'impression de rêver le matin. (41)

I.3.3.4.2. Les modifications liées à l'âge

Le sommeil est le siège de modifications au cours du vieillissement normal.

Les facteurs liés à l'âge qui peuvent contribuer aux troubles du sommeil sont la diminution de la sécrétion de mélatonine par l'épiphyse (42), la sécrétion plus faible de l'hormone de croissance pendant le sommeil lent profond, la sécrétion augmentée de cortisol avec l'âge avec un pic corrélé aux réveils nocturnes. D'autres facteurs peuvent être pris en compte comme la baisse voire l'absence d'activité physique, l'isolement social, la perte de proches, la retraite... (39)

La durée totale quotidienne du sommeil ne diminue pas mais la durée du sommeil nocturne diminue. En effet, la durée de sommeil nocturne est en moyenne de 7 à 8 heures alors que celle d'une personne âgée est en moyenne de 6 heures (43). Ce sommeil nocturne est compensé par un ou plusieurs sommeils diurnes, ce qui aboutit à un sommeil total de 7 heures à 7h30 par 24 heures. De plus, l'efficacité du sommeil d'une personne âgée est altérée par un sommeil nocturne entrecoupé. En effet, on observe une augmentation du nombre et de la durée des éveils nocturnes et des microréveils (<10 secondes) ainsi qu'une difficulté à se rendormir.

Le sommeil lent profond est celui qui est précocement diminué. En effet, il se raréfie dès 30 ans et a tendance à disparaître après 65 ans. Ainsi, le sommeil est moins profond donc moins récupérateur. Le sommeil paradoxal ne diminue que tardivement mais il est instable car il est fragmenté par des épisodes de sommeil lent léger ou veille.

Avec le vieillissement, on observe également une avance de phase qui peut être importante avec un coucher en moyenne vers 21h. Il en résulte parfois un réveil matinal vers 3h ou 4h qu'il ne faut pas confondre avec des insomnies.

L'endormissement, quant à lui, reste de bonne qualité et d'environ vingt minutes.

Le sommeil de la personne âgée est donc polyphasique car il présente plusieurs périodes de sommeil par 24 heures. Les personnes âgées sont également plus sensibles aux facteurs perturbateurs environnementaux comme par exemple le bruit, la température ambiante, les voyages, les changements de lieux. Ce qui explique qu'elles se plaignent parfois de « mauvais sommeil ». (40)

I.3.3.5. Troubles de l'humeur

Les symptômes dépressifs sont communément observés chez les personnes âgées.

Le vieillissement peut constituer une crise existentielle qui fragilise l'individu au niveau psychologique. Le sujet âgé doit accepter l'idée de sa mort prochaine qui s'impose à lui en raison de son avancée en âge. De plus, un certain nombre d'événements éprouvants fréquents lors du grand âge comme le deuil, le déménagement, la mise en retraite, l'éloignement des enfants, le conflit familial, l'isolement social, les affections somatiques, les altérations sensorielles ou la diminution des ressources peuvent venir altérer leur état psychologique. Par exemple, l'altération de certains sens comme la vue entraîne une dépendance pour les activités de la vie quotidienne et les activités de loisirs (broderie, bricolage...). Ces pertes sont ressenties comme des deuils personnels. Les troubles auditifs entraînent des difficultés à suivre les discussions de groupe et l'obligation de faire répéter. Il s'ensuit une crainte d'importuner et un repli sur soi.

Toutes ces situations sont à l'origine d'un sentiment de perte de pouvoir, de perte d'efficacité ou d'atteinte de l'identité sociale, ainsi que d'un avivement de l'idée de mort. Cela peut évoluer, selon la personnalité antérieure, vers un syndrome dépressif. (44)

I.3.3.6. Troubles des fonctions motrices

Au cours du vieillissement, on observe une diminution des performances motrices en particulier la vitesse de marche, l'équilibre, la rapidité et la précision des gestes.

En effet, la marche est plus lente, les pas se réduisent en longueur et en hauteur. Il existe une diminution des amplitudes articulaires au niveau des membres inférieurs et au niveau des membres supérieurs. La trajectoire peut être plus irrégulière.

De plus, la perte de l'équilibre est responsable de nombreuses chutes. Cette fonction dépend de trois systèmes : vestibulaire, visuel et proprioceptif qui sont touchés au cours du vieillissement. A cela peut s'ajouter des causes banales de déséquilibre chez les sujets âgés tels que les déformations rhumatologiques des membres inférieurs ou des pieds. (45)

I.3.3.7. Troubles du langage

Les aptitudes verbales sont conservées avec l'âge mais à partir de 75 ans, il a été démontré une diminution du lexique. De plus, lorsqu'on demande des définitions aux personnes âgées, celles-ci sont généralement moins précises que celles données par des jeunes. Les phrases sont généralement plus longues, et contiennent des périphrases à valeur explicative ou descriptive qui accompagnent les termes de la définition. (46)

I.4.Méthodes d'évaluation du vieillissement cérébral

I.4.1. Différences des symptômes entre vieillissement cérébral normal et pathologique

La plainte mnésique fréquente dès 50 ans, augmente avec l'âge. Mais la grande majorité des sujets qui se plaignent de cela ne présentent pas de troubles pathologiques.

La plainte mnésique liée à l'âge est un trouble du rappel, qui porte aussi bien sur les événements anciens et récents.

Les caractéristiques de cet oubli bénin sont :

- Les détails d'événements et les mots oubliés reviennent spontanément quelques instants plus tard
- L'oubli n'englobe pas d'évènements entiers
- Seuls les sujets sont conscients de leurs troubles, ce qui va les amener à consulter. En effet, l'entourage ne s'en aperçoit pas.
- La plainte est détaillée
- Absence de désorientation temporelle
- Absence de retentissement sur la réalisation des activités de la vie quotidienne

A cela s'associe des troubles de l'attention comme par exemple lorsqu'une personne arrive dans une pièce mais ne sait plus ce qu'elle est venue y faire. Il peut y avoir des manifestations psychoaffectives, mais elles n'affectent pas le comportement.

La plainte si elle est due à une maladie d'Alzheimer porte sur les deux premières étapes du processus de mémorisation : l'encodage et le stockage. Elle porte donc sur le passé récent. Le patient ne retrouve pas ses affaires, répète ses questions. A l'inverse de l'oubli bénin, c'est l'entourage qui s'en aperçoit. Le patient ne ressent pas son déficit. (47, 48)

I.4.2. Evaluation de la mémoire

I.4.2.1. Les modalités de rappel

L'évaluation de la mémoire se fait en évaluant les modalités de rappel. Il y a 3 types de rappels :

- Rappel libre qui peut être immédiat ou différé c'est-à-dire après une tâche interférente.
- Rappel indicé : on donne au patient la catégorie sémantique à laquelle appartient le mot. Par exemple, si l'on fait deviner le mot « chaise », on va lui dire qu'il s'agit d'un siège.
- Rappel en reconnaissance : dans ce cas-là, on donne au patient d'autres mots qui se rapproche de celui à deviner. Par exemple, pour le mot « chaise », on va lui dire bureau, table...

Ces 2 derniers types de rappels sont des procédures de facilitation de mécanismes de rappels.

I.4.2.2. MMSE (Mini-mental state examination)

Il s'agit d'un test d'évaluation des fonctions cognitives composé de questions portant sur :

- ✓ Orientation dans le temps (quel est la date du jour ?)
- ✓ Orientation dans l'espace (demander le nom de l'hôpital, de la ville, du département...)
- ✓ Demander de retenir 3 mots et de les répéter plus tard. C'est une étape à bien analyser car elle met en avant le rappel différé.
- ✓ Faire une soustraction de 7 à partir de 100 ou épeler MONDE à l'envers
- ✓ Rappel des 3 mots
- ✓ Nommer un objet
- ✓ Répéter une phrase
- ✓ Obéir à un ordre en 3 temps
- ✓ Lire et suivre une instruction
- ✓ Ecrire une phrase
- ✓ Reproduire un dessin

A la fin du test, le patient obtient un score sur 30. Pour un sujet normal, le MMSE doit être supérieur ou égal à 26 avec un rappel différé supérieur ou égal à 2. (48) (Annexe I)

I.4.2.3. Faire un MIS (Memory Impairment Screening-tests.)

Il s'agit d'un test bref de rappel libre d'une série de 4 mots développé par Buschke *et al.* Il est effectué en plusieurs étapes :

- ✓ Apprentissage avec indication de la catégorie sémantique
- ✓ Vérification de l'encodage par rappel immédiat
- ✓ Tâche interférente de 2 minutes (comptage de 1 à 20 puis de 20 à 1)
- ✓ Rappel libre différé
- ✓ Rappel indicé si échec au rappel libre différé

Le score varie de 0 à 8 et est obtenu de la manière suivante :

- ✓ Rappel différé sans erreur : 2 points par mot
- ✓ Rappel différé nécessitant un indice : 1 point par mot
- ✓ Rappel avec indice échoué : 0 point (49)

Pour un sujet normal, le MIS est pour le rappel différé supérieur ou égal à 6/8 et pour le rappel avec indice d'aucune erreur.

I.4.2.4. Evaluer les activités complexes de la vie quotidienne (IADL Instrumental Activities of Daily Life)

Ce test consiste à interroger l'entourage pour voir si le patient est capable :

- ✓ de prendre seul et de façon correcte (dose et horaire) ses médicaments
- ✓ de se déplacer de façon totalement indépendante par les transports en commun ou par les taxis ou par sa propre voiture
- ✓ d'assurer seul la gestion administrative et financière (en comparaison par rapport aux activités antérieures)
- ✓ d'utiliser seul le téléphone en composant les numéros lui-même après les avoir cherchés dans un carnet d'adresses ou un agenda.
- ✓ de faire les courses seul ou accompagné
- ✓ de préparer et de se servir ses repas
- ✓ d'entretenir la maison avec une aide occasionnelle pour les gros travaux
- ✓ de faire sa lessive

L'accompagnant met zéro si le patient est capable et 1 s'il n'en est pas capable. Pour un sujet normal, le IADL est égal à zéro. (Annexe II)

I.5. Le vieillissement cérébral pathologique

Le vieillissement cérébral pathologique est à l'origine de différentes maladies. On va développer la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson car ce sont les deux affections neuro-dégénératives les plus fréquentes. Mais tout d'abord, je vais présenter le stade entre le vieillissement normal et le vieillissement pathologique.

I.5.1. Le Mild cognitive impairment (MCI) ou trouble cognitif léger

En 1997, Peterson *et al.*, ont développé le concept de MCI. Il se caractérise par une plainte mnésique mais un fonctionnement cognitif particulièrement normal, une préservation des activités de la vie quotidienne et une absence de critères de démences. Les MCI sont divisés en plusieurs catégories : le MCI amnésique, le MCI à domaine unique non mnésique et le MCI à domaines multiples. Il s'agirait du stade intermédiaire entre le vieillissement cérébral normal et pathologique. Par exemple, le MCI amnésique aurait tendance à évoluer vers une maladie d'Alzheimer. Cependant, tous les MCI n'évoluent pas vers une démence. Le diagnostic est clinique. Sa prévalence chez les adultes de plus de 65 ans varie de 3 à 19%. Plus de 50% de ces patients évolueront vers une pathologie démentielle dans les 5 ans. (50)

I.5.2. La maladie d'Alzheimer

I.5.2.1. Définition

La maladie d'Alzheimer est une maladie neuro-dégénérative.

Elle se définit par une altération progressive de la mémoire associée à un trouble d'au moins une des fonctions cognitives suivantes :

- Langage, calcul
- Jugement, pensée abstraite
- Praxies, gnosies
- Modifications de la personnalité

Cette pathologie a un retentissement social et/ou professionnel empêchant même les personnes d'être autonome.

I.5.2.2. Epidémiologie

Suite à la conférence internationale sur la maladie d'Alzheimer tenue en juillet 2011, il existe 35 millions de personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer dans le monde. Les

deux tiers d'entre elles vivent dans les pays pauvres ou en développement. Actuellement, environ 850 000 personnes sont atteintes de cette maladie en France dont 450 000 sont suivies médicalement. Il s'agit d'une pathologie de plus en plus fréquente en raison de l'augmentation de l'espérance de vie et le nombre de personnes atteintes va évoluer au cours des années à venir. (51)

Le facteur de risque incontestable aujourd'hui de la maladie d'Alzheimer est l'âge.

I.5.2.3. Neuropathologie

Comme expliqué précédemment, la maladie d'Alzheimer présente deux types de lésions cérébrales. Tout d'abord les plaques amyloïdes puis les dégénérescences neuro-fibrillaires.

Dans la maladie d'Alzheimer, on observe une accumulation du peptide A β , normalement produit par le neurone à partir d'un précurseur protéique APP, formant ainsi des dépôts extracellulaires ayant une topographie diffuse. On les retrouve dans tout le cortex cérébral. Le dépôt de cette protéine joue un rôle central dans cette pathologie.

A cela s'ajoute la pathologie neuro-fibrillaire. La dégénérescence neuro-fibrillaire correspond à l'accumulation intra-neuronale de filaments appelés « filaments appariés en hélice » ou PHF. Ils sont constitués d'une forme hyper-phosphorylée de protéine Tau. Dans le neurone normal, ces protéines stabilisent les microtubules jouant un rôle dans le mécanisme de transports intra-neuronaux. Dans la maladie d'Alzheimer, ces protéines Tau hyper-phosphorylés s'accumulent dans les corps cellulaires des neurones et les prolongements nerveux, provoquent une interruption du flux et du transport axonal. Ce réseau de neurofibrilles par enchevêtrement autour du neurone induit à terme la perte neuronale.

Les plaques séniles comprennent à la fois un dépôt de peptide A β et des lésions neuro-fibrillaires. En effet, les plaques amyloïdes sont entourées par une couronne de neurite en dégénérescence neuro-fibrillaire. (52, 53)

I.5.2.4. Symptomatologie

Le signe clinique le plus précoce est le syndrome amnésique. On observe des troubles de la mémoire de faits récents, des oublis inhabituels à répétition et des difficultés d'apprentissage de nouvelles informations. On peut noter une désorientation temporelle. Le sujet ne se souvient plus d'une date. Ensuite, il apparaît la désorientation spatiale. Le sujet peut se perdre dans des lieux familiers.

On observe également une atteinte d'autres fonctions. En effet, les sujets sont atteints d'aphasie (troubles du langage), d'apraxie (difficulté dans l'exécution des

mouvements) et d'une agnosie (impossibilité de reconnaître des objets ou des messages par la vision, l'audition et le toucher).

Au fur et à mesure que la maladie évolue, on observe des troubles psycho-comportementaux à type d'anxiété, de dépression ou même d'apathie (perte d'intérêt pour des activités sociales). Dans les stades avancés de la maladie, cela peut aller jusqu'à de l'agitation des cris et des hallucinations. (51, 52)

I.5.3. La maladie de Parkinson

I.5.3.1. Définition

C'est une maladie qui se caractérise par la dégénérescence des neurones dopaminergiques. Elle apparaît généralement entre 55 et 65 ans mais parfois plus tôt (54). Elle est responsable de troubles de la motricité qui ne s'expriment pas par une privation de fonction mais par un excès de mouvements échappant au contrôle de la volonté.

I.5.3.2. Epidémiologie

Il s'agit de la maladie neuro-dégénérative la plus fréquente après Alzheimer. Sa prévalence augmente avec l'âge. L'âge moyen de début se situe entre 55 et 65 ans. Une minorité (10%) de cas débute avant 40 ans et la maladie est rare avant 20 ans (forme héréditaire). Depuis l'arrivée de la dopathérapie, l'espérance de vie s'est améliorée mais la mortalité reste plus élevée que dans la population générale. (55)

I.5.3.3. Symptomatologie

Les principaux signes cliniques sont le tremblement de repos, la bradykinésie (ralentissement des mouvements) et la rigidité musculaire (perte de la fluidité des mouvements) qui ont pour origine la carence dopaminergique au sein de la substance noire.

Le tremblement est caractéristique puisqu'il est présent au repos. Il est intermittent et touche avant tout les mains. Lorsqu'il est important, il peut entraîner un handicap majeur. Il disparaît pendant le sommeil et les actes manuels volontaires. (54).

D'autres signes apparaissent à des degrés variables au cours de l'évolution augmentant le handicap fonctionnel. Il s'agit notamment des signes neuro-végétatifs tels que les troubles digestifs qui sont très fréquents. De plus, il peut y avoir des troubles sensitifs qui se présentent sous forme de crampes, d'engourdissement... Des troubles du sommeil et de la vigilance peuvent apparaître. L'insomnie est initiale ou en deuxième partie de nuit. D'autres signes sont plus tardifs mais peuvent passer progressivement au premier plan : l'akinésie axiale qui est la difficulté à initier un mouvement du tronc comme par

exemple se lever d'un siège, les troubles de la marche, l'instabilité posturale avec risque de chute, la dysarthrie, les troubles de la déglutition. Des troubles cognitifs peuvent apparaître. Ils concernent principalement le traitement des informations visuo-spatiales, la mémoire, l'attention et les fonctions exécutives. La dépression et l'anxiété sont fréquentes.

Le diagnostic de la maladie de Parkinson est clinique. (55)

Après avoir vu les différents mécanismes impliqués dans le vieillissement cérébral et les symptômes pouvant être développés, nous allons étudier l'impact de l'alimentation sur ce vieillissement cérébral.

Partie II :
Impact de
l'alimentation
sur le vieillissement
cérébral

II.1. Apports nutritionnels conseillés chez la personne âgée

II.1.1. Définition

Les ANC sont définis pour chaque nutriment comme étant « l'apport permettant de couvrir les besoins physiologiques de la plus grande partie de la population, population en bonne santé ou supposée telle. Les ANC sont fixés pour un groupe de population de sexe et d'âge définis, tiennent compte des variations entre individus et sont établis sur la base de la couverture du besoin nutritionnel moyen ; ils correspondent en général à 130 % du besoin nutritionnel moyen ». (56)

Les besoins individuels sont influencés par le sexe, l'âge, l'état physiologique et les caractéristiques spécifiques à chaque individu.

II.1.2. Les besoins énergétiques

II.1.2.1. Définition

Il s'agit de la quantité d'énergie nécessaire pour compenser les dépenses et assurer une taille, une composition corporelle compatible avec le maintien à long terme d'une bonne santé et d'une activité physique adaptée au contexte économique et social.

Les dépenses énergétiques sont divisées en trois :

- Celle liée au métabolisme de base (60-70% de la dépense énergétique totale) : c'est l'énergie utilisée au repos pour le fonctionnement des organes comme le tube digestif, les reins, le cerveau et le cœur
- Celle liée à l'activité physique : c'est l'énergie utilisée au cours des déplacements et des activités de la vie quotidienne
- Celle liée à la thermogénèse alimentaire (10% de la dépense énergétique totale) : c'est l'énergie utilisée pour la digestion, l'absorption intestinale, le stockage des aliments

La couverture des besoins énergétiques implique trois composants qui sont les lipides (1g = 9Kcal), les protéines (1g = 4Kcal), les glucides (1g = 4 Kcal) (57)

II.1.2.2. Recommandations

Les apports énergétiques chez la personne âgée doivent être de 30 à 35 Kcal/kg/j. Ils sont à peu près équivalents à ceux de l'adulte soit environ 1800 Kcal pour une femme et

jusqu'à environ 2250 Kcal pour un homme. En effet, soit la personne âgée a une activité physique assez importante et donc on estime que les besoins sont supérieurs à ceux d'un adulte jeune pour une même activité, soit l'individu est fragilisé voire malade et alité et l'hypermétabolisme et/ou l'hypercatabolisme (escarre, maladie inflammatoire) nécessite des apports importants pour éviter la dénutrition protéino-énergétique.

Avec le vieillissement, les nutriments et micronutriments sont moins bien assimilés. Ceci doit donc être compensé par des apports suffisants même si le métabolisme de repos diminue de 2% par décennie. Il faut éviter les restrictions d'apport qui pourraient être responsable de dénutrition et faire attention à ce qu'il n'y ait pas de surpoids. Un élément important à savoir est que les apports alimentaires ne diminuent pas en vieillissant. (58)

II.1.3. Les besoins en macronutriments

Les macronutriments comprennent les lipides, les protéines et les glucides.

II.1.3.1. Les besoins en protéines

II.1.3.1.1. Définition et fonction

Les protéines sont des macromolécules constituées d'un enchaînement d'acides aminés reliés par des liaisons peptidiques.

Aa indispensables		Aa non indispensables	
		Conditionnellement indispensable	Autres
Isoleucine	Leucine	Cystéine	Alanine
Méthionine	Lysine	Arginine	Asparagine
Phénylalanine	Valine	Proline	Acide aspartique
Thréonine	Histidine	Tyrosine	Sérine
Tryptophane		Glutamine	Acide glutamique
		Glycine	

Tableau I : Classement des différents acides aminés

Il existe 20 acides aminés constituant des protéines dont 9 sont considérés comme nutritionnellement indispensables car ils ne sont pas synthétisés par l'organisme. Ils doivent être apportés par l'alimentation. Il s'agit de l'isoleucine, la leucine, la lysine, la méthionine, la phénylalanine, la thréonine, le tryptophane, la valine et l'histidine. Ces acides aminés doivent être présents mais il faut que la proportion de chacun d'eux soit correcte pour une assimilation satisfaisante. Ainsi, le taux insuffisant d'un acide aminé indispensable retentit sur le niveau d'utilisation de tous les autres.

Parmi les acides aminés non indispensables, certains sont considérés comme conditionnellement indispensables soit parce que la capacité de biosynthèse de l'organisme est insuffisante lorsque le besoin de ces acides aminés est augmenté dans certaines conditions physiologiques ou pathologiques comme lors d'agressions bactériennes et virales, de la croissance (cystéine, glutamine, arginine, proline, tyrosine et glycine), soit parce que leur synthèse nécessite la présence d'un autre acide aminé indispensable (exemple : la méthionine est le précurseur de la cystéine et la phénylalanine est le précurseur de la tyrosine) (Tableau I) (59)

Les protéines sont les constituants fondamentaux des tissus, elles ont un rôle structurel, enzymatique, immunologique et métabolique.

La meilleure source d'origine protéique est animale. En effet, les protéines animales ont une teneur en acides aminés indispensables satisfaisante et une bonne digestibilité, juge de la qualité nutritionnelle. Les inconvénients des protéines animales sont le prix de revient élevé et l'association fréquente avec les graisses (viandes grasses, fromages gras). Quant aux protéines d'origine végétale représentées par les légumineuses et les céréales, elles sont plus pauvres en acides aminés indispensables.

Les protéines végétales ou animales sont souvent modifiées par un traitement préalable à leur consommation, la cuisson le plus souvent, qui modifie plus ou moins leur digestibilité, leur biodisponibilité et leur valeur nutritionnelle. Il n'y a pas de réserves de protides mais un renouvellement incessant des protéines dans l'organisme. (60).

II.1.3.1.2. Apports nutritionnels conseillés

Les ANC en protéines sont de 1 g/kg/j pour les personnes âgées (50% d'origine animale et 50 % d'origine végétale). Les protéines doivent correspondre à 15 % des apports énergétiques totaux. Certains acides aminés sont plus étudiés comme le tryptophane car il est peu abondant dans les sources protéiques et est difficile à doser mais il est nutritionnellement important car il est le précurseur de nombreux métabolites comme la sérotonine et le nicotinamide.

Le vieillissement est caractérisé par une diminution progressive de la masse maigre liée à une fonte musculaire au profit d'une augmentation de la masse grasse. Les besoins peuvent donc être très légèrement supérieurs à ceux de l'adulte. De plus, il y a une moins bonne assimilation des différentes substances par les muqueuses intestinales et des troubles de la sécrétion des différents sucs digestifs.

On n'a pas besoin d'augmenter la consommation en viandes si l'appétence diminue. En revanche, on peut conseiller des laitages (yaourt, fromage blanc, poudre de lait écrémé dans le potage, entremets) qui sont sources de protéines mais aussi de calcium. Le jaune d'œuf permet un apport en protéines de bonne valeur biologique, sous un faible volume. Il

faut en consommer au maximum entre 3 et 5 œufs par semaine car ce sont des sources de cholestérol. Les poissons gras (sardine, maquereau, saumon...) sont une très bonne source de protéines et d'acides gras de type oméga 3 à chaînes longues. (58, 59)

II.1.3.2. Les besoins en lipides

II.1.3.2.1. Définition et fonction

La grande majorité des lipides alimentaires sont sous forme de triglycérides. Ceux-ci sont constitués d'une molécule de glycérol estérifiée par trois acides gras. Il existe d'autres classes de lipides comme les phospholipides et minoritairement les esters de cholestérol. Les acides gras sont les constituants majeurs de ces différentes classes de lipides. Les acides gras sont les nutriments les plus énergétiques. En effet, 1g de lipides apporte 9 Kcal. Ils ont en général deux origines : l'alimentation en majorité et la synthèse par l'organisme. Dans le cas des acides gras essentiels, l'apport alimentaire est la seule source possible.

Les acides gras sont classés en trois groupes selon la longueur de la chaîne carbonée et du degré d'insaturation : AG saturés, AG mono-insaturés et AG polyinsaturés. (figure7) (61)

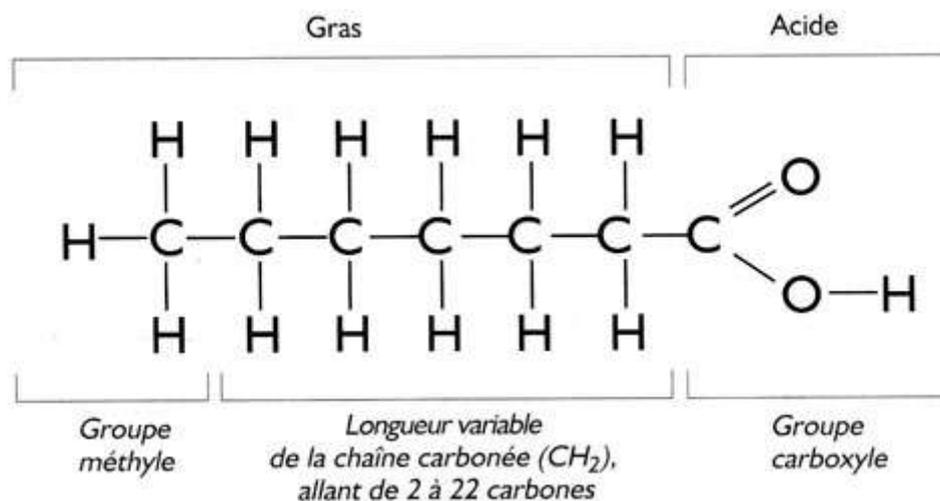


Figure 7 : Structure d'un acide gras

Deux familles d'AG polyinsaturés sont dites essentielles : la famille des AG oméga 3 à laquelle appartient l'acide alphalinolénique et celle des AG oméga 6 à laquelle appartient l'acide linoléique mais seuls l'acide linoléique et l'acide alpha linoléique sont essentiels. En effet, à partir de ces précurseurs, l'organisme peut par élongations et désaturations successives fabriquer des acides gras plus longs comme l'acide arachidonique, l'acide eicosapentaénoïque (EPA) et l'acide docosahexaénoïque (DHA). Cependant chez l'adulte de plus de 50 ans, ou souffrant de certaines pathologies (diabète, tabagisme), ce processus n'est pas suffisamment efficace. De plus, les oméga 3 et les oméga 6 sont en concurrence

pour les mêmes enzymes donc un excès de l'un par rapport à l'autre va diminuer le rendement de la production de l'autre série d'acides gras. Or dans notre alimentation, il y a un excès très important d'omégas 6 par rapport aux omégas 3 et donc il y aura une production insuffisante d'EPA et de DHA. (62)

Les acides gras sont des nutriments très énergétiques. En effet, par leur catabolisme notamment par la β oxydation mitochondriale, tous les acides gras alimentaires fournissent de l'énergie (1g de lipides = 9Kcal). La majorité des AG ont en commun une fonction structurale. Ce sont des constituants des phospholipides des membranes cellulaires, ils modulent leur fluidité et l'activité des protéines qu'ils contiennent (enzymes, récepteurs, transporteurs) (61, 63). En revanche, en plus de leur rôle structural, les AG essentiels sont précurseurs de médiateurs lipidiques oxygénés hautement spécifiques : les eicosanoïdes représentés par les prostaglandines ou les thromboxanes... Ces molécules régulent des fonctions physiologiques aussi fondamentales que la contraction des muscles lisses, la reproduction, la coagulation sanguine, l'inflammation, l'activité neuronale. Les AGPI et leurs dérivés oxygénés régulent également de multiples voies métaboliques en modulant certains processus de signalisation intracellulaire, ainsi que l'expression de gènes cibles par l'intermédiaire de l'activation spécifique de facteurs de transcription (figure 8) (63)

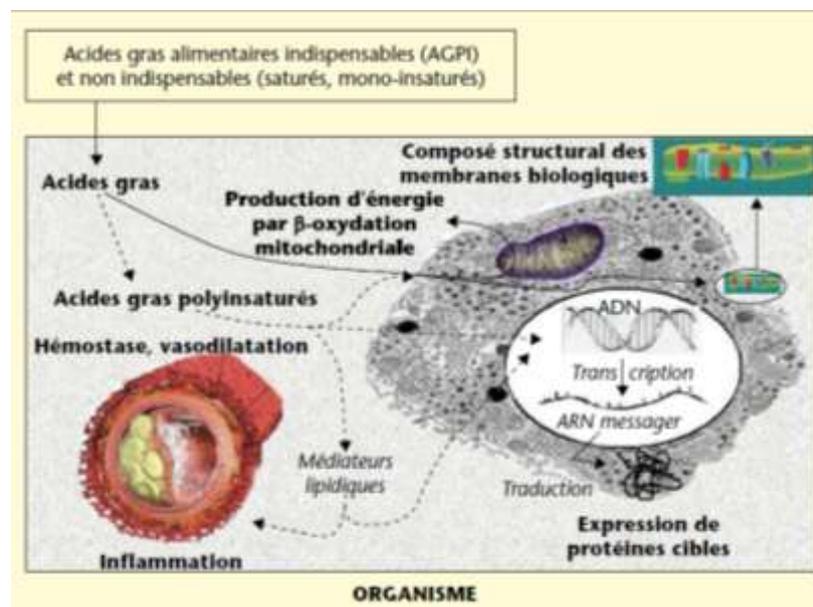


Figure 8 : Principales fonctions exercées par les AG dans notre organisme (63)

II.1.3.2.2. Apports nutritionnels conseillés

Les ANC en lipides sont de 30 à 35 % de la ration calorique partagée de la façon suivante : $\frac{1}{4}$ AGS ; $\frac{1}{2}$ AGMI ; $\frac{1}{4}$ AGPI. Les acides gras saturés sont apportés majoritairement

par les produits animaux (viandes, œufs, beurre). Les AGPI de la famille des omégas 3 proviennent par exemple des huiles de soja et de colza et des produits animaux marins. Les AGPI de la famille des omégas 6 proviennent par exemple des huiles de tournesol et de maïs et des produits animaux terrestres. Compte tenu des impacts favorables ou défavorables des lipides sur notre santé, il est recommandé une diminution de l'apport d'AG saturés et une diversification des sources des 2 familles d'AGPI. Un rééquilibrage de la consommation de ces dernières s'avère toutefois nécessaire : maintien de la consommation actuelle en acide linoléique (oméga 6) en y associant un accroissement de la consommation en acide alphalinolénique (oméga 3). Il est recommandé actuellement un rapport linoléique/linoléique inférieur à 5 (60, 64).

On peut conseiller d'utiliser en assaisonnement des huiles avec des AG omégas 3 comme l'huile de colza, de noix..., d'utiliser pour la cuisson l'huile d'olive riche en AG mono-insaturés et de manger des poissons gras riches en omégas 3 (maquereau, sardine, saumon, truite...). (59)

II.1.3.3. Les besoins en glucides

II.1.3.3.1. Définition et fonction

Les glucides sont formés de monosaccharides, unité de base de ce macronutriment, et sont généralement classés en trois catégories :

- les monosaccharides qui contiennent un monosaccharide
- les disaccharides qui contiennent deux monosaccharides
- les polysaccharides qui contiennent plus de deux monosaccharides

On différencie également les « glucides simples » des « glucides complexes ». Les monosaccharides et les disaccharides font parties « des glucides simples » car ils ont une structure chimique simple et sont de petites tailles. Ils sont contenus dans les fruits, le miel, la confiture...En revanche, l'expression « glucides complexes » désigne les polysaccharides lesquels comprennent l'amidon, le glycogène et les fibres alimentaires. Les céréales, les tubercules et les légumineuses sont les principales sources de polysaccharides. Une des différences entre les glucides simples et complexes est la saveur. En effet, les glucides simples possèdent un goût sucré que n'ont pas les glucides complexes. (65)

Les glucides ont un rôle énergétique de courte durée. En effet, c'est la source d'énergie la plus rapidement utilisable par l'organisme. Les glucides fournissent de l'énergie sous forme de glucose aux muscles et au cerveau pour leurs fonctionnements (66). A jeun, il existe une utilisation constante de glucose dans certains organes comme par exemple le cerveau alors qu'après une prise alimentaire, l'utilisation du glucose augmente principalement dans les tissus insulino-sensibles (muscle squelettique, tissu adipeux) (67).

II.1.3.3.2. Apports nutritionnels conseillés

Les ANC en glucides totaux sont de 50 à 55 % de la ration énergétique journalière. Les sujets âgés conservent leurs appétences pour les produits sucrés mais réduisent leurs apports en sucres complexes car ils ne possèdent pas ce goût sucré. En effet, les glucides simples sont source de plaisir mais un excès de sucre peut provoquer une sensation de satiété rapide. Ils doivent donc être consommés avec modération et plutôt en fin de repas. Il faut privilégier l'apport en glucides complexes. En effet, ils doivent représenter les 2/3 des apports glucidiques (66). En effet, les farineux (pain, pâtes, riz, céréales...) doivent être augmentés en raison de leurs apports en glucides complexes qui permettent une meilleure couverture énergétique. Pris le soir, ils permettent ainsi d'éviter le réveil des personnes âgées en pleine nuit en raison d'une hypoglycémie. Les farineux apportent également des vitamines du groupe B, des sels minéraux et des fibres alimentaires s'ils sont complets, ce qui n'est que bénéfique pour la personne âgée. La consommation de glucides simples ajoutés (boissons sucrés) doit être modérée en veillant à limiter la taille des portions qui les apportent. (68)

Les besoins en glucides totaux sont évalués entre 5 et 8 g/kg/j. Si les besoins varient en fonction du degré d'activité physique, le cerveau est toujours l'élément privilégié dans l'approvisionnement en glucose. Il en consomme obligatoirement 150 à 180g par jour, le reste étant distribué aux muscles et aux organes (58). Il faut savoir que le cerveau ne fait pas de réserves, d'où l'importance des apports sanguins réguliers en sucre répondant aux besoins cellulaires. C'est pour cette raison qu'il est important de veiller à une alimentation équilibrée, prise à des heures régulières et variant les glucides tout en privilégiant les glucides complexes (amidon) par rapport aux glucides simples (glucose, fructose, saccharose) (69).

II.1.4. Les besoins en fibres

Les fibres végétales sont classées en polysaccharides, oligosaccharides ou lignines. Ce sont des composants non digérés par les enzymes de l'intestin grêle et qui sont constitutifs des parois cellulaires végétales. Les fibres sont nécessaires pour maintenir le fonctionnement normal de l'étendue gastro-intestinale. Les propriétés physiologiques des fibres sont la solubilité dans l'eau, la rétention d'eau, la viscosité, la fermentescibilité. Les fibres sont divisées en fibres solubles et insolubles. Les fibres accélèrent le transit, réduisent la cholestérolémie et la triglycémie, et réduisent la réponse glycémique à un repas contenant des glucides.

Les ANC sont de 20 à 25 g/j dont 10 à 15 g de fibres solubles. L'apport en fibres végétales est souvent insuffisant, ce qui majore les problèmes de constipation. La consommation de fruits et légumes frais est nécessaire pour la charge en fibres solubles. Ils doivent être consommés épluchés, en salade, en compote et pour les légumes, finement

découpés et cuits à la vapeur. En effet, les problèmes bucco-dentaires dont l'incidence augmente notablement avec l'âge nécessitent des adaptations permettant de maintenir les profils de consommation. Les fibres insolubles contenues dans les céréales complètes et les légumineuses doivent être consommées au moins une fois par jour dans les proportions d'environ 3 à 4 cuillères à soupes c'est-à-dire 150 à 200 g. Il est utile pour attendrir la consistance des fibres, que les légumes secs soient trempés suffisamment longtemps avant leur cuisson. (58)

II.1.5. Les besoins hydriques

L'eau est le composant le plus abondant de l'organisme représentant 45 à 70% du poids du corps selon l'âge. En revanche, il s'agit également d'un des composants les plus critiques car la survie sans eau n'est pas possible au-delà de quelques jours.

Elle se répartit entre le secteur intracellulaire et le secteur extracellulaire et voit sa quantité totale diminuer progressivement en fonction de l'âge. En effet, avec l'âge on a une perte de masse maigre essentiellement musculaire et un gain de masse grasse. Or la plus grande partie de la masse maigre est faite d'eau alors que la masse grasse en est dépourvue.

Ceci associé à une difficulté à maintenir et réguler les entrées et sorties d'eau, exposent la personne âgée à un risque important de déshydratation au cours des épisodes pathologiques. Chez les personnes âgées, on observe une diminution des apports liquidiens par l'altération des mécanismes de la soif, et de la capacité à boire. En effet, la prise de liquide est contrôlée par la soif dont le principal stimulus est l'élévation de l'osmolarité plasmatique. Chez l'adulte jeune, ce seuil s'élève à 294 mosm/l alors que chez la personne âgée celui-ci est de 297 voire 300 mosm/l donc la quantité d'eau nécessaire à l'épanchement de la soif est inférieure chez les personnes âgées. La diminution de la capacité des reins à concentrer les urines et retenir l'eau en cas de privation d'eau constitue une autre conséquence du vieillissement. (70)

Les besoins journaliers en eau sont d'environ 2 litres par jour. On considère que les besoins de base sont de 25 à 35 ml/kg/j. Les apports d'eau comprennent l'eau des aliments (1000ml), des boissons (1200ml), et l'eau endogène due aux réactions d'oxydation (300ml). (71). En eaux de boisson, on conseillera celles qui sont riches en calcium et magnésium et pauvres en sel : Vittel, Hépar, Contrex.... En effet, on conseillera des eaux minérales dont les compositions en calcium sont supérieures à 200 mg/L et celles dont les teneurs en magnésium sont supérieures à 50 mg/L.

Il est essentiel de faire boire les personnes âgées même sans soif puisque cette sensation est altérée, ce qui entraîne spontanément une diminution des apports hydriques. Seuls 37% des jeunes séniors (65-74 ans), 27% des séniors (75-84 ans) et 19% des plus de 85 ans consomment suffisamment d'eau. Il faut user de stratégies diverses et variées pour faire boire le plus possible les personnes âgées. En effet, il faut varier les boissons : eaux, eaux

gazeuses, eaux aromatisées mais sans sucre, potages, bouillons, tisanes et 1 à 2 tasses par jour de thé ou café. L'alcool est déconseillé mais un verre de vin peut être pris au cours du repas s'il n'y a pas de contre-indications avec des prises médicamenteuses mais il faut faire attention au risque de troubles de la vigilance et de chutes qui peuvent survenir avec une absorption même modérée d'alcool. Pour éviter d'avoir à se lever la nuit, on peut conseiller de boire plutôt dans la première partie de la journée. Il faut prendre plusieurs verres d'eau dans la matinée et éviter de boire dans la soirée, à l'exception d'un potage au diner. (72, 73, 74)

II.1.6. Les besoins en micronutriments

Ils sont représentés par les vitamines, les minéraux et les oligoéléments. Présents en très petites quantités, ils sont néanmoins indispensables. Ils servent au bon fonctionnement de l'organisme (75). S'ils n'ont pas de rôle énergétique à proprement parlé, ils sont indispensables pour permettre la libération d'énergie. En raison de modifications liées à l'âge et de certaines pathologies associés au vieillissement, le sujet âgé présente un risque élevé de déficience en micronutriments. Les carences et subcarences les plus fréquentes sont les vitamines du groupe B, les vitamines C, E et D, le sélénium et le Zinc. (76)

II.1.6.1. Les vitamines

On distingue les vitamines liposolubles A, D, E, K qui sont absorbées avec les graisses et sont ensuite stockées et les vitamines hydrosolubles représentées par la vitamine C et les vitamines du groupe B dont les apports excédentaires sont éliminées par les urines. Les vitamines ne sont pas synthétisées par l'organisme à l'exception de la vitamine D synthétisée par la peau sous l'effet des UV. Les autres doivent donc être obligatoirement apportées par l'alimentation. (77)

D'après des enquêtes alimentaires, les apports en vitamine A du sujet âgé sont légèrement inférieures aux recommandations. La vitamine A étant potentiellement toxique lors d'une accumulation dans l'organisme, on estime qu'une alimentation équilibrée suffit à couvrir les besoins du sujet âgé. Les sources alimentaires de vitamine A sont le lait non écrémé, le beurre, les œufs, le foie. Les légumes verts et fruits apportent des caroténoïdes qui sont des précurseurs de vitamine A.

Il existe des carences sévères en vitamines B6, B9, B12 chez les personnes âgées. En raison de cela, il est estimé à la hausse les apports conseillés pour ce genre de population. Les sources de vitamine B6 sont la viande, les abats, le lait, les légumes verts et les fruits. Les sources de folates sont les légumes verts, le foie, les fromages fermentés. Les sources de vitamines B12 sont les produits animaux (viandes, poissons, œufs, produits laitiers) (76).

La vitamine D est apportée par les œufs, poissons gras, produits laitiers. Les ANC sont en moyenne de 12 µg chez la personne âgée valide. La vitamine C est apportée dans les fruits et légumes. La vitamine E, quant à elle, est apportée dans les huiles végétales. (60)

II.1.6.2. Oligoéléments et minéraux

Les aliments contiennent également des minéraux comme le calcium, le potassium, le phosphore, le magnésium, le sodium ainsi que des oligoéléments comme le cuivre, le sélénium, le fluor, le zinc, l'iode, le manganèse et le fer (77). Les oligoéléments sont présents en très petites quantités dans l'organisme et sont indispensables à son bon fonctionnement.

Les besoins en calcium seraient augmentés jusqu'à 1200 mg/jour chez les femmes de plus de 55 ans et chez les hommes de plus de 65 ans. En pratique, le lait et les produits laitiers sont les aliments les plus riches en calcium, sous une forme particulièrement bien assimilable. Pour assurer la couverture des besoins calciques, il suffit de consommer 3 ou 4 produits laitiers par jour. De plus, les légumes, les fruits, les céréales et les eaux de boisson complètent les apports en calcium. Le lait est non indispensable, il peut être parfois mal toléré par déficit en lactase. À titre d'exemple, 900 mg de calcium = 1/3 litre de lait + 30 g d'emmental + 1 yaourt.

Le vieillissement n'est pas un facteur de risque de carence en fer. Les besoins en fer sont plus bas que ceux de l'adulte (en tout cas chez la femme), et un excès de fer pourrait avoir des effets délétères du fait de son rôle pro-oxydant. Les apports alimentaires sont généralement suffisants chez le sujet âgé. On veillera cependant au maintien de la consommation de viande, qui apporte du fer héminique mieux absorbé que le fer non héminique d'origine végétale. Le fer est apporté par la viande rouge haché mais aussi par le poisson, les œufs et les légumes secs.

Les apports nutritionnels en magnésium sont souvent faibles d'autant plus que le sujet avance en âge. Les principales sources de magnésium sont le chocolat, les légumes, les fruits secs et les produits céréaliers.

Le zinc est fréquemment déficitaire chez les sujets malades ou vivants en institution. Les sources sont les viandes, les œufs, les produits laitiers et les légumes secs.

Les apports alimentaires en sélénium sont souvent insuffisants chez les sujets âgés sains. Les sources de Se sont les poissons, les crustacés, les viandes, les abats, les produits laitiers et les œufs. (76)

Il paraît nécessaire d'avoir des apports supérieurs à ceux de l'adulte pour le calcium, le zinc, le sélénium et pour les vitamines B6, D et E.

II.1.7. Repères de consommation du PNNS

II.1.7.1. Qu'est-ce que le PNNS ?

Le PNNS est le Programme National Nutrition Santé. Il a été lancé en janvier 2001 et a pour objectif général d'améliorer l'état de santé de l'ensemble de la population en agissant sur l'un de ses déterminants majeurs : la nutrition. Le programme était mis en place pour 5 ans et a été poursuivi en 2006 et en 2011.

Dans le domaine de la nutrition, ces objectifs quantifiés, ont été regroupés selon quatre axes :

- Réduire l'obésité et le surpoids dans la population
- Augmenter l'activité physique et diminuer la sédentarité à tous les âges
- Améliorer les pratiques alimentaires et les apports nutritionnels, notamment chez les populations à risque
- Réduire la prévalence des pathologies nutritionnelles (dénutrition, troubles du comportement alimentaire) (78)

II.1.7.2. Repères de consommation du PNNS à partir de 55 ans

Ces repères correspondent aux objectifs nutritionnels du PNNS. (Figure 9)

Il faut :

- Un bon rythme c'est-à-dire 3 repas par jour : cela permet une bonne répartition des apports alimentaires.
- 5 fruits et légumes par jour : ils sont peu caloriques et leurs effets favorables sur la santé sont démontrés. Ils contiennent des antioxydants, qui protègent les cellules, des fibres et de l'eau, qui facilitent un bon transit intestinal.
- du pain et autres aliments céréaliers, pomme de terre et légumes secs à chaque repas et selon l'appétit : source d'énergie indispensable car ils apportent des glucides complexes.
- 3 ou 4 fois par jour du lait et des produits laitiers : principales sources de calcium qui permettent de conserver des os solides et ainsi de lutter contre l'ostéoporose et ses conséquences, notamment le risque de fractures. Ils apportent également des protéines animales, ce qui est d'autant plus important si la personne mange peu de viande, de poisson ou d'œufs.
- Viandes, poissons et produits de la pêche, œufs 1 ou 2 fois par jour : permet l'apport de protéines animales d'excellente qualité, indispensables pour

préservent la masse et la force musculaire, ainsi que certaines vitamines essentielles.

- Limiter la consommation de matières grasses ajoutées ainsi que de produits sucrés
- Limiter la consommation de sel. En effet, on en consomme souvent beaucoup trop mais un excès de sel peut entraîner des problèmes d'hypertension artérielle et de rétention d'eau. De plus, les personnes âgées ont tendance à saler en raison de la diminution du goût salé.
- De l'eau à volonté : 1L à 1.5L par jour.
- De l'activité physique au moins l'équivalent de 30 minutes de marche rapide chaque jour

Pense-bête nutrition

Suivre au mieux les repères :

<p>Faire 3 repas par jour et prendre une collation le matin, l'après-midi ou dans la soirée</p> 	<p>Boire régulièrement dans la journée sans attendre d'avoir soif</p> 	<p>Fruits et légumes</p> 	<p>Au moins 5 par jour</p> <ul style="list-style-type: none"> • A chaque repas et en cas de petit creux (gouttes, collation) • Frais, surgelés ou en conserve
<p>Bouger chaque jour, le plus possible</p> 	<p>Se peser une fois par mois et noter son poids pour s'assurer qu'il est stable</p> 	<p>Pain et autres aliments céréaliers, pommes de terre et légumes secs</p> 	<p>A chaque repas et selon l'appétit</p>
		<p>Lait et produits laitiers (yaourts, fromage blanc, fromage...)</p> 	<p>3 ou 4 par jour</p> <ul style="list-style-type: none"> • Privilégier leur variété
		<p>Viandes, poissons et produits de la pêche, œufs</p> 	<p>2 fois par jour</p>
		<p>Matières grasses ajoutées</p> 	<p>Sans en abuser</p>
		<p>Produits sucrés</p> 	<p>Sans en abuser</p>
		<p>Boissons</p> 	<p>1 litre à 1,5 litre d'eau par jour</p>

Figure 9 : Pense-bête nutrition spécifique personnes âgées (79)

II.2. Les carences

II.2.1. Les causes

On observe un certain nombre de modifications liés à l'âge.

En effet, au cours du vieillissement, on observe une diminution du goût et de l'odorat. L'altération du goût peut notamment être majorée par une carence en zinc, qui

intervient dans la gustine, et par des médicaments, qui provoquent une hyposialie voire une asialie. La modification de la perception entraîne moins de plaisir et une diminution des quantités consommées. Le goût salé est notamment bien touché, ce qui explique que les personnes âgées ont tendance à saler plus voire à délaisser les viandes et les légumes au détriment des produits sucrés. En effet, l'appétence pour le goût sucré persiste mais peut aboutir à une consommation excessive d'aliments riches en sucres. Il faut utiliser des ingrédients pour renforcer le goût.

De plus, la régulation spontanée de l'appétit et de la soif est altérée. C'est une source de malnutrition et de déshydratation. Les personnes âgées ressentent moins la faim et la soif, elles sont guidées par les heures habituelles de repas et non plus par leur horloge biologique. (68, 80, 81)

On observe également une altération de l'état buccodentaire (caries, atteinte des tissus de soutiens, dentiers mal adaptés...). En effet, seulement 3 % des personnes âgées ont une denture saine. Ce qui induit une moindre consommation de certains aliments comme les viandes, certains légumes et fruits surtout s'ils sont fibreux d'où une diminution d'apports en fibres, en vitamines et en protéines. Pour pallier à cela, il faut proposer des aliments de texture douce donc il faut par exemple mixer pour éviter une mastication douloureuse. (82)

Les personnes âgées sont souvent constipées. Cela est dû à un ralentissement du transit et à une diminution d'activité physique. Il faut se méfier de l'utilisation excessive de laxatifs car certains sont irritants et peuvent limiter l'absorption de nutriments et de micronutriments. Il faut privilégier une alimentation riche en légumes pour diminuer cet inconfort. Il faut se méfier des fausses diarrhées qui peuvent traduire une constipation importante voire l'apparition d'un fécalome. Il faut conseiller de consommer 1L à 1,5L d'eau riche en magnésium par jour. Si possible, il faut essayer de reprendre une activité physique régulière. De plus, les personnes âgées ont souvent un inconfort digestif qui est dû notamment aux sécrétions enzymatiques qui diminuent avec l'âge. On observe également un ralentissement du mécanisme de la déglutition qui entraîne parfois des troubles graves de la déglutition. (68, 83)

Les facteurs psychologiques ont un impact majeur sur l'appétit. Les seniors sont souvent atteints de syndromes dépressifs en raison de l'isolement et cela peut créer une perte d'appétit. La dépression est la première cause de perte de poids chez les personnes âgées (84).

De plus, un handicap physique peut rendre difficile la préparation de repas. Le ralentissement moteur est souvent accompagné d'un ralentissement psychique et d'une mauvaise évaluation des besoins nutritionnels. (83)

En plus de cela, les personnes âgées sont parfois sous régimes trop restrictifs. Il faut éviter les régimes stricts (en matière grasse, en sel, en sucre...) qui peuvent entraîner une

perte de goût et d'appétit, et contribuer à l'installation de carences calciques, protéiques, énergétiques favorisant l'émergence de maladies ou d'accidents.(84, 85)

Les personnes en institution sont très vulnérables car les repas ne sont pas toujours diversifiés donc l'appétit n'est pas stimulé. Cela évolue vers une dénutrition importante.

En conclusion, il faut que les personnes se nourrissent suffisamment donc il faut apporter du sel si besoin pour améliorer la sapidité des aliments, apporter quelques produits à goût sucré, quelques aliments contenant du cholestérol comme les œufs, la charcuterie, le beurre ou la crème fraîche. La nutrition doit apporter du plaisir et ne pas être restrictive. (85)

II.2.2. Conséquences

Ces carences en certains aliments peuvent entraîner un état de dénutrition et donc l'aggravation de certaines maladies.

On évalue l'état de dénutrition chez les personnes âgées de plus de 65 ans via le MNA (Mini Nutritional Assessment) (Annexe III). Il s'agit d'un questionnaire de 18 items avec un score total maximal de 30. Un score inférieur à 23.5 indique un risque nutritionnel et un score inférieur à 17 est un critère de dénutrition.

Le diagnostic de dénutrition repose sur :

- une perte de poids supérieure à 5% en un mois ou supérieure à 10% en six mois
- Un IMC inférieur à 21
- Un MNA-global inférieur à 17 (86)

La dénutrition peut entraîner : (figure 10)

- Une sarcopénie favorisant les chutes. Il s'agit de la fonte musculaire. Ce qui aboutit à une diminution de la force musculaire et multiplie, ainsi, jusqu'à 6 le risque de chute et de fracture. (83)
- Une diminution des défenses immunitaires avec risque infectieux majoré. Cela se manifeste par des infections plus fréquentes et plus sévères. Il peut s'agir par exemple, d'infections urinaires, respiratoires... (86)
- Ostéoporose aggravée avec risque de fractures spontanées. Cette ostéoporose peut être liée notamment à la carence en calcium et en vitamine D.

- Processus de cicatrisation ralenti et troubles trophiques. Ce qui explique l'apparition d'escarres.
- Fatigue : ce qui provoque une baisse de l'activité physique et de loisirs.
- Troubles cognitifs et accélération des maladies dégénératives
- Aggravation des pathologies notamment cardiovasculaires (82)

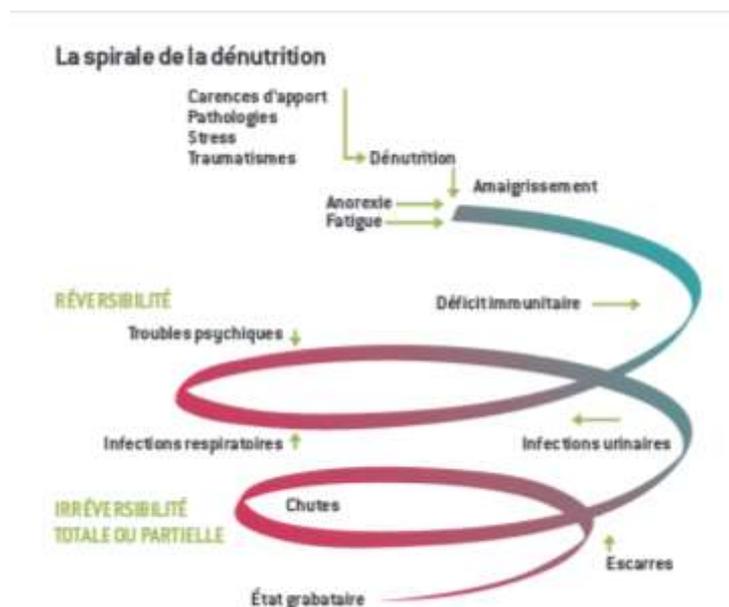


Figure 10 : La spirale de la dénutrition (83)

II.2.3. Conseils nutritionnels

L'alimentation d'une personne âgée doit suivre 5 règles : elle doit être régulière, équilibrée, appétissante, conviviale et adaptée.

En effet, les horaires doivent être le plus fixe possible afin que l'appétit soit stimulé. Trois heures entre 2 prises alimentaires semblent un minimum sauf en cas de consommation très faible. Le jeûne nocturne ne doit pas dépasser 12 heures pour éviter les hypoglycémies matinales. On peut donc proposer les horaires suivants : petit déjeuner entre 7 et 9 heures, déjeuner à 12 heures, goûter vers 16 heures–16 heures 30 et dîner à partir de 19 heures. Il faut s'assurer que la personne âgée consomme trois repas dans la journée et lui proposer des collations dans la journée.

L'alimentation doit être équilibrée pour éviter les carences. Elle doit apporter des aliments des différentes catégories : des produits laitiers (4/jour) pour un apport suffisant en calcium, des fruits frais (>1/jour) et des crudités (un apport tous les jours) qui sont sources de vitamines, des protéines (au moins 2 apports quotidiens en plus des produits laitiers) des

légumes verts (fibres) et des féculents (sucres lents). Il faut bien sûr penser aux boissons, environ 1.5L par jour, et qui doivent être augmentées en cas de forte chaleur, de fièvre et chez les petits mangeurs.

L'alimentation doit être appétissante. Elle doit être plus goûteuse que celles des adultes jeunes en raison de l'altération du goût. Elle doit être tendre pour les personnes qui ont des soucis de mastication.

La prise en commun de la nourriture est un stimulant important de l'alimentation. Il faut éviter les situations de solitude (proposer une aide-ménagère aux heures de repas pour les personnes seuls). Il faut proposer les repas dans un environnement agréable (cadre et convives)

L'alimentation doit être adaptée en texture. Il en existe une grande variété : coupé fin, haché, mixé grossièrement, mixé fin, mouliné, liquide. Il faut essayer de conserver au maximum la texture normale car lorsqu'elle est modifiée le plat est plus monotone favorisant ainsi la perte d'appétit. Dans ce cas-là, il faut essayer de réajuster le goût. On peut également enrichir l'alimentation, c'est à dire la rendre plus dense nutritionnellement, pour les personnes qui mangent des quantités insuffisantes de nourriture ou qui excluent certains aliments. On peut ajouter ainsi des poudres de lait, du fromage râpé ou encore de la crème fraîche pour donner de l'onctuosité. On peut organiser une aide technique et/ou humaine au repas en fonction du handicap de la personne. (80, 87)

II.3. Les effets des nutriments sur les structures et les fonctions du cerveau

Le cerveau est le premier organe touché par des variations dans le niveau d'énergie. Ses besoins en micronutriments ont tendance à être plus élevés que ceux des autres organes. La capacité de concentration et de mémorisation, ainsi que les autres capacités cognitives, ou encore l'adaptation au stress, l'humeur sont régis par des équilibres entre de multiples systèmes à l'intérieur desquels l'information est transmise par l'intermédiaire de neurotransmetteurs. Les micronutriments interviennent dans la synthèse, le stockage, la libération ou la réception des neurotransmetteurs.

« La nutrition exerce donc un impact profond sur l'ensemble du fonctionnement cérébral, les capacités intellectuelles et d'adaptation, le comportement et le bien-être psychique ». (88)

La compréhension de façon détaillée du rôle de certains de ces éléments apportés par l'alimentation dans la structure et le fonctionnement du système nerveux central permet de comprendre l'intérêt des industriels d'ajouter ces éléments dans les compléments alimentaires pour modifier les fonctions biologiques, physiologiques au niveau central.

Dans cette partie, ne seront évoqués que les rôles constatés des aliments contenant particulièrement un ou plusieurs macros ou micronutriments sur les fonctions cérébrales. La troisième partie développera les résultats des études portant sur l'utilisation de façon isolée ou associée de un ou plusieurs micronutriments pour modifier les fonctions cérébrales.

II.3.1. Les macronutriments

II.3.1.1. Les glucides

Le cerveau adulte utilise 50% des glucides alimentaires dont 80% à des fins énergétiques (89). La baisse de la consommation cérébrale en glucose entraîne des troubles comportementaux et somatiques : lipothymies, altérations de l'humeur, manifestations neuromusculaires (démangeaisons, tremblements, myoclonies...) (90).

Une bonne quantité de glucose disponible pour le cerveau a des effets bénéfiques sur la mémoire. En effet, les performances cognitives sont améliorées après l'ingestion de glucose (91). Le type de glucides est important. Il faut privilégier les glucides caractérisés par un faible index glycémique qui sont favorables sur la performance cognitive car ils permettent de faire perdurer une glycémie stable après l'ingestion de nourriture (92). Les glucides complexes sont les sucres contenus dans le pain, les céréales (riz, blé, orge...), les produits céréaliers (farines, pâtes semoules...), les pommes de terre et les légumes secs. Ils ont pour avantage d'apporter au cerveau un apport régulier en sucres (69). Une étude a montré un effet nocif du glucose. Une forte consommation de glucides pourrait augmenter les risques de déficience cognitive. (93)

Après avoir jeûné toute la nuit, les réserves de glucose et de glycogène venant des repas de la journée précédente sont épuisées. Les personnes qui ne prennent pas de petit déjeuner sont de moins bonne humeur et ont une moins bonne mémoire vers la fin de la matinée. Il en est de même pour les personnes qui prennent un faible petit déjeuner à moins qu'elles consomment un goûter dans la matinée. (94)

Les glucides simples sont très rapidement digérés et transformés en énergie que le cerveau va utiliser immédiatement. On sait, aujourd'hui que pour fonctionner, le cerveau a besoin de l'équivalent d'un morceau de sucre de 5 grammes par heure soit 120g par 24 heures. Il faut faire attention car le cerveau est très sensible aux variations de grande amplitude de la glycémie telle que les hyperglycémies ou les hypoglycémies. Si on consomme des glucides simples en excès, on augmente rapidement la concentration de sucre dans le sang, on stimule alors la production d'insuline qui permet de diminuer le taux de sucre dans le sang donc on observe une diminution des performances. Il ne faut pas consommer les glucides simples de façon isolée mais avec une alimentation équilibrée. Pour une bonne utilisation du glucose par les cellules nerveuses, il est indispensable que la vitamine B1 soit présente. Cette dernière se trouve dans les céréales complètes, la levure de bière, les légumes et les fruits secs. De plus, les glucides ont un rôle sur l'état émotionnel. En

effet, la consommation d'aliments riches en glucides permet la sécrétion de sérotonine dans le cerveau d'où l'effet « bien-être » obtenu. Ces aliments sont les produits sucrés (chocolat, confiture...) mais aussi les fruits et légumes frais qui sont à privilégier. (69)

II.3.1.2. Les protéines

La nature de la composition en acides aminés des protéines alimentaires participe au bon fonctionnement cérébral. En effet, nombre d'acides aminés indispensables présents dans les protéines alimentaires sont utilisés pour élaborer des neuromédiateurs (exemple : tryptophane, tyrosine...). Le tryptophane est nécessaire pour la synthèse de sérotonine et de mélatonine. Le tryptophane se trouve dans le chocolat noir, la banane, le lait, les poissons, les viandes blanches... La sérotonine est une hormone qui régule notre humeur. La mélatonine est, quant à elle, l'hormone du sommeil. La tyrosine, quant à elle est responsable de la synthèse de dopamine, noradrénaline et adrénaline. On trouve de la tyrosine dans les œufs, fromages, jambon, bacon...La tyrosine possède une action dans la dépression et l'anxiété (89). Pour évaluer l'impact de la sérotonine sur les fonctions cognitives, il a été effectué une déplétion en tryptophane. Cet article conclut que cette déplétion en tryptophane compromet la consolidation de la mémoire épisodique pour l'information verbale (95). Plus de recherches sont nécessaires pour arriver à des conclusions définitives et des recommandations concernant l'apport d'acides aminés spécifiques pour le maintien du fonctionnement cognitif optimal. (96)

Certains aliments sont riches en protéines mais contiennent certains acides aminés en quantité non optimale, ce qui correspond à un « facteur limitant primaire » à la fabrication de nos protéines de constitution. Par exemple, pour les légumineuses (haricot rouge, lentille...), le facteur limitant primaire est la méthionine : il faut donc idéal de combiner ces derniers avec les céréales qui présentent un profil complémentaire (exemple : haricot rouge et maïs). (69)

II.3.1.3. Les lipides

En ce qui concerne les AG oméga 3, il a été démontré que la carence en acide alpha-linolénique altérerait le cours du développement cérébral, perturberait la composition et la physicochimie des membranes des cellules du cerveau, neurones, oligodendrocytes et astrocytes. Cette carence se traduit par des modifications physicochimiques, induisant des perturbations biochimiques et physiologiques ; elle génère des perturbations neurosensorielles et comportementales à type de troubles de la mémoire, dépression.... Les AG oméga 3 alimentaires sont évidemment impliqués dans la prévention de plusieurs facteurs des maladies cardiovasculaires (y compris de la vascularisation cérébrale) et de certaines affections neuropsychiatriques, qui sont la dépression, mais aussi la démence, notamment celle de la maladie d'Alzheimer. Leur déficit peut empêcher le bon renouvellement des membranes, et donc accélérer le vieillissement cérébral.

Le DHA à la particularité de se trouver en partie au niveau du cerveau où il fait partie intégrante des membranes ; il est essentiel au fonctionnement des neurones. (69)

Dans l'étude Chicago Health and Aging Project, la consommation de poisson une fois par semaine ou plus était associée à une réduction de 60% du risque de développer une démence dans les 4 ans de suivi (97). Dans la même étude, qui est réalisée sur des personnes âgées de 65 ans et plus, on observe une diminution de 10% du taux de déclin cognitif chez les personnes qui consomment du poisson une fois par semaine et de 13% pour celles qui en consomment 2 fois par semaine par rapport à celles qui consomment moins d'un poisson par semaine (98). Dans un groupe de personnes qui avaient un niveau d'études scolaires égales, celles qui consomment régulièrement du poisson (au moins hebdomadaire) avaient également un risque diminué par rapport aux non consommateurs. (99)

II.3.2. Les micronutriments

Le fer est nécessaire à l'apport d'oxygène, mais aussi à la production d'énergie dans le parenchyme cérébral ainsi qu'à la synthèse des neuromédiateurs. L'iode a un rôle au niveau du système nerveux central. L'iode participe à la composition des hormones thyroïdiennes. Or, celles-ci interviennent dans le processus de développement de la plupart des organes notamment le cerveau. Le manganèse, le cuivre et le zinc sont des cofacteurs des enzymes anti-oxydantes de protection contre les radicaux libres, dérivés toxiques de l'oxygène. L'utilisation du glucose par le tissu nerveux implique la présence de vitamine B1. (89) La vitamine B9 et la vitamine B12 préserve la mémoire au cours du vieillissement. En effet, ces deux enzymes régulent le taux d'homocystéine car l'hyperhomocystéinémie est neurotoxique (100). Les vitamines B6 et B12 interviennent directement, entre autres, dans les synthèses de neuromédiateurs. Les terminaisons nerveuses sont les sites de plus grandes concentrations de vitamine C. Parmi les divers composants de la vitamine E, seul l'alpha-tocophérol est impliqué dans les membranes nerveuses (89). Les flavonoïdes ont un fort pouvoir anti-oxydant. Ceci explique pourquoi le vin a un rôle dans la prévention de la démence. En effet, une étude a montré qu'une consommation modérée de vin, c'est-à-dire ceux qui consomment environ 1 verre par jour, peut permettre de diminuer le risque de déclin cognitif (101).

II.3.3. Les aliments qui jouent un rôle sur la mémoire

De nombreuses carences nutritionnelles ont été décrites chez des patients atteints de démence. De plus, il a été associé un faible taux d'acides gras polyinsaturés oméga 3, une hyperhomocystéinémie, un stress oxydant au risque de démence.

Les troubles cognitifs en eux-mêmes, à des stades avancés entraînent une dépendance vis-à-vis de l'alimentation, des troubles du comportement alimentaire et des troubles de la déglutition aboutissant le plus souvent à des carences nutritionnelles. (102)

Nous allons voir les recommandations générales pour un bon fonctionnement de la mémoire et de la concentration.

✓ **Prendre un petit déjeuner complet**

Après le petit déjeuner, un taux de glucose à un niveau optimal favorise les performances intellectuelles (91). Pour atteindre et garder le taux sanguin de glucose souhaité, il est recommandé de privilégier les aliments qui contiennent naturellement des glucides et qui sont riches en fibres, mais de réduire ceux riches en sucres ajoutés. Il est ainsi préférable de privilégier des produits céréaliers complets par rapport au pain blanc, aux céréales raffinées sucrées ou encore aux viennoiseries. De plus, on préférera les fruits entiers par rapport à la confiture, à la gelée ou aux jus de fruits.

✓ **Réduire l'apport énergétique des repas**

Des repas faibles en calories causent moins de somnolence que des repas à hautes teneurs en calories. Pour un meilleur fonctionnement du cerveau tout au long de la journée, il est préférable de répartir son apport alimentaire quotidien en 3 repas et 1 ou 2 collations et de manger à des heures relativement régulières.

✓ **Augmenter la consommation d'oméga 3**

Sources d'acides gras saturés	Sources d'acides gras insaturés		
	Mono-insaturés	Polyinsaturés oméga 3	Polyinsaturés oméga 6
Beurre	Huile d'olive	Huile de colza	Huile de tournesol
Charcuterie	Viandes blanches	Huile de noix	Huile d'arachide
Fromage		Poissons gras : saumon, maquereau, sardines	
Crème fraîche			

Tableau II : Les sources de lipides

La principale caractéristique des poissons gras est d'être riche en oméga 3 à chaînes longues (EPA et DHA), mais d'autres composants peuvent également être responsable

d'effet favorable (iode dont impact sur cerveau est considérable, sélénium...). En alimentation humaine usuelle en France, il faudrait privilégier les huiles de colza, de noix (mais plus chère que celle de colza), de soja (mais elle contient de l'acide linoléique en grande quantité). La noix est la plus intéressante. (89)

Les sources de lipides à réduire, en revanche, sont les sources d'acides gras saturés (viandes grasses et charcuterie, beurre, fromage...) et les sources d'acides gras trans (huile végétale hydrogénée, margarine dure...). Il faut également éviter les huiles chauffées à haute température (friture...). En effet, par chauffage à haute température, les huiles deviennent riches en acides gras trans.

✓ **Manger en abondance les fruits et légumes**

En effet, ils sont riches en antioxydants et donc protège les cellules de l'attaque des radicaux libres.

Une étude de cohorte « Doetinchem » réalisée sur 2613 hommes et femmes âgés de 43 à 70 ans à l'inclusion, pour lesquels il a été évalué la fonction cognitive à 2 reprises avec un intervalle de 5 ans ainsi que la consommation habituelle de fruits et légumes, a montré qu'une consommation élevée en fruits et légumes peut diminuer le déclin cognitif lié à l'âge (103). De plus, une revue a montré que la consommation de légumes pouvait diminuer le risque de démence ainsi que le taux de déclin lié à l'âge. (104)

✓ **Consommer des aliments riches en fer :**

Il a entre autres pour rôle de transporter l'oxygène au cerveau. Il contribue aussi à la production de sérotonine et de dopamine. En effet, le fer est un cofacteur pour la synthèse de la dopamine et de la sérotonine. La sérotonine régule l'humeur, l'appétit et le sommeil tandis que la dopamine a un effet sur l'attention, le sens de l'organisation et le contrôle des mouvements. La carence en fer nuit donc aux performances intellectuelles (105). Elle touche davantage les femmes que les hommes. Pour savoir si l'on souffre de carence en fer, des analyses sanguines sont nécessaires. On regarde en priorité le taux d'hémoglobine et la ferritine qui est la protéine qui permet le stockage du fer.

Les aliments sources de fer peuvent l'apporter sous deux formes : fer héminique ou fer non héminique. Les aliments d'origine animale comme par exemple les viandes rouges, les abats, les poissons, apportent le fer héminique qui est bien absorbé par l'organisme. Le fer non héminique qui se trouve dans les légumes verts, légumineuses, céréales est beaucoup moins bien absorbé. D'autres éléments interviennent sur l'absorption du fer. En effet, la vitamine C la stimule tandis que le café, le thé, les phytates la diminuent. (106)

- ✓ **Augmenter l'apport en vitamines du groupe B surtout B1, B6, B9 et B12.**
(tableau III)

De légères carences en ces nutriments peuvent nuire aux performances cognitives (107). Une étude réalisée pendant 3 ans sur 321 hommes vieillissants pendant laquelle on évaluait les effets de l'homocystéine plasmatique, l'acide folique, la vitamine B12 et la vitamine B6, et des vitamines B apportées par l'alimentation sur les changements cognitifs, a montré qu'une faible concentration en vitamines B et des concentrations élevées de d'homocystéine prédisent le déclin cognitif. La carence en vitamines B provoque une augmentation du taux d'homocystéine plasmatique. Or une hyperhomocystéinémie est toxique pour les cellules neuronales. Ceci sera développé dans la troisième partie. (108)

Vitamines B	Sources
Vitamine B1 (thiamine)	Viande de porc, jambon de porc farine de blé complet, céréales
Vitamine B6	Viandes, volailles, poisson, pomme de terre, légumes verts et fruits
Vitamine B9 (Acide folique)	Foie, Salade verte, légumes verts, œufs, fromages
Vitamine B12	Lait entier, oeuf, poissons, viandes

Tableau III : Sources de vitamines B

- ✓ **Consommer des produits laitiers faibles en gras :**

Plusieurs constituants des produits laitiers dont le calcium, la vitamine B12 et l' α -lactalbumine, lorsque consommés régulièrement, pourraient avoir plusieurs effets positifs sur la santé neurocognitive des gens âgés. L' α -lactalbumine est une bonne source de tryptophane. Ce qui permet d'augmenter les taux de sérotonine dans le cerveau, celle-ci ayant des effets bénéfiques sur la fonction cognitive. Il est recommandé de choisir les produits laitiers faibles en lipides, car les acides gras saturés ont des effets néfastes sur les fonctions cérébrales à type de déclin cognitif plus rapide. (109). Une revue systématique de 2010 a conclu que les produits laitiers pourraient être bénéfiques pour la prévention du déclin cognitif car ils ont remarqué qu'une consommation plus faible de lait et de produits laitiers seraient associés à une fonction cognitive réduite (110). Une autre analyse de 2012 réalisée sur 972 adultes prenant part à la « Maine-Syracuse Longitudinal Study » a montré que les participants qui consommaient des produits laitiers au moins une fois par jour avaient des scores significativement plus élevés au niveau de la fonction cognitive (111). D'autres études doivent être effectuées pour clarifier le lien entre produits laitiers et santé cognitive.

✓ **Boire de l'eau :**

Le fait de ne pas s'hydrater assez peut nuire aux performances cognitives (112). Il faut s'assurer de boire suffisamment chaque jour. Il faut consommer, en moyenne, 1,5 litres d'eau de boisson. Ceci comprend l'eau, le lait, les boissons de riz et d'amande, les jus de fruits, les tisanes, le thé et le café. Le café a une action stimulante qui permet d'améliorer la vigilance mentale et les performances cognitives à court terme. (113)

La consommation de thé vert semble également avoir un impact sur les performances cognitives. Ceci est dû à la présence de molécules anti-oxydantes. (114)

Les recommandations du PNNS de consommer 5 fruits et légumes par jour, riches en antioxydants, et du poisson riche en EPA et DHA au moins 2 fois par semaine sont un bon moyen pour retarder par l'alimentation la démence ou le déclin cognitif. (99)

II.3.4. Les aliments qui jouent un rôle sur le sommeil

La nature des nutriments ingérés semble exercer une influence sur l'induction du sommeil ou la vigilance. Un repas riche en hydrate de carbone peut faciliter l'endormissement, surtout si le sujet est en dette de sommeil, un apport protéique permettrait de mieux respecter la vigilance. (115)

On sait que la sérotonine, l'un des neurotransmetteurs du cerveau, régulerait l'endormissement et l'entrée dans les différentes phases du sommeil. Or, la fabrication de sérotonine dépend de la concentration sanguine de tryptophane, et d'autres acides aminés dits neutres. En effet, ceux-ci rentrent en compétition avec le tryptophane pour le passage de la barrière hématoencéphalique. Un repas riche en glucides et faibles en protéines engendre une concentration élevée de tryptophane et son passage à travers la barrière hématoencéphalique du cerveau. Le tryptophane y sera transformé en sérotonine, puis en mélatonine, 2 hormones qui contribuent à un bon sommeil. A l'inverse, un repas riche en protéines pourrait nuire au sommeil chez les insomniaques. En effet, cela peut provoquer une concentration sanguine plus élevée de tyrosine, un acide aminé qui sert à la fabrication de la dopamine. Ce neurotransmetteur est associé à l'activité motrice et à l'agressivité. (116)

Pour entrer dans un sommeil profond, la température corporelle doit baisser. Or les repas trop copieux ou trop riches en lipides et en protéines prolongent la digestion et augmentent la thermogénèse. La température corporelle augmente alors. Les épices augmentent également la température corporelle. De plus, les repas pris trop tard en soirée ne permettent pas une digestion adéquate avant l'heure du coucher. (117)

Avant de dormir, il faut éviter le lait chaud bien qu'il contienne du tryptophane car il présente aussi des acides aminés neutres. Cependant, il s'agit d'une excellente collation sur le plan nutritif mais ce n'est pas un aliment favorable au sommeil. La caféine doit également être évitée car elle stimule le système nerveux central. En effet, elle bloque l'action de l'adénosine au cerveau or celle-ci favorise le sommeil. De plus, elle inhibe la sécrétion de la mélatonine pendant 6 heures après sa consommation or celle-ci est indispensable au sommeil. Les aliments contenant de la caféine doivent également être évitée (118). L'alcool en soirée doit être consommé avec modération puisqu'il provoque « l'insomnie à rebond ». Après avoir aidé à l'endormissement, il entraîne des sécrétions d'adrénaline et bloque l'entrée du tryptophane au cerveau. Ces 2 facteurs empêchent le sommeil de passer à la phase profonde. De plus, il fait chuter le taux de mélatonine. (119)

Des carences en certains nutriments (Fer, Zinc, Magnésium...) peuvent participer aux troubles du sommeil.

II.3.5. Les aliments qui jouent un rôle sur l'humeur et le stress

Les résultats des études portant sur l'impact des AG oméga 3 sur l'humeur sont contradictoires. En effet, un essai a montré que la consommation élevée de poissons gras n'avait pas d'effet sur l'humeur (120). En revanche, une autre étude a mis en avant l'hypothèse que les acides gras sont des stabilisateurs de l'humeur (121). Il est pour le moins prématuré d'affirmer que les AG oméga 3 modulent l'humeur. Ils participent à une bonne hygiène de vie générale.

En revanche, quelques études indiquent que la consommation de poisson donc d'AG de la famille des oméga 3 aurait un effet préventif sur la véritable dépression. En effet, un article qui étudiait le lien entre la diminution de consommation d'oméga 3 et la hausse des dépressions a montré que les acides gras oméga 3 avaient un rôle pour améliorer la dépression (122). Une étude plus récente a montré un lien entre la consommation d'oméga 3 et la diminution de la dépression chez les hommes mais pas chez les femmes (123). D'autres études doivent être réalisées pour affirmer ce lien.

Les aliments riches en magnésium ont des effets bénéfiques sur le stress (124). Le magnésium est présent dans les oléagineux et céréales complètes, dans le chocolat. Les eaux minérales sources de magnésium peuvent également être utilisées. (125)

Les aliments riches en vitamine B6 (dinde, poulet, thon...) ont un rôle pour réguler l'humeur. D'une part, elle participe à renforcer l'efficacité du magnésium. D'autre part, vitamine B6 joue un rôle crucial dans la synthèse de certains neurotransmetteurs comme la sérotonine, la mélatonine et la dopamine. Ils maintiennent l'équilibre psychique et régulent l'humeur. (117)

II.3.6. Prévention des AVC

La consommation de fruits et légumes en quantité importante a montré un rôle protecteur quant au risque d'infarctus cérébral. Cette donnée a été confirmée avec une incontestable diminution du risque d'AVC, qu'il soit hémorragique ou ischémique, chez les individus qui consomment plus de 5 fruits et légumes par jour (126). D'ailleurs l'alimentation méditerranéenne qui est associée à un moindre risque de pathologie cardiovasculaire est caractérisée entre autres par une forte consommation de fruits et légumes. A cela s'ajoute un effet protecteur vis-à-vis de l'hypertension artérielle, facteur de risque classique et majeur de l'athérosclérose et de ses complications notamment au niveau vasculaire cérébral. (72)

Un autre élément est important en prévention des AVC, il s'agit de la réduction de la consommation de sodium. Les recommandations de l'HAS 2008 sur la prévention vasculaire préconisent une consommation de sel inférieur à 6 g/j, l'arrêt du tabac, la réduction d'une consommation d'alcool en dessous de 30 g/j chez l'homme et de 20 g/j chez la femme, trente minute d'activité physique quotidienne et une réduction du poids corporel chez les patients présentant une obésité abdominale (127). Ces recommandations sont en cours de réactualisation. Tout cela associé à une alimentation riche en potassium et en magnésium abaisse la tension artérielle et de ce fait contribue à prévenir des AVC. Les sources de potassium sont les céréales entières, les légumineuses, les noix (128). En conclusion, la mauvaise alimentation doit être considérée comme un facteur de risque vasculaire modifiable. (129)

En conclusion, l'alimentation a un impact sur le vieillissement cérébral. En effet, les glucides sont importants car ils sont sources d'énergie pour le fonctionnement du cerveau. Les protéines sont quant à elles importantes en raison de leurs acides aminés qui sont notamment des précurseurs à la synthèse de neuromédiateurs. Les omégas 3 ont également un rôle important dans la mémoire car ils agissent notamment au niveau de la fluidité membranaire. Les vitamines antioxydantes présentent notamment dans les fruits et légumes permettent de lutter contre le stress oxydatif qui est impliqué dans le vieillissement cérébral. Les vitamines du groupe B permettent d'éviter l'augmentation du taux d'homocystéine et ont donc un impact sur le fonctionnement du système nerveux central. La supplémentation en ces éléments dans les compléments alimentaires est- elle nécessaire ?

**Partie III :
Effets des
compléments
alimentaires
sur le vieillissement
cérébral**

Le marché des compléments alimentaires est désormais bien installé en France. La pharmacie en détient un peu plus de 50% (130)

III.1. Réglementation des compléments alimentaires

III.1.1. Définition

Avant 2002, les compléments alimentaires étaient considérés, soit comme des médicaments, soit comme des denrées alimentaires. Afin d'harmoniser la législation sur les compléments alimentaires dans les états membres de l'union européenne, a été mis en place la directive 2002/46/CE (131) dans laquelle est définie la notion de « compléments alimentaires ». Cette directive a été transposée en droit français le 20 mars 2006 par le décret 2006-352 (132) :

« On entend par compléments alimentaires, les denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autre substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés commercialisés sous forme de doses, à savoir les formes de présentation telles que les gélules, les pastilles, les comprimés, les pilules et autres formes similaires, ainsi que les sachets de poudre, les ampoules de liquide, les flacons munis d'un compte-goutte et les autres formes analogues de préparation liquide ou en poudre destinées à être prises en unités mesurées de faible quantité »

Cette définition a permis de statuer sur la position du complément alimentaire en tant que « denrée alimentaire » et non en tant que médicament.

Les compléments alimentaires constituent une catégorie de produits situés à la frontière de l'aliment et du médicament car ils se présentent sous une forme galénique : comprimés, gélules, ampoules... Comme on peut le voir dans ce tableau, un complément alimentaire n'est pas considéré comme un médicament. (Tableau IV)

	Médicament	Complément alimentaire
Objectifs	Soigner ou prévenir une maladie, une pathologie	Entretien du bien-être
Cibles	Personnes malades ou susceptibles de l'être	Personnes en bonne santé, souhaitant le rester
Délivrance	Prescription médicale	Vente libre
Propriétés	Thérapeutiques	Nutritionnelles ou physiologiques
Mise sur le marché	Autorisation de mise sur le marché	Déclaration à la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF)

Tableau IV : Différences entre un complément alimentaire et un médicament (133)

Ils se distinguent des denrées alimentaires destinées à une alimentation particulière (ou produits diététiques et de régime) car ils ne sont, ni destinés à remplacer des aliments de consommation courante, ni consommés pour leur apport énergétique.

III.1.2. Les ingrédients

D'après le décret du 20 mars 2006 (132), les substances pouvant se retrouver dans les compléments alimentaires sont :

- ✓ « Les nutriments » (exemple : vitamines ou minéraux) ou « les substances à but nutritionnel ou physiologique » c'est-à-dire les substances chimiquement définies possédant des propriétés nutritionnelles ou physiologiques à l'exception des substances possédant des propriétés exclusivement pharmacologiques
- ✓ Les plantes et les préparations de plantes c'est-à-dire les ingrédients composés de végétaux ou isolés à partir de ceux-ci, possédant des propriétés nutritionnelles ou physiologiques, à l'exclusion des plantes ou des préparations de plantes possédant des propriétés pharmacologiques et destinées à un usage exclusivement thérapeutique
- ✓ Les autres ingrédients dont l'utilisation en alimentation humaine est traditionnelle ou reconnue comme telle (exemple : gelée royale...)
- ✓ Les additifs, les arômes et les auxiliaires technologiques dont l'emploi est autorisé en alimentation humaine (134)

En ce qui concerne les nutriments, une liste de 28 vitamines et minéraux utilisables dans les compléments alimentaires est précisée à l'annexe I de la directive européenne 2002/46/CE. L'annexe II, plus vaste, précise les différentes formes vitaminiques ainsi que les différents sels utilisables. Cette directive impose également des critères de pureté et des limites maximales en termes de dosage (130). L'arrêté du 9 mai 2006, en précise, en France, les doses journalières maximales compte tenu de la posologie recommandée par le fabricant. Au-delà de ce seuil, les produits sont considérés comme des médicaments. (135) (Tableau V)

Vitamines												
A	D	E	K	B1	B2	B3	B5	B6	B9	B12	H, ou biotine	C
800 µg	5 µg	30 mg	25 µg	4,2 mg	4,8 mg	Nicotinamide : 54 mg Acide nicotinique : 0 mg	10 mg	2 mg	200 µg	3 µg	450 µg	100 mg
Minéraux												
Ca	Fe	Mg	Cu	I	Zn	Mn	K	Se	Cr	Mb	F	P
800 mg	14 mg	300 mg	2 mg	150 µg	15 mg	3,5 mg	80 mg	50 µg	25 µg	150 µg	0 mg	450 mg

Tableau V : Listes et doses journalières maximales de vitamines et minéraux pouvant entrer dans la composition des compléments alimentaires. (133)

III.1.3. L'étiquetage

Selon le décret du 20 mars 2006, l'étiquetage des compléments alimentaires ne peut ni attribuer ni évoquer des propriétés de prévention, de traitement ou de guérison d'une maladie humaine. Il doit porter les indications suivantes (Figure 11):

- ✓ Le nom des catégories de nutriments ou de substances caractérisant le produit ou une indication relative à la nature de ces nutriments ou substances.
- ✓ La portion journalière de produit dont la consommation est recommandée
- ✓ Un avertissement indiquant qu'il est déconseillé de dépasser la dose journalière indiquée
- ✓ Une déclaration visant à éviter que les compléments alimentaires ne soient utilisés comme substituts d'un régime alimentaire varié
- ✓ Un avertissement indiquant que les produits doivent être tenus hors de la portée des jeunes enfants. (132)

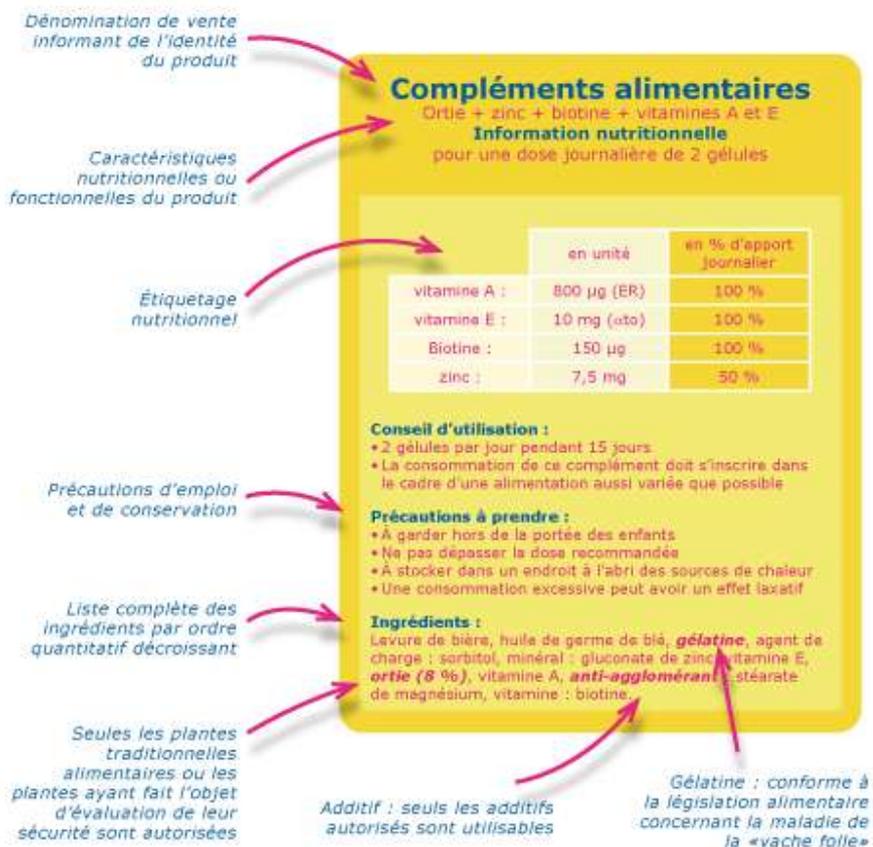


Figure 11: Etiquetage des compléments alimentaires (136)

III.1.4. Allégations

Une allégation se définit comme « *tout message ou toute représentation, non obligatoire en vertu de la législation communautaire ou nationale, y compris une représentation sous la forme d'images, d'éléments graphiques ou de symboles, quelle qu'en soit la forme, qui affirme, suggère ou implique qu'une denrée alimentaire possède des caractéristiques particulières* » (137)

Avant 2007, l'évaluation des allégations était réalisée au niveau national, a posteriori, c'est-à-dire après la mise sur le marché, par l'AFSSA (devenue l'ANSES au 1er juillet 2010). L'industriel devait tenir à disposition des autorités un dossier permettant de justifier le bien-fondé de l'allégation utilisée. En cas de doute sur la validité d'une allégation, la DGCCRF saisissait l'AFSSA afin d'évaluer cette allégation au plan scientifique. (138)

Depuis le 1^{er} juillet 2007, date d'application du règlement 1924/2006 du Parlement européen et du Conseil de l'Europe concernant les allégations nutritionnelles et de santé portant sur les denrées alimentaires, les allégations formulées dans l'étiquetage et la présentation des denrées alimentaires, ou dans la publicité faite à leurs égards, doivent être claires, précises et fondées sur des preuves acceptées par toute la communauté scientifique. C'est l'EFSA (autorité européenne de sécurité du médicament) qui évalue les allégations a priori, c'est-à-dire avant la mise sur le marché. (139)

Un nouveau règlement européen, publié le 16 mai 2012 (140), applicable au 14 décembre 2012 présente une liste des allégations de santé autorisées portant sur les denrées alimentaires, qui concrétise la réglementation sur les allégations nutritionnelles et de santé. Cette liste de 222 allégations autorisées est désormais utilisée dans l'union européenne et contribue à ce que les allégations trompeuses soient retirées du marché. (141)

Il existe trois types d'allégation que l'on peut retrouver sur l'emballage des denrées alimentaires commercialisés dans l'UE :

- ✓ L'allégation nutritionnelle
- ✓ L'allégation de santé autre que celle relative à la réduction d'un risque de maladie
- ✓ L'allégation de santé relative à la réduction d'un risque de maladie.

III.1.4.1. Profils nutritionnels

Selon le règlement n°1924/2006, les denrées alimentaires doivent respecter des profils nutritionnels spécifiques afin de donner lieu à ces allégations. Ces profils nutritionnels sont établis en prenant en considération les quantités de certains nutriments et d'autres substances contenus dans la denrée alimentaire concernée comme par exemple les matières grasses, les sucres et le sel. Ils prennent en compte également le rôle et l'importance de la

denrée alimentaire, la composition nutritionnelle globale de la denrée alimentaire et la présence de nutriments reconnus scientifiquement comme ayant un effet sur la santé. Les profils nutritionnels sont fondés sur des connaissances scientifiques concernant le régime alimentaire et l'alimentation, et leur lien avec la santé. (137)

III.1.4.2. Allégations nutritionnelles

Selon le règlement n°1924/2006 (137), les allégations nutritionnelles sont définies par « toute allégation qui affirme, suggère ou implique qu'une denrée alimentaire possède des propriétés nutritionnelles bénéfiques particulières de par l'énergie (valeur calorique) qu'elle fournit, à un degré moindre ou plus élevé ou ne fournit pas et/ou les nutriments ou autre substances qu'elle contient, en proportion moindre ou plus élevée ou ne contient pas »

Les allégations nutritionnelles ne sont autorisées que si elles sont énumérées dans l'annexe et conformes aux conditions fixées dans le présent règlement.

Parmi ces allégations, on peut trouver « pauvre en sodium ou en sel » qui ne peut être indiquée que si le produit ne contient pas plus de 0.12g de sodium ou de l'équivalent en sel par 100g ou par 100ml...

Ces allégations sont peu présentes dans les compléments alimentaires.

III.1.4.3. Allégations de santé

Les allégations de santé sont définies par « toute allégation qui affirme, suggère, ou implique l'existence d'une relation entre, d'une part, une catégorie de denrées alimentaires, une denrée alimentaire ou l'un de ses composants et, d'autre part, la santé. (137)

Une allégation de santé peut revendiquer la diminution d'un facteur de risque (ex: « les omégas-3 réduisent les risques cardio-vasculaires » ou « le calcium peut contribuer à améliorer la densité osseuse ») ou celle d'un risque de maladie, mais elle ne peut pas comporter de mention thérapeutique indiquant que tel nutriment prévient une pathologie ou la guérit (ex : « le calcium prévient l'ostéoporose »). Les allégations de santé ne peuvent en aucun cas faire référence au rythme (« perdez 3 kg en une semaine) ou à l'importance de la perte de poids (« perdez 3 kg »). (138)

Il existe 2 types d'allégations de santé :

- ✓ Allégations de santé autres que celles faisant référence à la réduction du risque de maladie ainsi qu'au développement et à la santé infantile : elles décrivent ou mentionnent le rôle d'un nutriment ou d'une autre substance dans la croissance, dans le développement et dans les fonctions de l'organisme, ou les fonctions psychologiques ou comportementales, ou l'amaigrissement, le contrôle du poids, la

réduction de la sensation de faim, l'accentuation de la sensation de satiété ou la réduction de la valeur énergétique du régime alimentaire

- ✓ Allégations relatives à la réduction d'un risque de maladie et allégations se rapportant au développement et à la santé infantile : Il faut un solide dossier scientifique pour être autorisées

La première liste positive d'allégations de santé génériques fut publiée en mai 2012. 222 allégations de santé autres que celles faisant référence à la réduction du risque de maladie ainsi qu'au développement et à la santé infantiles ont été acceptées par l'autorité européenne et font l'objet du règlement (UE) n°432/2012. Ainsi, à partir de cette date, seules les allégations figurant sur la liste positive en annexe du règlement sont autorisées et utilisables sans limite dans le temps dès lors que les conditions d'utilisation sont respectées. Cette liste se compose d'allégations de santé faisant essentiellement référence aux vitamines, minéraux et quelques nutriments (acides gras oméga-3, fibres végétales...). Ce règlement a été appliqué à partir du 14 décembre 2012. (140)

III.1.4.4. Demande d'autorisations

Selon le type d'allégation de santé, la demande d'autorisation est différente :



Figure 12 : Allégations de santé et procédures

- ✓ Si l'allégation ne fait pas référence à la réduction de maladie et à la santé infantile, et que le bénéfice physiologique du nutriment est reconnu (preuves scientifiques bien établies). Dans ce cas, l'allégation doit correspondre à la liste des 222 allégations de santé génériques autorisées par la communauté européenne.

- ✓ Si l'allégation ne fait pas référence à la réduction de maladie et à la santé infantile, et que l'allégation est basée sur des preuves scientifiques nouvellement établies et/ou contient une demande de protection de données relevant de la propriété exclusive du demandeur. Dans ce cas, l'industriel doit fournir un dossier spécifique.
- ✓ Si l'allégation est relative à la réduction d'un risque de maladie et à la santé infantile, l'industriel doit également fournir un dossier spécifique, preuves à l'appui. (figure 12) (137)

III.2. Action des compléments alimentaires sur les troubles de la mémoire

III.2.1. Pourquoi des compléments alimentaires ?

Manger varié et équilibré reste bien évidemment essentiel, mais de nos jours cela ne suffirait malheureusement pas à éviter des déficits d'apports en certaines vitamines, certains minéraux, certains acides gras et même parfois certains acides aminés.

Aujourd'hui les apports quotidiens doivent être de 2500 Kcal chez l'homme et de 1800Kcal chez la femme. Précédemment, ces apports étaient plus élevés car la population se dépensait plus. Ce qui permettait un meilleur apport en vitamines et minéraux.

De plus, la teneur en minéraux des végétaux que l'on consomme dépend en premier lieu de la teneur des sols en ces minéraux. Des excès d'eau peuvent lessiver les sols et les appauvrir en minéraux. Le raffinage enlève aux céréales la majeure partie de leurs minéraux. Plus de 80% du magnésium est ainsi perdu. La conservation et le traitement thermique des céréales ainsi que les emballages plastiques peuvent rendre le zinc indisponible. La conservation en milieu liquide et la cuisson à l'eau des légumes peut entraîner une perte en minéraux (88). Les variétés de fruits et de légumes sont actuellement plus sélectionnées pour leurs apparences, leurs aptitudes au stockage et au transport plutôt que pour leurs propriétés nutritionnelles. Les fruits et légumes sont souvent cueillis avant complète maturité ce qui les empêche d'atteindre leur plein pouvoir vitaminique. Ainsi, les variétés ne sont pas aussi riches en oligoéléments et en vitamines que celles d'avant (142). De plus, notre flore intestinale est souvent perturbée, ce qui provoque une mauvaise absorption des nutriments.

C'est pourquoi les personnes âgées peuvent avoir besoin de compléments alimentaires pour pallier aux troubles de la mémoire. Mais sont-ils vraiment efficaces et nécessaires ? Nous allons étudier l'efficacité des différents ingrédients des compléments alimentaires qui peuvent avoir une action sur les troubles de la mémoire

III.2.2. Les antioxydants

Comme nous l'avons vu dans la première partie, le stress oxydant est une théorie du vieillissement cérébral. Il s'agit d'un déséquilibre entre les systèmes oxydants et les capacités anti-oxydantes d'un organisme. Nous avons vu qu'il existait des antioxydants endogènes représentés par des systèmes enzymatiques ou non enzymatiques. Dans ce paragraphe, nous allons parler de l'apport exogène d'antioxydants par les compléments alimentaires.

Au cours du vieillissement, le déséquilibre entre production de radicaux libres et défenses anti-oxydantes est accru en cas de pathologies. Il semble qu'un état nutritionnel altéré, en particulier chez le sujet âgé institutionnalisé, puisse majorer ce stress oxydant. De très nombreuses études épidémiologiques et cliniques soulignent le lien entre nutrition et santé chez le sujet âgé, et mettent en lumière la relation existant entre les déficits du statut en micronutriments antioxydants, le stress oxydant et l'augmentation du risque de pathologies dégénératives. Un certain nombre d'essais de supplémentation, combinant ou non des micronutriments antioxydants à doses nutritionnelles, ont été réalisés. Des résultats encourageant dans le domaine de maintien des fonctions cognitives, ont été obtenus, mais l'efficacité de ces supplémentations sur le plan clinique reste controversée (143). En effet, nous verrons dans la suite de cette partie que des études ont montré des résultats positifs sur la diminution du statut oxydant mais que les résultats sur le plan clinique ne sont pas toujours concluants.

Un statut optimal en vitamines et oligoéléments antioxydants combat les effets délétères des radicaux libres, et donc le vieillissement cellulaire accéléré. Les antioxydants provenant de l'alimentation et des compléments alimentaires sont appelés antioxydants secondaires. Il peut s'agir de vitamines comme la vitamine C, E, d'oligoéléments comme le zinc, le cuivre, le fer, le manganèse nécessaire pour activer des enzymes protecteurs, mais aussi les caroténoïdes et les polyphénols.

III.2.2.1. Mécanisme d'action

Les antioxydants, dont les vitamines E, C, le β carotène, les polyphénols (flavonoïdes) et les cofacteurs enzymatiques de la superoxyde dismutase et de la glutathion peroxydase (Zinc, sélénium, manganèse) inhibe la formation des espèces réactives oxygénées. Ce qui permet de réduire l'atteinte et la mort neuronale dues aux réactions oxydatives, l'apoptose, la peroxydation des lipides, l'oxydation des protéines, l'atteinte des membranes cellulaires et/ou la toxicité ou les dépôts d'ADN et de substances beta amyloïde.(144)

Les antioxydants nutritionnels agissent selon différents mécanismes :

- Ils neutralisent directement les radicaux libres

- Ils réduisent la concentration de peroxydes et réparent les membranes endommagées par l'oxydation
- Ils piègent le fer pour diminuer la production de radicaux libres

Les défenses anti-oxydantes peuvent être approchées en mesurant le niveau d'antioxydant dans le plasma tout en sachant que cela ne représente que le flux entre les organes et les tissus. (145)

Les antioxydants par réaction avec les radicaux libres sont théoriquement inoffensifs. Mais à fortes doses, les antioxydants peuvent devenir pro-oxydants. C'est le cas de la vitamine C, la vitamine E, les caroténoïdes et les flavonoïdes qui peuvent également perdre leurs efficacités anti-oxydantes et devenir pro-oxydantes dans certaines conditions comme par exemple si la vitamine C est à des doses supérieures à 1000 mg/j. La vitamine E à doses pro-oxydantes augmenterait la peroxydation lipidique et jouerait un rôle dans le développement de l'athérosclérose. (146)

Le fer, quant à lui, peut générer des espèces oxygénées réactives *via* la réaction de Fenton. Le fer a ainsi un double rôle : il est essentiel pour une fonction neuronale normale mais est aussi potentiellement toxique. (144)

Il existe un effet de synergie entre la plupart des vitamines anti-oxydantes et des oligoéléments. Ceci amène au fait qu'il faut privilégier l'apport de plusieurs antioxydants à doses physiologiques plutôt qu'un apport d'un seul antioxydant à doses élevées. (Figure 13) (147). La vitamine C empêche l'oxydation de la vitamine E et protège aussi les folates de l'oxydation (148). Les sources naturelles qui contiennent les mélanges montrent également des bénéfices supérieurs.

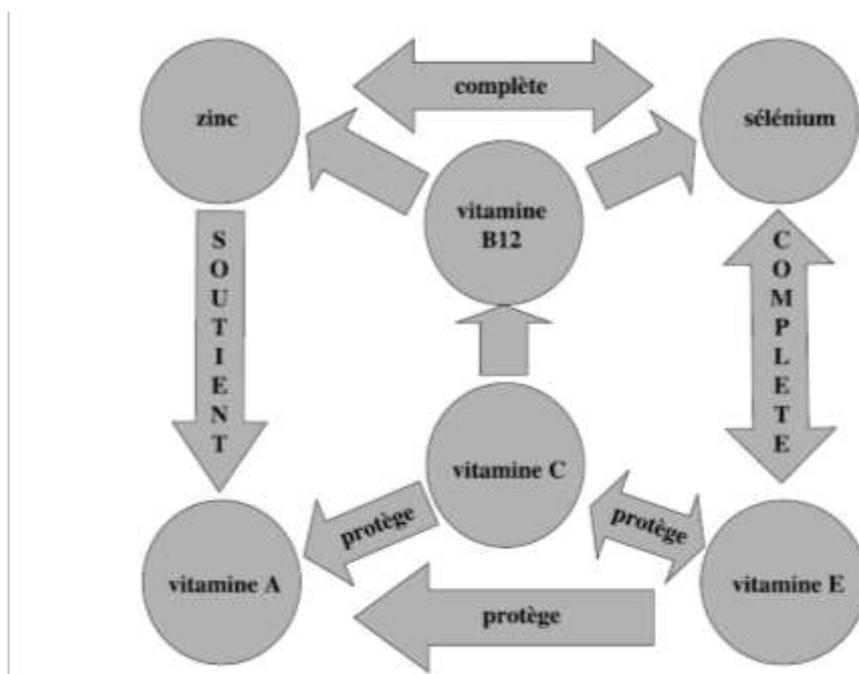


Figure 13 : Synergie entre vitamines et oligoéléments (147)

III.2.2.2. Les vitamines anti-oxydantes

III.2.2.2.1. La vitamine C

III.2.2.2.1.1. Présentation

La vitamine C dont le nom chimique est l'acide ascorbique (Figure 14) est une vitamine hydrosoluble, sensible à la chaleur, aux ultraviolets et à l'oxygène. Elle est absorbée au niveau de l'iléon, par un mécanisme de transport actif saturable au-delà de 180 mg/jour. Le coefficient d'absorption est de 85%. Elle passe rapidement dans le sang et diffuse de façon variable dans les tissus. Elle est réabsorbée à plus de 90 % au niveau tubulaire rénal après filtration glomérulaire. Lorsque la concentration plasmatique dépasse 14 mg/L, la vitamine C absorbée est éliminée. Elle est éliminée dans les urines sous forme native et sous forme de métabolites dont le principal est l'acide oxalique (55%). La vitamine C n'est pas synthétisée ni stockée par l'organisme. (149)

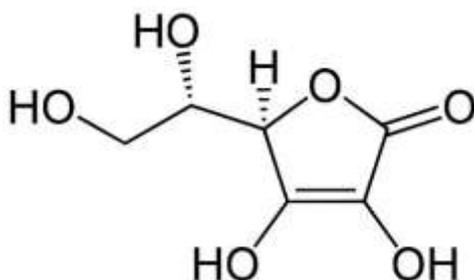


Figure 14 : Structure de l'acide ascorbique

La vitamine C contenue dans les compléments alimentaires est soit d'origine synthétique ou naturelle. Dans ce dernier cas, la vitamine C est apportée par l'extrait de certains fruits. Le fruit qui contient la plus forte teneur en vitamine C est l'acérola, *Malpighia glabra* (figure 15). Le cynorrhodon (*Rosa canina*) et le kiwi (*Actinidia deliciosa*) sont également sources de vitamine C. (138)



Figure 15 : Acérola (*Malpighia glabra*)

III.2.2.2.1.2. Propriétés

Elle participe à la dégradation des radicaux libres oxygénés, ce qui assure une protection contre les agents toxiques pour la cellule. Elle est donneuse d'atome d'hydrogène H qui réagit avec les radicaux libres hydroxydes OH^\cdot et superoxydes O_2^\cdot et les transforme en molécules non toxiques. Elle peut avoir dans certaines conditions un effet pro-oxydant (150). En réagissant avec ces composés oxygénés réactifs, l'ascorbate représenté par AscH^- se transforme en radical ascorbyl $\text{Asc}^{\bullet-}$ qui est relativement inertes vis-à-vis des matériaux biologiques. (151) (figure 15)

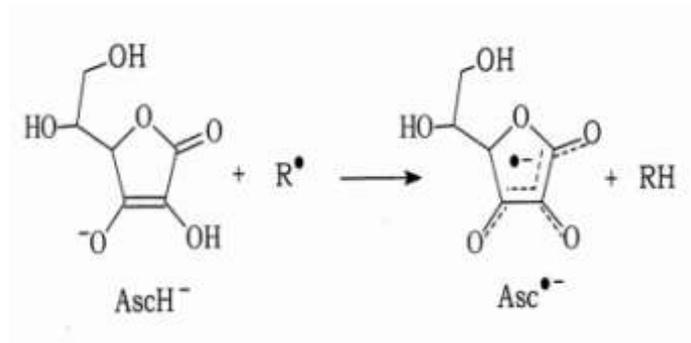


Figure 15 : Réaction de l'ascorbate avec les radicaux libres

Une propriété importante de la vitamine C est la capacité à régénérer la vitamine E.



Figure 16 : « Réparation » de la vitamine E

La vitamine C est donc sous forme radicalaire ($\text{Asc}^{\bullet-}$). Elle peut être régénérée, quant à elle, par le glutathion réduit (GSH).(152)



Figure 17 : Régénération de la vitamine C

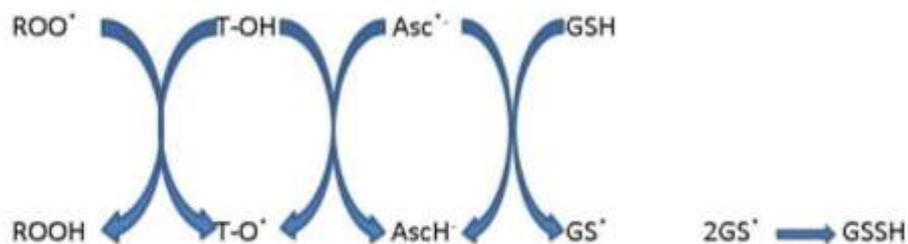


Figure 18 : Schéma récapitulatif

La vitamine C a de nombreuses autres propriétés. En effet, elle intervient dans la synthèse du collagène, dans la synthèse de certains neuromédiateurs, dans l'absorption du fer. Elle a également un rôle pour renforcer l'immunité. (149)

III.2.2.1.3. Doses recommandées et allégations

La carence en vitamine C est très fréquente chez les personnes âgées en raison de leur mode de vie car ils consomment moins de fruits et légumes. En France, 25% des hommes de plus de 65 ans ne reçoivent pas les apports minimaux conseillés en vitamine C. (153)

Les apports nutritionnels conseillés chez la personne âgée sont de 120 mg/j (cf Annexe IV). Dans les compléments alimentaires, la dose maximale est de 180 mg/j. Si la dose journalière est supérieure à 180mg/j, il s'agit de doses pharmacologiques.

A ce jour, la vitamine C a obtenu une allégation dans le fonctionnement du système nerveux central. En effet, dans la liste des 222 allégations autorisées de mai 2012, on y retrouve « la vitamine C contribue au fonctionnement normal du système nerveux » et « la vitamine C contribue à des fonctions psychologiques normales » qui peuvent être attribuées aux compléments alimentaires qui apportent au moins 80 mg par jour de vitamine C. (140)

III.2.2.1.4. Précautions d'emploi, contre-indications et effets indésirables

L'ascorbate de vitamine C est moins acide et donc mieux pour ceux qui ont des problèmes d'acidité gastrique.

Les effets indésirables peuvent être l'apparition de calculs rénaux et de diarrhées quand on utilise la vitamine C au long cours (149). La vitamine C à haute dose risque d'entraver l'absorption du cuivre et du sélénium. (142)

Les contre-indications à l'utilisation de la vitamine C sont exceptionnelles :

- L'oxalose qui correspond à l'accumulation de cristaux d'oxalate de calcium liée à une production excessive d'acide oxalique
- Le déficit en G6PD (de grandes quantités de vitamine C peuvent déclencher une hémolyse)
- Goutte, acidose tubulaire rénale, cirrhose, hémoglobinurie paroxystique nocturne car ces situations sont aggravées par une charge acide.
- Porteur d'hémochromatose car la vitamine C favorise l'absorption du fer
- Femme enceinte (pas de trop fortes doses sans avis médical) (149, 153)

III.2.2.2.2. La vitamine E

III.2.2.2.2.1. Présentation

Le terme « vitamine E » regroupe :

- 4 tocophérols : α , β , γ , δ
- 4 tocotriénols : α , β , γ , δ

La forme alpha-tocophérol (Figure 19) est la forme majoritaire dans le sang humain tandis que la forme gamma-tocophérol est majoritaire dans l'alimentation.

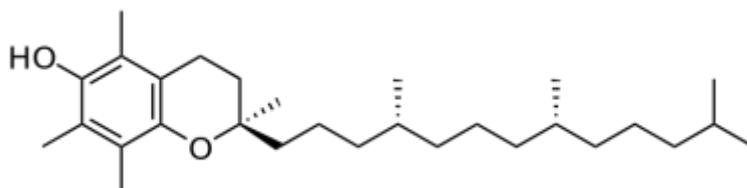


Figure 19 : Structure de l'alpha-tocophérol

III.2.2.2.2.2. Propriétés

Il s'agit d'une vitamine liposoluble, elle protège donc les corps gras. Elle piège les radicaux libres à l'intérieur des graisses et empêche celles-ci de rancir. Le rancissement comporte la formation de peroxydes à partir des acides gras. La vitamine E s'oppose à la peroxydation des acides gras. (154)

Lors de l'initiation de la peroxydation lipidique, suite à une attaque radicalaire, l'alpha-tocophérol, inhibiteur de la propagation radicalaire, cède son hydrogène situé dans le noyau phénolique, réduisant ainsi le radical $ROO\cdot$. L'alpha-tocophérol, en cédant son hydrogène, se transforme lui-même en produit radicalaire mais de faible réactivité. (Figure 20). L'alpha-tocophérol peut réagir directement avec le radical hydroxyle $OH\cdot$. En revanche, la réaction de la vitamine E avec l'ion superoxyde $O_2^{\cdot-}$ est très lente et par conséquent peu probable. (152).



Figure 20 : Réaction de la vitamine E (α Tocophérol-OH) avec radical $ROO\cdot$

Elle inhibe la formation des prostaglandines ce qui freine les processus inflammatoires. Elle stimule les fonctions immunitaires des personnes âgées et retarde le vieillissement. Elle facilite l'assimilation par l'organisme du sélénium et de la vitamine K (142). En raison de son activité anti-oxydante, on pourrait lui attribuer un lien dans le retard

d'évolution de la dégénérescence maculaire liée à l'âge, de la maladie d'Alzheimer voire de la maladie de Parkinson. Une étude a montré qu'une haute consommation de vitamine E par l'alimentation était associée avec une réduction du risque de maladie de Parkinson (155). En revanche, une étude montre qu'une supplémentation en vitamine E a un rôle limité dans la prévention de la maladie de Parkinson (156). L'efficacité de la vitamine E dans la maladie de Parkinson doit encore être démontrée. Le rôle de la vitamine E dans le retard d'évolution de la maladie d'Alzheimer aboutit aux mêmes conclusions. En effet, une revue qui a analysé plusieurs études a conclu qu'il n'y avait pas de preuve évidente sur le fait que la vitamine E jouait un rôle dans le traitement de la maladie d'Alzheimer (157). De plus, une étude réalisée sur 57 patients traités soit par 800UI (environ 53 mg) par jour de vitamine E ou par un placebo pendant 6 mois, n'a montré aucune différence significative dans le taux de variation de l'examen MMSE entre le début et le 6ème mois comparé au groupe placebo. (158)

III.2.2.2.3. Doses recommandées et allégations

Les apports nutritionnels conseillés en vitamine E sont de 20 à 50 mg (300UI à 750UI) par jour chez les personnes âgées de plus de 75 ans. (cf annexe IV). La teneur maximale autorisée dans les compléments alimentaires est de 30 mg par jour. Elle peut être prise pendant ou hors des repas.

A ce jour, la vitamine E possède une allégation en rapport avec le stress oxydatif. Il s'agit de « La vitamine E contribue à protéger les cellules contre le stress oxydatif » qui peut être attribué aux compléments alimentaires qui apportent au moins 12 mg (180UI) de vitamine E par jour. (140)

III.2.2.2.4. Précautions d'emploi, effets indésirables et contre-indications

Il existe peu d'effets indésirables avec la vitamine E. Une ingestion importante de vitamine E, pourrait en de rares occasions entraîner des nausées, des diarrhées, des crampes abdominales, de la fatigue, de la faiblesse et des maux de tête. (159)

Les contre-indications à la vitamine E sont :

- Le manque de vitamine K
- La prise de médicaments qui fluidifient le sang
- En cas d'intervention chirurgicale (arrêt de la vitamine dans les 2 jours qui précèdent et suivent l'intervention chirurgicale)
- Le dernier mois de grossesse. (153)

III.2.2.2.3. Etudes d'efficacité des vitamines anti-oxydantes

III.2.2.2.3.1. La vitamine C

Une étude a montré une association entre les capacités de mémoire du sujet âgé et des taux élevés d'acide ascorbique. En effet, Sato *et al.* en 2006 rapportent que les sujets de plus de 65 ans ayant les plus hautes concentrations plasmatiques ont les meilleurs scores cognitifs comparés aux sujets qui ont les plus faibles concentrations plasmatiques. Mais ce résultat est surtout vrai pour les hommes. Donc on ne peut pas conclure sur un lien entre vitamine C et mémoire avec cette étude (160).

Une étude réalisée sur des patients non déments de moyenne d'âge 73 ans n'a montré aucun lien entre la prise de vitamine C et l'apparition de la démence. On ne peut pas apporter de conclusion sur cette dernière étude car il n'y avait que seulement 8 % des sujets qui ont consommé de la vitamine C. (161)

Une revue critique sur l'utilisation de la vitamine C en prévention du déclin cognitif lié à l'âge et de la maladie d'Alzheimer a conclu que la vitamine C a une fonction protectrice contre le déclin cognitif lié à l'âge et la maladie d'Alzheimer mais que éviter la carence en vitamine C semble plus bénéfique que la prise de vitamine C en supplément d'un régime normal sain. (162)

III.2.2.2.3.2. La vitamine E

Une étude de 2005 réalisée sur une cohorte en Italie de moyenne d'âge 65 ans a montré que les personnes avec un faible taux de vitamine E avaient une forte probabilité de souffrir de déclin cognitif (OR 2.2, 95% CI 1.2-4.2) ou de démence (OR 2.6, 95% CI 1.0-7.1) (163).

Kang *et al.* dans un essai contrôlé randomisé en double aveugle sur la supplémentation en vitamine E (600UI (environ 40 mg) d'alpha-tocophérol tous les 2 jours) réalisé sur 6377 femmes âgées de 65 ans ou plus ont conclu que l'utilisation à long terme de suppléments de vitamine E n'est pas responsable d'un bénéfice cognitif. Le risque relatif de déclin cognitif dans le groupe vitamine E par rapport au groupe placebo est de 0.92 (95% CI, 0.77 to 1.10) (164). Morris *et al.* suggèrent qu'il faut plutôt varier les formes de tocophérol plutôt que d'utiliser l'alpha tocophérol seul pour un effet protecteur. Des apports plus importants en vitamine E (RR : 0.74 par augmentation de 5 mg/j soit 75 UI ; 95%CI : 0.62-0.88) et en équivalents d'alpha-tocophérol (RR : 0.56 par augmentation de 5 mg/j soit 75UI ; 95%CI : 0.32-0.98) sont associés avec une diminution de l'incidence de maladie d'Alzheimer. Cette découverte suggère que la protection du cerveau par la vitamine E peut être due à la prise combinée des quatre différentes formes de tocophérol et des quatre formes de tocotriénols. (165). Ce qui revient à utiliser les sources naturelles de vitamine E comme les huiles végétales qui contiennent les mélanges. L'apport important d'alpha-tocophérol diminue l'absorption du gamma tocophérol. Ainsi, des effets bénéfiques apportés par des

suppléments d'alpha tocophérol peuvent avoir des effets délétères sur les autres formes de tocophérols et de tocotriénols (166). Une revue a conclu au fait que la vitamine E n'avait pas d'effets bénéfiques pour les troubles cognitifs légers et que les futures études ne devront pas être restreintes à l'alpha-tocophérol. (157)

III.2.2.3.3. Association des vitamines anti-oxydantes

Plusieurs études ont essayé de montrer une relation entre l'utilisation de suppléments de vitamines anti-oxydantes et le risque de déclin cognitif.

En 1995, 4740 participants âgés en moyenne de 65 ans ou plus, dont on avait des données suffisantes pour déterminer le statut cognitif, sont entrés dans la « Cash County Study ». 200 cas étaient des cas prévalent de maladie d'Alzheimer. Les résultats ont montré que l'utilisation de suppléments à hautes doses de vitamine E (400UI/j environ 26 mg/j) et de vitamine C (500 mg/j) combinés pendant au moins 3 ans diminuait la prévalence (OR : 0.22; 95% CI 0.05-0.60) et l'incidence (OR : 0.36; 95% CI 0.09-0.99) de la maladie d'Alzheimer. En effet, les sujets qui consomment une combinaison de vitamine E et C ont 78 % moins de risque de présenter une maladie d'Alzheimer. (167)

Une autre analyse de l'étude « Cache County Study » a montré qu'une haute dose de vitamines C et E et carotène prise par l'alimentation ou par des suppléments peut diminuer le déclin cognitif chez les personnes âgées. L'association de la vitamine C avec la vitamine E montre de meilleurs résultats. Ceux-ci sont encore meilleurs quand les vitamines proviennent de l'alimentation plutôt que de suppléments. (168)

Au Canada, une analyse prospective (« Canadian Study of Health and Aging ») de 5 ans sur 894 sujets de plus de 65 ans a montré que les sujets faisant état de l'utilisation simultanée de vitamine E et C en complément avec ou sans consommation de multi-vitamines au départ étaient significativement moins susceptibles de présenter un déclin cognitif notable durant les 5 ans de suivi (OR 0.51; 95% CI 0.29–0.90). Le dosage et la durée d'utilisation n'étaient pas disponibles (169).

La « Rotterdam Study » réalisée sur 5395 participants initialement indemne de démence âgée de plus de 55 ans a montré qu'un apport important en vitamine C et en vitamine E a été associé à un risque moindre de maladie d'Alzheimer (170). Dans cette même étude, après 10 ans de suivi, 465 participants ont développé une démence dont 365 cas de maladie d'Alzheimer. Une analyse montre qu'à long terme l'apport de vitamine E par l'alimentation est associé à une plus grande diminution du risque de maladie d'Alzheimer. Il y a 25 % moins de risque de développer une démence pour les consommateurs de vitamine E du tertile supérieur par rapport à ceux du tertile inférieur (HR : 0.75; 95% CI, 0.59-0.95). (171)

Certaines études ont montré des résultats négatifs en ce qui concerne l'impact des vitamines anti-oxydantes sur le déclin cognitif.

L'étude « Adult Changes in thought », réalisée sur 2969 participants de 65 ans et plus indemne de troubles cognitifs à l'entrée dans l'étude, a rapporté que l'utilisation de suppléments de vitamine C et E en association ne réduit pas le risque de démence (HR=0.93, 95% CI=0.72-1.20) ou de maladie d'Alzheimer (HR=1.00, 95% CI=0.73-1.35) (172)

Les résultats d'une méta analyse suggère que des doses de vitamines E supérieures à 400UI (>26 mg) par jour pendant plus d'un an est associé avec une augmentation de la mortalité de toute cause (173). Une autre étude suggère que la vitamine E à doses supérieures à 400UI par jour pendant 6.9 ans chez des patients avec des antécédents de maladie vasculaire ou de diabète, augmente l'incidence d'arrêt cardiaque (RR, 1.13; 95% CI, 1.01-1.26) (174). Il n'est donc pas recommandé de prendre des suppléments de vitamine E en prévention primaire ou secondaire de la maladie d'Alzheimer.

On remarque que la supplémentation en vitamine C seule n'a pas de réel impact. En revanche, il est important de maintenir un bon niveau nutritionnel en vitamine C pour éviter le déclin cognitif. Le maintien d'un taux de vitamine E idéal permet d'éviter le déclin cognitif mais la supplémentation de vitamine E seule ne montre pas d'effets démontrés. En ce qui concerne les associations de vitamines antioxydantes, une étude a montré une efficacité mais pour des doses de vitamine C supérieures à ce qui peut être présent dans les compléments alimentaires. D'autres études ont montré des résultats négatifs. Il faut donc privilégier une complémentation en ces vitamines chez les personnes carencées plutôt que de supplémenter qui n'a pas montré d'effets bénéfiques.

III.2.2.3. Les oligoéléments

Certains oligoéléments comme le cuivre, le zinc, le sélénium, le manganèse sont indispensables pour l'activité des enzymes antioxydantes :

- Le cuivre et le zinc pour la superoxyde dismutase
- Le manganèse pour la superoxyde dismutase
- Le sélénium pour la glutathion peroxydase.

III.2.2.3.1. Le Zinc

III.2.2.3.1.1. Présentation

Le zinc est après le fer l'oligoélément quantitativement le plus important pour l'être humain. Le zinc organique total est présent à raison de 1.5 à 2.5 g dans l'organisme et est lié aux protéines. Les muscles, le foie, les os, les organes de reproduction masculine, l'iris, la

rétine en ont des concentrations élevées. Il n'est pas stocké par l'organisme. Il faut donc un apport régulier par l'alimentation. L'élimination se fait en majorité par les selles mais elle peut se faire également par les urines, et des quantités minimales sont éliminées par la transpiration, la desquamation de la peau, les cheveux. (175)

III.2.2.3.1.2. Propriétés

Le zinc est un oligoélément essentiel trouvé à concentration haute dans le cerveau. Il est impliqué dans la structure et la fonction du cerveau. Des zones cérébrales comme l'hippocampe sont très sensibles au manque de zinc. Un statut déficient en Zinc mène à la diminution cognitive dont la mémoire et l'attention (148). Une carence en Zinc a des conséquences au niveau de la croissance, de l'immunité, du développement psychomoteur, au niveau neuropsychique et au niveau de l'attention. Le zinc est essentiel pour la neurogénèse, la migration neuronale et la synaptogénèse. Il pourrait aussi intervenir au niveau de la neurotransmission. (176)

Le zinc a un rôle essentiel dans des centaines de mécanismes de l'organisme. Il a une action anti-oxydante par l'intermédiaire d'une enzyme, la superoxyde dismutase dont il est l'un des constituants. Il aide donc l'organisme à se défendre contre les dommages dus à un excès de radicaux libres.

Le zinc est également indispensable à la croissance et au développement, à la maturation testiculaire, à des fonctions neurologiques, à la cicatrisation des plaies et aux défenses immunitaires (175). Le mécanisme d'action du Zinc est encore mal connu, mais il semblerait qu'il agisse comme neurotransmetteur et neuromodulateur des récepteurs glutamatergiques, et qu'il ait un effet sur l'humeur (177). Le zinc est également un inducteur de métallothionéines, protéines à activité anti-oxydantes et un inhibiteur des réactions de production d'ERO induites par le cuivre. (147)

III.2.2.3.1.3. Doses recommandées et allégation

Bien que toutes les cellules de l'organisme aient besoin de zinc, l'apport de ce minéral est trop souvent insuffisant. Les apports nutritionnels conseillés chez la personne âgée sont de 12 mg/j. (Cf annexe V)

L'apport ne doit pas dépasser pour les compléments alimentaires est de 15 mg par jour. La dose varie de 10 à 15 mg/j. La forme chimique sous laquelle le Zn est proposé influence peu sa biodisponibilité.

Le Zinc possède une allégation « Le Zinc contribue à une fonction cognitive normale » pour les compléments alimentaires qui apportent 10 mg de Zinc par jour. Il possède également une allégation en ce qui concerne son rôle d'antioxydant : « Le Zinc contribue à protéger les cellules du stress oxydatif ». (140)

III.2.2.3.1.4. Précautions d'emploi, effets indésirables et contre-indications

Certains aliments peuvent influencer sa biodisponibilité. En effet, les phytates diminuent l'absorption du Zn. C'est pourquoi le Zn doit être pris 1 à 2 heures après le repas. Il doit également y avoir 2 heures d'écart avec une éventuelle supplémentation en fer ou la prise d'antibiotiques comme les quinolones.

La prise prolongée de plus de 30 mg à 50 mg de Zn par jour affaiblit manifestement l'immunité. Une dose supérieure à 30 mg par jour peut à long terme perturber l'absorption du cuivre et être source d'anémie.

Des doses très excessives (>200mg par jour) peuvent être responsables de troubles digestifs à type de nausées, diarrhées et vomissements. (175)

III.2.2.3.1.5. Etudes sur le Zinc

Certaines études mettent en avant une relation entre des déficits en zinc et déclin cognitif mais ceci n'est pas retrouvé par tous les auteurs. L'étude Zincage chez des sujets âgés classés en 4 groupes d'âges différents (60-69 ans/70-74 ans/75-79 ans/80-84 ans) avait pour but d'évaluer le statut en zinc et l'état psychologique et nutritionnel dans 5 pays différents. Elle met en évidence un lien entre un déficit en zinc (Zincémie < 11 μmol/L) et un déficit cognitif en Grèce. Ceci peut s'expliquer par le fait qu'il consomme peu d'aliments riches en Zinc. Ce phénomène est indépendant de l'âge et la prise correcte de zinc par l'alimentation permet de maintenir une zincémie satisfaisante ainsi qu'un statut psychologique. (178)

L'étude Zénith avait pour but d'évaluer l'effet de la supplémentation en Zinc sur l'état cognitif de 387 personnes âgées entre 55 et 87 ans. Des différences significatives sont observées selon l'évaluation des paramètres cognitifs. Un effet bénéfique est montré après trois mois de supplémentation à 15 ou 30 mg/j sur la mémoire visuelle. En revanche à 15 mg/j, on observe un effet nuisible sur l'attention. (179)

Il faut faire attention car le zinc en excès pourrait être neurotoxique car il participe à l'agrégation des plaques amyloïdes. Il ne faut donc pas de suppléments à haute dose chez des patients qui développent la maladie d'Alzheimer (180).

On va privilégier le maintien d'un taux adéquat de zinc plutôt qu'une supplémentation.

III.2.2.3.2. Le Sélénium

III.2.2.3.2.1. Présentation

Le sélénium est un oligoélément qui se présente sous des formes inorganiques telles que le séléniure Se^{2-} , le sélérate SeO_4^{2-} et le sélénite SeO_3^{2-} , ainsi que sous des formes organiques comme le sélélocystéine et sélénométhionine. (181)

Le sélénium alimentaire est incorporé sous forme de sélénocystéine dans les sélénoprotéines. Il existe 25 sélénoprotéines dont quatre isoformes de glutathion peroxydase (GPx), deux isoformes de thiorédoxines réductase, trois isoformes des iodothyronines 5'déionidases, les sélénophosphates synthase et les sélénoprotéines P. (177)

III.2.2.3.2.2. Propriétés

Le sélénium est un oligoélément essentiel pour le fonctionnement du cerveau. Dans le manque de sélénium, le cerveau est le dernier organe à être épuisé. (148)

Les sélénoprotéines jouent un rôle clé dans la protection des cellules et de leurs constituants contre l'attaque radicalaire. Cette fonction est due aux glutathions peroxydases, aux thiorédoxines réductases et aux sélénoprotéines P. (181)

Les isoformes des glutathions peroxydases possèdent des localisations différentes dans l'organisme. A l'intérieur de la cellule, il y a une isoforme cytosolique (GPx1) et une isoforme membranaire (GPx4). Il existe une isoforme extracellulaire (GPx3) et une isoforme spécifique d'organe qui est la glutathion peroxydase intestinale (GPx2). Elles partagent le même rôle de détoxifiant des espèces réactives de l'oxygène (peroxydes d'hydrogène et hydroperoxydes organiques). Elles inhibent donc la formation de radicaux libres très oxydants comme le radical hydroxyle OH^\cdot dérivé du peroxyde d'hydrogène...

Les thiorédoxines réductase catalysent la réduction NADPH dépendante de la thiorédoxine. Elles jouent un rôle essentiel dans les processus antioxydants en réduisant les ponts disulfures intramoléculaires et en catalysant la régénération de la forme réduite de substances telles que les vitamines C et E (Figure 21)

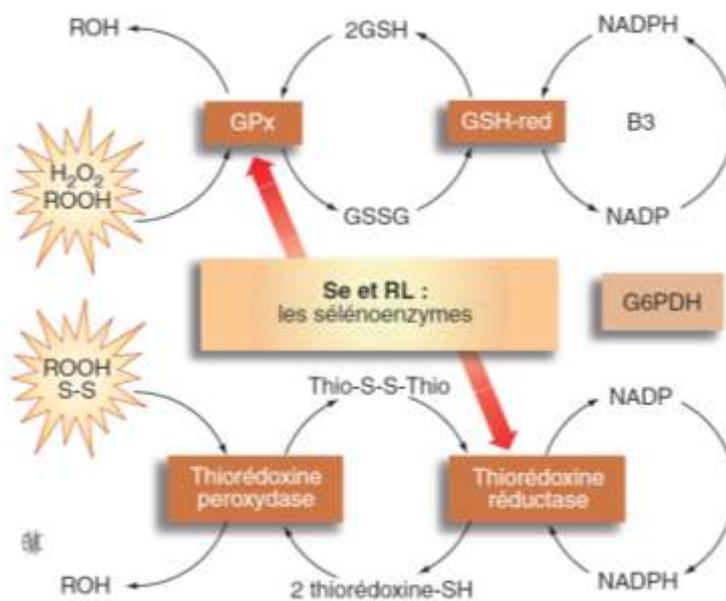


Figure 21 : Mécanisme d'action du sélénium (177)

La sélénoprotéine P est principalement localisé dans le plasma mais a été trouvée associée aux cellules épithéliales de l'endothélium vasculaire. Un rôle d'antioxydant extracellulaire lui a été attribué. Elle élimine les peroxy-nitrites qui résultent de la réaction des ions superoxyde avec le monoxyde d'azote. Elle pourrait se lier aux protéoglycanes de l'endothélium vasculaire. Ce qui indique qu'elle aurait un rôle protecteur de l'athérogénèse. (182)

En cas de carence en sélénium, les concentrations des sélénoprotéines sont diminuées avec cependant un maintien de certaines sélénoprotéines dans certains tissus bien spécifiques comme par exemple le cerveau.

III.2.2.3.2.3. Doses recommandées et allégations

Les ANC en Sélénium chez la personne âgée de plus de 75 ans sont de 60µg/j. (cf annexe V)

Le Sélénium possède l'allégation « Le sélénium contribue à protéger les cellules contre le stress oxydatif » pour les compléments alimentaires qui apportent au moins 55µg/j. (140)

III.2.2.3.2.4. Précautions d'emploi, effets indésirables et contre-indications

Jusqu'à 1000 µg par jour, le sélénium n'est pas toxique. Une valeur maximale de 5 µg/kg/j a été définie comme la dose n'induisant aucun risque délétère toute la vie durant. En France, la limite de sécurité a été fixée à 150µg/j mais dans un rapport de 2006, l'EFSA met cette limite à 300µg/jour. (177)

Les effets indésirables provoqués par une prise chronique ou aiguë de fortes doses sont une irritabilité, de la nervosité, des troubles digestifs à type de nausées et vomissements, de la fatigue et parfois une perte de cheveux et une altération des ongles. (183)

III.2.2.3.2.5. Etudes sur le sélénium

De nombreuses indications montrent que le sélénium est important au niveau cérébral : en cas de carence, il est très préservé dans ce tissu, il existe une relation entre le déclin des fonctions cognitives et la baisse du statut en sélénium chez le sujet âgé, il aurait également un rôle au niveau de l'humeur. (182)

Smorgon *et al.*, ont réalisé une étude sur 35 patients et ont trouvé une corrélation positive entre les fonctions cognitives et le taux de sélénium. (184)

Une étude plus récente sur 2000 personnes de plus de 65 ans a confirmé l'hypothèse qu'une vie avec un faible taux de sélénium était associée avec une plus faible fonction cognitive. (185)

III.2.2.4. Polyphénols

Les polyphénols sont un groupe complexe et varié de substances naturelles d'origine végétale, résultant du métabolisme secondaire des plantes. Ils sont caractérisés comme l'indique leur nom par la présence de plusieurs groupements phénoliques associés en structures plus ou moins complexes. Les polyphénols regroupent les flavonoïdes, les lignanes, les isoflavones, les anthocyanes... Selon certains auteurs, la consommation d'aliments riches en flavonoïdes peut influencer sur la fonction cognitive normale. Ils auraient un effet neuro-protecteur, un effet sur les systèmes vasculaires, ce qui permet d'améliorer les fonctions cognitives grâce à l'augmentation du débit sanguin cérébral. Les flavonoïdes permettraient de prévenir la progression de pathologies neuro-dégénératives et de promouvoir les performances cognitives. Les polyphénols aident également à prévenir le vieillissement cérébral *via* leurs propriétés anti-oxydantes et anti-inflammatoires. Aucune allégation n'est autorisée pour les polyphénols pour protéger le système nerveux central. (186,187,188)

III.2.2.5. Caroténoïdes

Ce sont des pigments végétaux responsables des couleurs rouges, orangées, jaunes et vertes des fruits, légumes, fleurs et algues. Ce sont des substances liposolubles qui ont des propriétés anti-oxydantes. Cette famille regroupe le lycopène, le bêta-carotène, l'astaxanthine, la lutéine et la zéaxanthine. Les données de l'étude EVA réalisée sur 589 patients de moyenne d'âge 73.5 ans a montré que des niveaux bas de caroténoïdes sont associés à de moins bonnes performances cognitives. Ces découvertes doivent être poursuivies par des recherches plus approfondies (189). Une étude de supplémentation en caroténoïdes n'a trouvé aucun impact de la supplémentation à court terme sur les performances cognitives. En revanche, la supplémentation à long terme pourrait avoir des bénéfices. En effet, les patients prenaient soit 50 mg de bêta-carotène un jour sur deux soit un placebo. Les résultats des personnes suivies sur un an n'ont montré aucun bénéfice. En revanche les patients suivis sur le long terme (18 ans en moyenne) présentaient de meilleures capacités cognitives que le groupe placebo (190). En 2012, les autorités de santé européenne (EFSA et la commission européenne) ont estimé que les caroténoïdes ne peuvent pas prétendre protéger les cellules et les organes des radicaux libres. (191)

III.2.2.6. Etudes d'efficacité des mélanges d'antioxydants

Une post-analyse de l'étude SUVIMAX (Supplémentation en Vitamines et Minéraux Antioxydants) a analysé l'impact d'une supplémentation en ces éléments sur les fonctions cognitives. En effet, durant cette étude qui a eu lieu de 1994 à 2002, les patients recevaient quotidiennement un mélange d'antioxydants (120mg de vitamine C, 6mg de bêta-carotène, 30 mg de vitamine E, 100µg de sélénium et 20 mg de zinc) ou un placebo. L'évaluation cognitive a eu lieu 6 ans après l'arrêt de l'étude (en 2007-2009). Ceux qui ont reçu cette

supplémentation ont de meilleurs scores en ce qui concerne la mémoire épisodique. (Différence moyenne : 0.61 ; 95% CI: 0.02, 1.20). La mémoire verbale a été améliorée chez les patients qui avaient un taux faible de vitamine C ou les patients non-fumeurs. (192)

Une étude de 2007 n'a pas montré de bénéfice d'une supplémentation multivitaminée et multi-minérale journalière sur les fonctions cognitives sur des gens de plus de 65 ans. Ils devaient prendre pendant 12 mois un supplément par jour qui contenait 800 µg de vitamine A, 60 mg de vitamine C, 5 µg de vitamine D, 10 mg de vitamine E, 1.4 mg de thiamine, 1.6 mg de riboflavine, 18 mg de niacine, 6 mg d'acide pantothénique, 2 mg de pyridoxine, 1 µg de vitamine B12, 200 µg d'acide folique, 14 mg de fer, 150 µg d'iode, 0.75 mg de cuivre, 15 mg de zinc, and 1 mg de manganèse ou un placebo. Cependant, la possibilité d'effets avantageux sur des personnes plus âgées et plus en manque nutritionnellement mérite plus d'attention. (193)

Ces études montrent qu'une supplémentation par une combinaison d'antioxydants n'a pas d'effets bénéfiques démontrés. Comme le précise la deuxième étude, il faudrait étudier l'impact chez des personnes en déficit car une complémentation permet sûrement de meilleurs résultats.

III.2.3. Les acides gras polyinsaturés : intérêt des omégas 3

Précédemment, nous avons vu que c'est le DHA appelé acide docosahexaénoïque, acide gras polyinsaturé de la famille des omégas 3 à longues chaînes, qui a une action au niveau du cerveau. Dans les compléments alimentaires qui ont une action sur les troubles cognitifs, on va rechercher la présence de DHA.

III.2.3.1. Nomenclature

Les omégas 3 et les omégas 6 sont des acides gras plus ou moins longs et comprennent 2 à 6 doubles liaisons en position cis.

Au niveau structural, il se différencie par l'endroit où se situe la première double liaison à partir du groupement méthyle. En effet, si la première double liaison se situe entre le troisième atome de carbone et l'extrémité méthyle, il s'agit d'un acide gras oméga 3. En revanche, si cette première double liaison est entre le sixième atome de carbone et l'extrémité méthyle, il s'agit d'un acide gras oméga 6. La nomenclature des acides gras est la suivante : la longueur de chaîne est le premier chiffre après le C et le nombre de double liaison est le second. Ainsi, pour C18 :2 Ω6, il s'agit d'un acide gras oméga 3 à 18 carbones et 2 doubles liaisons dont la première est située entre le sixième atome de carbone et l'extrémité méthyle. (Figure 22)

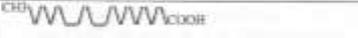
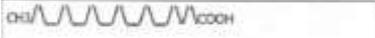
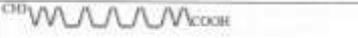
OMEGA-3	OMEGA-6
 Acide linoléique (C 18 : 3 Ω 3)	 Acide linoléique (C 18 : 2 Ω 6)
 Acide eicosapentaénoïque EPA (C 20 : 5 Ω 3)	 Acide arachidonique (C 20 : 4 Ω 6)
 Acide docosahexaénoïque DHA (C 22 : 6 Ω 3)	

Figure 22 : Oméga 3 et oméga 6 (62)

Les oméga 6 n'ont pas de rôle dans les troubles cognitifs. Mais les oméga 3 et les oméga 6 sont en concurrence pour les mêmes enzymes, d'élongations des chaînes par exemple, et un excès de l'un par rapport à l'autre va diminuer le rendement de production de l'autre série d'acides gras (62).

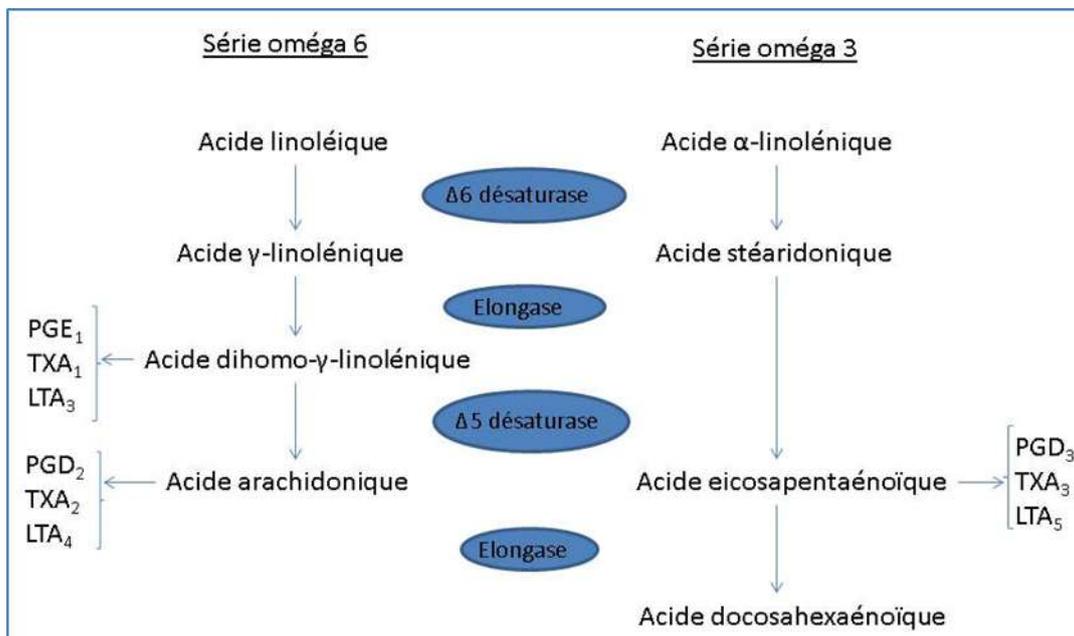


Figure 23 : Médiateurs lipidiques générés à partir des acides linoléique et alphalinoléique

En effet, en ce qui concerne la série des oméga 6, l'acide linoléique donne naissance à l'acide dihomo-γ-linolénique (DGLA) précurseur des prostaglandines de la série 1 et des leucotriènes de la série 3 qui sont antiinflammatoires et antiagrégants plaquettaire. En revanche, l'acide arachidonique issu de la même série donne naissance à des prostaglandines de la série 2 et des leucotriènes de la série 4. Ces derniers favorisent la

réaction inflammatoire et l'agrégation plaquettaire. Pour la série des omégas 3, l'acide alphalinoléique donne naissance à l'acide eicosapentaénoïque (EPA) puis à l'acide docosahexaénoïque (DHA). L'EPA peut donner naissance à des prostaglandines de la série 3 et des leucotriènes de la série 5 qui sont anti-inflammatoires et antiagrégants plaquettaire. De plus l'EPA comme le DHA conduisent à des médiateurs antiinflammatoires tels que les résolvines et les protectines.

Pour arriver à tous ces médiateurs lipidiques, les 2 séries utilisent les mêmes enzymes. L'acide linoléique et l'acide alphalinoléique sont tous deux substrats de la delta-6-désaturase. (Figure 23)(194).

Les élongases permettent d'allonger les acides gras en augmentant le nombre de carbones. Un acide gras peut ainsi passer de 18 à 20 carbones ou de 20 à 22... Les désaturases, quant à elles, permettent d'augmenter le nombre de doubles liaisons en désaturant certaines portions de la chaîne carbonée d'un acide gras. Mais elles ne peuvent pas créer les premières doubles liaisons des acides gras précurseurs, qui doivent être apportés par l'alimentation et/ou la supplémentation. (195)

Très souvent, il y a excès de consommation d'omégas 6 par rapport aux omégas 3, ce qui diminuerait la production d'EPA et de DHA. Le rapport oméga 6/oméga 3 recommandé est inférieur à 5. Chez les plus de 50 ans, les élongations et les désaturations successives ne sont pas suffisamment efficaces. De plus, la compétition entre les précurseurs des deux séries pour l'élongation se fait au profit des omégas 6. D'où la nécessité d'utiliser des compléments en omégas 3.

La biosynthèse de l'EPA et du DHA à partir de l'acide alphalinoléique (ALA) est nous l'avons vu limitée. Une supplémentation en ALA est indispensable pour prévenir une déficience mais ne suffit pas à fournir la totalité des oméga-3 à longues chaînes dont l'organisme a besoin. (195)

III.2.3.2. Mécanismes d'action des acides gras polyinsaturés

Les AGPI peuvent agir sur les fonctions cognitives *via* des effets sur les propriétés physiques des membranes cérébrales. En effet, comme ils sont inclus dans les phospholipides, les AGPI à longues chaînes peuvent influencer les propriétés physiques de la membrane telles que la fluidité, la perméabilité, la flexibilité. La membrane n'est pas figée et est sujette à de nombreux mouvements et déplacements. Les AGPI agissent directement sur la fonctionnalité des protéines insérées dans la membrane que ce soient des enzymes, des récepteurs, des transporteurs ou des canaux. Par exemple, ils facilitent le changement de conformation nécessaire à l'activité de protéines intrinsèques. (196)

Le DHA est l'un des constituants majeurs des membranes cellulaires. Il est abondant au niveau cérébral. La déficience chronique en acide alphalinoléique induit une diminution des

taux membranaires d'AGPI omégas 3 à longues chaînes, notamment le DHA associé à une augmentation des taux d'AGPI omégas 6. Ce phénomène assure le maintien du niveau total du taux d'AGPI des familles oméga 6 et oméga 3 permettant ainsi la constance de l'index d'insaturation membranaire. (62, 197)

En tant que régulateurs de l'expression de gènes, les AGPI jouent un rôle important dans le métabolisme, la croissance et la différenciation cellulaire. Ils contrôlent notamment l'expression de nombreux gènes codant des protéines impliquées dans le métabolisme lipidique et glucidique. C'est par ces actions qu'ils interviennent notamment dans le développement cérébral.

Les effets des AGPI peuvent passer par les systèmes de signalisation cellulaire, puisqu'ils sont des précurseurs de seconds messagers qui sont les eicosanoides qui comprennent les prostaglandines, les thromboxanes et les leucotriènes. Ces eicosanoides sont formés à partir d'enzymes appelées cyclooxygénases et lipooxygénases (196). Ils sont issus principalement de l'acide arachidonique mais peuvent être synthétisés à partir de l'acide dihomogammalinoléique et eicosapentaénoïque.

Les eicosanoides ont des rôles divers dans le fonctionnement cérébral. En effet, ils sont à l'origine de la libération de neurotransmetteurs et peuvent être impliqués dans des phénomènes pathologiques tels que l'ischémie. Donc, la supplémentation en AGPI omégas 3 induit une diminution de production d'eicosanoides par la diminution de la série des omégas 6, ce qui est à l'origine d'un effet neuroprotecteur après des lésions ischémiques et excitotoxiques. Les eicosanoides peuvent être impliqués dans le phénomène de plasticité neuronale (197). Ils participent également à la régulation de la pression artérielle, de la coagulation sanguine, de la fonction cardiaque, de la contraction des bronches ou de la protection des muqueuses digestives. Ils modulent également tous les phénomènes inflammatoires et immunitaires de l'organisme (195). Ils ont un effet neuro-inflammatoire

Le cerveau adulte, d'une grande plasticité, subit un constant remaniement qui se traduit par la réorganisation des réseaux neuronaux. Cette propriété du cerveau a notamment été décrite dans des régions cérébrales comme l'hippocampe impliquée dans les processus d'apprentissage et de mémorisation. Le blocage de la neurogénèse entraîne certains déficits de l'apprentissage. La neurogénèse hippocampique est amoindrie chez le sujet âgé, suggérant une importance de ce phénomène dans les troubles cognitifs liés à l'âge. (196)

Les AGPI pourrait avoir une influence sur les processus de neurotransmission notamment dopaminergique, sérotoninergique et cholinergique. (197)

La fourniture au cerveau se fait via la barrière hématoencéphalique qui est composée de cellules endothéliales qui tapissent les microvaisseaux cérébraux. Ces cellules endothéliales limitent le passage de substances hydrophiles à l'inverse des molécules lipophiles de petites tailles (O₂, CO₂) qui passent librement selon un gradient de concentration. Les nutriments dont le glucose et les acides aminés traversent *via* des transporteurs. Les cellules endothéliales sont riches en AG omégas 6. Bien que la teneur en AGPI omégas 3 soit faible dans ces cellules (DHA = 6% vs 23% dans le cortex) un abaissement du DHA à 3% résultant d'une carence alimentaire en ALA constitue une modification suffisamment importante pour perturber certaines fonctions de la BHE dont le transport de glucose de la circulation vers le cerveau.

La synapse est le lieu de transmission de l'influx nerveux. C'est au niveau des terminaisons pré ou post synaptique qu'il y a la plus grande quantité de DHA du cerveau. (196)

On comprend ainsi que, compte tenu du rôle essentiel des omégas 3 et en particulier du DHA sur le système nerveux central, il est intéressant de se focaliser tout particulièrement sur cette série.

III.2.3.3. Doses recommandées et allégations

Il est recommandé, pour un homme adulte consommant 2000 Kcal par jour, en prévention des troubles neuropsychiques que la consommation de lipides totaux soit de 35 à 40% de l'apport énergétique. Les apports nutritionnels conseillés en DHA et EPA sont de 250mg/j pour les deux. (198)

L'acide docosahexaénoïque (DHA) possède une allégation pour les compléments alimentaires contenant au moins 40 mg de DHA pour 100g et pour 100Kcal. L'allégation « Le DHA contribue au fonctionnement normal du cerveau » peut être utilisée si le consommateur est informé que l'effet bénéfique est obtenu pour la consommation journalière de 250mg de DHA. (140)

III.2.3.4. Précautions d'emploi, effets indésirables et contre-indications

Les effets indésirables de la prise d'omégas 3 sont des nausées et des éructations donc il est conseillé de prendre les capsules avant un repas, des perturbations gastro-intestinales à type de diarrhées, vomissements et constipation. De plus, l'activité anti-thrombotique des omégas 3 peut augmenter les saignements.

Les contre-indications sont notamment les patients qui sont sous traitement anticoagulant. (199)

III.2.3.5. Etudes d'efficacité sur les oméga 3

Plusieurs études montrent que la déficience en AGPI oméga 3 induit une diminution des capacités d'apprentissage et que la supplémentation en DHA améliore ces fonctions. Lors d'une étude, 44 patients âgés entre 51 et 72 ans prenaient pendant 5 semaines soit un complément alimentaire d'huile de poisson oméga 3 à la dose de 3 g par jour soit un placebo. La supplémentation en oméga 3 a montré de meilleurs résultats de performances cognitives après 5 semaines de traitement par rapport au placebo. ($p < 0.05$) (200). Une étude réalisée sur 485 personnes en bonne santé âgées de plus de 55ans consistait à administrer pendant 24 semaines soit 900mg/j de DHA soit un placebo. Il a été conclu que la DHA pendant 24 semaines à cette dose permettait d'améliorer l'apprentissage et la mémoire et il s'agit d'un supplément bénéfique pour améliorer le déclin cognitif lié à l'âge. (201)

En revanche, d'autres études n'ont montré aucun effet bénéfique. En effet, une étude, réalisée sur 74 patients en bonne santé âgés entre 45 et 77 ans, a analysé l'acuité cognitive après l'administration pendant 3 mois de compléments comprenant 252 mg DHA + 60mg d'EPA + 10 mg de vitamine E ou de placebo. Après les 90 jours de traitement, il a été observé une augmentation du taux plasmatique d'oméga 3 totaux et une diminution du taux plasmatique d'oméga 6. Cependant, aucun effet significatif de la supplémentation en DHA sur les fonctions cognitives n'a été observé. (202)

En accord avec cette étude précédente, Van de rest *et al.* n'ont pas observé d'effets sur les performances cognitives lors de l'administration pendant 26 semaines d'EPA et DHA. Certaines personnes prenaient 1800mg/j d'EPA-DHA, d'autres consommaient 400 mg/j d'EPA-DHA et d'autres des capsules placebo. L'étude était réalisée sur 302 patients en bonne santé cognitive âgée de 65 ans ou plus. (203)

En ce qui concerne les patients déjà atteint par la maladie d'Alzheimer, une étude a montré que la supplémentation en DHA comparé à un placebo ne ralentit pas le déclin cognitif des patients avec une maladie d'Alzheimer faible à modéré (MMSE : 14-26). 171 patients consommaient de la DHA a la dose de 2g/j et 124 patients consommaient un placebo et cela pendant 18 mois. (204)

Les études qui montrent des résultats positifs sur le déclin cognitif étaient réalisés avec des doses de DHA et d'EPA supérieures aux doses présentes dans les compléments alimentaires. On va donc préférer une complémentation chez les personnes en déficits car une supplémentation à doses supérieures aux apports nutritionnels conseillés ne montre pas de résultats probants.

Dans le domaine psychiatrique, certaines études étudient le rôle des acides gras oméga 3 dans la dépression.

Les études de supplémentation en AGPI oméga 3 chez des patients atteints de dépression majeure ne sont pas forcément couronnées de succès. En effet, une étude randomisée en double aveugle contre placebo n'a montré aucune évidence sur le fait que les oméga 3 améliorent la dépression chez des patients avec une dépression majeure. Une partie des patients consommaient 2g/j d'oméga 3 (930 mg d'EPA + 750 mg de DHA) ou un placebo pendant 10 semaines (205).

Une étude montre un rôle protecteur des acides gras oméga3 sur le risque de survenue d'une dépression chez les personnes âgées. L'étude est réalisée auprès de 1390 sujets âgés de 75 ans ou plus inclus dans la cohorte des 3 cités. Ils ont retrouvé une plus faible concentration d'AG oméga 3 (EPA) chez les individus souffrant de dépression alors que des taux élevés ont été retrouvés pour les volontaires sans aucun problème dépressif. De plus, ils ont retrouvé qu'un fort taux d'EPA est inversement proportionnel à la sévérité des symptômes dépressifs. De forts taux d'EPA semblent donc être associés à une moindre sévérité de ces symptômes chez les personnes âgées (206).

En effet, Lespérance *et al.* montrent qu'il y a un effet bénéfique des oméga 3 dans les syndromes dépressifs majeurs sans anxiété associé. Ceci a été démontré après comparaison à 2 tests entre un groupe qui reçoit pendant 8 semaines 1.050 mg/j d'EPA + 150mg/j de DHA et un groupe qui reçoit un placebo. (207)

III.2.4. Les vitamines du groupe B

Les carences en vitamine du groupe B (+++ vit B6, B9, B12) sont associés depuis longtemps à des déficits neurologiques centraux ou périphériques plus ou moins réversibles. Les dosages des folates et vitamine B12 sont recommandés dans le cadre d'un bilan étiologique de routine des troubles cognitifs et à la recherche d'une cause éventuellement curable de démence (208). La vitamine B1 semble également avoir un rôle.

III.2.4.1. Présentation et mécanisme d'action

Les vitamines du groupe B, plus spécifiquement les vitamines B12, B6 et les folates, agissent dans le déclin cognitif *via* leurs rôles de cofacteurs de la méthylation de l'homocystéine. Une grande carence en ces vitamines provoque une augmentation du taux d'homocystéine. Les taux supra physiologiques de l'homocystéine sont neurotoxiques, donnant à penser que la toxicité de l'homocystéine peut exercer un effet direct sur le déclin cognitif. (144)

Cobalamine et folates ont des effets directs et indirects en modulant la synthèse de l'homocystéine. L'hyperhomocystéinémie est un facteur de risque indépendant des pathologies cardiovasculaires, vasculaire périphérique et cérébrovasculaire (208)

L'homocystéine est un acide aminé soufré intermédiaire du métabolisme cellulaire de la méthionine et de la cystéine. La totalité de l'homocystéine présente dans l'organisme est issue du métabolisme de la méthionine. La méthionine joue un rôle important dans la synthèse des protéines car toutes les chaînes protéiques démarrent par l'incorporation d'une méthionine en position N-terminale.

Le catabolisme de l'homocystéine se produit principalement dans le foie et les reins par 2 voies : la voie de transulfuration et la voie de reméthylation. La voie de transulfuration est amorcée de manière irréversible par la cystathionine β -synthase, une enzyme cytosolique PLP dépendante (Phosphate de pyridoxal, dérivé de la vitamine B6). En cas d'apport protéique excessif, cette réaction est favorable. A l'inverse en cas d'apport protéique insuffisant, la voie de reméthylation est favorable et l'homocystéine est recyclée afin de maintenir un pool cellulaire suffisant en méthionine. Cette réaction fait intervenir 2 enzymes : la MTHFR et la méthionine synthase. La MTHFR est une enzyme du cycle des folates qui joue un rôle essentiel dans cette reméthylation, son coenzyme étant la vitamine B12. Elle fournit le radical méthyl nécessaire à l'action de la méthionine synthase. Cette dernière requiert un cofacteur enzymatique, la méthylcobalamine qui est la forme active de la vitamine B12.

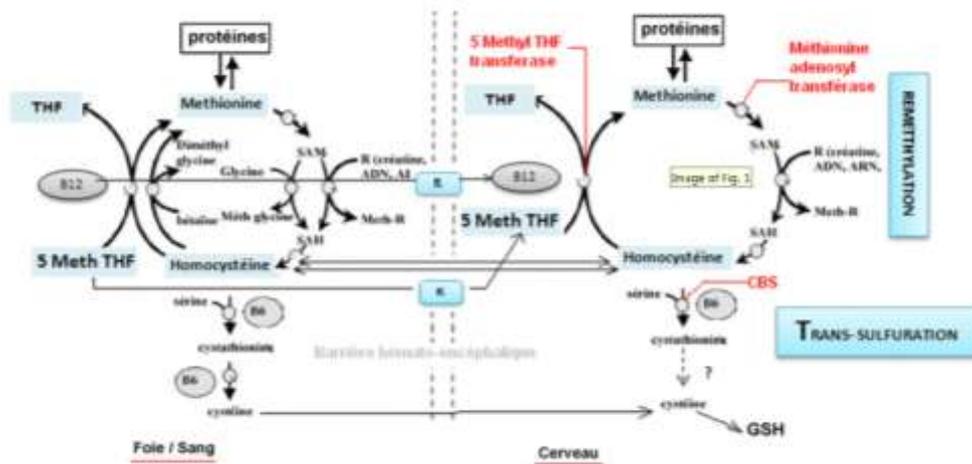


Figure 24 : Métabolisme de l'homocystéine (209)

Un défaut d'apport en vitamine B12 ou en folates engendre une élévation de l'homocystéine qui s'avère toxique pour les cellules quand en trop grandes quantités.

Une voie parallèle de reméthylation indépendante des folates et de la cobalamine utilise la conversion de la bétaine en N-diméthylglycine sous action de la bétaine-homocystéine méthyltransférase (BHMT) principalement dans le foie. Cette voie permettant de maintenir

la concentration tissulaire en méthionine à un niveau suffisant semble être absente dans le cerveau. (Figure 24) (209)

La vitamine B1 intervient dans la transformation du glucose en énergie. Elle est essentielle au fonctionnement du système nerveux et semble indispensable à la mémorisation ainsi qu'aux facultés intellectuelles.

III.2.4.2. Doses recommandées et allégations

L'apport nutritionnel conseillé en acide folique chez la personne âgée est de 330 à 400 µg/jour. L'acide folique peut être absorbé à tout moment de la journée à jeun ou au cours d'un repas. La dose journalière maximale apportée par un complément alimentaire est de 200µg.

L'ANC en vitamine B6 est de 2.2 mg pour les personnes âgées. Dans les compléments alimentaires, la vitamine B6 se présente généralement sous forme de chlorhydrate de pyridoxine. La dose journalière maximale apportée par un complément alimentaire est de 2 mg. Les doses thérapeutiques en situations pathologiques avec carence comme par exemple lors de l'alcoolisme sont beaucoup plus élevées.

L'ANC en vitamine B12 est de 3 µg/jour chez les personnes âgées. L'excès de vitamine B12 est éliminé dans les urines. Pour les personnes âgées, un complément de 10 à 25µg par jour serait bénéfique. L'élévation du pH gastrique avec l'âge et la production insuffisante de facteur intrinsèque utile à la résorption intestinale de la vitamine B12 nécessite parfois une complémentation. Il faut prendre la vitamine B12 une seule fois par jour le matin de préférence ou au cours d'un repas. La dose maximale journalière pour un complément alimentaire est de 3 µg.

L'ANC en vitamine B1 (thiamine) est de 1.2 mg pour les personnes âgées. Les doses élevées s'absorbent mieux dans un milieu acide donc plutôt à prendre au cours des repas quand l'estomac produit les acides qui vont digérer la nourriture. Les doses élevées s'évacuent rapidement par les urines. Les compléments alimentaires peuvent apporter au maximale une dose de 4.2 mg par jour. (cf annexe IV)

« La vitamine B6 contribue au fonctionnement normal du système nerveux » et « la vitamine B6 contribue à des fonctions psychologiques normales » sont des allégations possibles pour les compléments alimentaires qui apportent au minimum 1.4 mg par jour de vitamine B6. La vitamine B12 et la thiamine possèdent les mêmes allégations pour des quantités respectivement de 2.5 µg par jour et de 1.1mg par jour. Les folates possèdent l'allégation « les folates contribuent à des fonctions psychologiques normales » pour les compléments alimentaires qui délivrent 200µg par jour d'acide folique. (140)

III.2.4.3. Précaution d'emploi, effets indésirables et contre-indications

La prise à long terme de vitamine B6 pourrait entraîner des troubles nerveux.

L'ingestion de doses élevées d'acide folique peut masquer la carence en vitamine B12. Mais cela n'a lieu que pour les doses de plus de 1000µg par jour or les compléments alimentaires n'apportent pas cette dose. (210)

III.2.4.4. Etudes d'efficacité

L'étude de Haan *et al.* portant sur 1779 sujets non déments de 60 à 101 ans, a montré que de fortes concentrations en Hcy étaient associées à une augmentation du risque de démence ou de déclin cognitif (HR : 2.39 ; 95% CI : 1.11, 5.16). De plus, un fort taux plasmatique de vitamine B12 permet de réduire le risque de démence ou de déclin cognitif associé à l'homocystéine (211). L'étude de Clarke *et al.* réalisée sur 1648 sujets a montré que les concentrations d'holotranscobalamine (marqueur de carence en vitamine B12), d'Hcy et d'acide méthyl malonique étaient prédictives du déclin cognitif (212)

Une étude aux Pays-Bas a été réalisée sur 818 personnes entre 50 et 70 ans avec une hyperhomocystéinémie, une concentration sérique de vitamine B12 normale, ne faisant pas usage de suppléments vitaminiques du groupe B ni de médicaments antifolates et n'étant pas atteint de maladie rénale, thyroïdienne ou intestinale. Les sujets ont pris tous les jours 800 µg d'acide folique ou d'un placebo pendant 3 ans avec contrôle de l'observance tous les 3 mois. Ils étudient les résultats à 5 tests mesurant :

- La mémoire
- La vitesse sensorimotrice
- La vitesse complexe
- La vitesse de traitement de l'information
- La fluidité verbale

Les auteurs ont également comparé entre les 2 groupes la fonction cognitive globale. Les résultats montrent que cette dernière s'est améliorée de façon plus marquée dans le groupe acide folique que dans le groupe placebo. Le test de la mémoire et de la vitesse de traitement de l'information était meilleur pour le groupe traité. Il n'y avait pas de différence significative pour les autres tests (213). Cette étude a montré des résultats positifs pour certaines composantes de la mémoire mais pour des doses d'acide folique très supérieures aux doses nutritionnels. Ces doses ne peuvent pas être présentes dans les compléments alimentaires.

Des études plus récentes ne montrent aucun effet sur l'impact des vitamines B dans le déclin cognitif.

Une étude réalisée sur 299 hommes de plus de 75 ans auxquels il était administré soit un complément de vitamines B12, B6 et B9 ou un placebo pendant 2 ans. Le complément comprenait 500 µg de vitamine B12, 2 mg d'acide folique, 25 mg de vitamine B6 par jour. Cette supplémentation n'a eu aucun effet bénéfique sur les fonctions cognitives du sujet âgé et n'a pas réduit le risque de déclin cognitif ou de démence (214) Cette étude montre qu'une supplémentation à des doses très supérieures aux ANC ne permet pas de résultats adéquats sur les fonctions cognitives.

L'effet des vitamines B6 B9 et B12 est donc controversé. D'autres études doivent être effectuées pour conclure de l'effet bénéfique ou non des compléments alimentaires. En revanche, une alimentation correcte qui permet d'avoir des taux plasmatiques adéquats en ces vitamines est bénéfique pour diminuer le déclin cognitif.

III.2.5. Les plantes

III.2.5.1. Le *Ginkgo biloba*

III.2.5.1.1. Présentation



Figure 25 : Feuille de Ginkgo biloba

Le ginkgo, *Ginkgo biloba*, dernier survivant de la famille des Ginkgoaceae est un arbre ornemental présent dans le monde entier. Il est étonnamment résistant à toutes sortes d'agressions : froid, sécheresse, pollution, bactéries, virus, champignons, parasites, insectes. Il peut atteindre 30 à 40 m de haut.

Les feuilles en forme d'éventail, à limbe aplati de 4 à 10 cm de long, de couleur vert jaunâtre, sont alternes ou disposées en bouquets sur les rameaux. Polymorphe, la feuille de ginkgo

peut être très divisée, bilobée ou presque entière. Les fleurs sont unisexuées : les mâles, en chaton, les femelles réduites à un ou deux ovules orthotropes nus. Le « fruit » est une « drupe » à aspect de prune jaune dont les téguments dégagent en se décomposant une odeur désagréable d'acides propioniques et butyrique. La partie charnue se décompose très vite une fois tombée à terre, laissant apparaître un noyau contenant une amande comestible.

La partie utilisée à visée thérapeutique est la feuille (figure 25) qui est inscrite à la pharmacopée française Xème édition, 2009. Elle fait l'objet d'une monographie à la Pharmacopée européenne. Elle doit contenir au minimum 0.5% de flavonoïdes exprimés en hétérosides flavonoïques. Cette feuille sert à la fabrication d'un extrait sec standardisé (EGb761) obtenu par l'action d'un mélange acétone-eau sur les feuilles de Ginkgo.

Le Ginkgo est présenté comme recommandé dans le traitement symptomatique de l'insuffisance cérébrale

- Difficulté de concentration
- Altération de la mémoire
- Confusion
- Troubles de l'humeur
- Etourdissements
- Céphalées

ainsi que dans la prévention des démences cérébrales légères à modérées.

Il est également présenté comme ayant un intérêt vu son mécanisme d'action dans le traitement des symptômes liés à l'insuffisance vasculaire cérébrale, les troubles vasculaires périphériques de la microcirculation, les insuffisances veino-lymphatiques, les troubles visuels et olfactifs de cause vasculaire, ainsi que dans la maladie de Reynaud, les artériopathies des membres inférieurs et les troubles auditifs (acouphènes, vertiges, baisse d'acuité) (215)

III.2.5.1.2. Mécanisme d'action

Les produits à base de Ginkgo sont utilisés dans le traitement des troubles liés à une diminution des performances intellectuelles et motrices et en vue de l'amélioration de l'irrigation cérébrale et périphérique. Les feuilles renferment différents constituants responsables de ces activités.

Elles renferment des flavonoïdes qui agissent à tous les niveaux du système circulatoire. Ils relaxent et renforcent la résistance capillaire, diminuent la perméabilité capillaire et augmentent l'irrigation cérébrale. En effet, le Ginkgo est également utilisé pour traiter tous types de problèmes circulatoires (jambes lourdes, hémorroïdes...)

De plus, le bilobalide, sesquiterpène à groupement tertio-butyle agit sur la chaîne respiratoire mitochondriale en provoquant une augmentation du quotient respiratoire mitochondriale et une stimulation de la voie de la glycolyse aérobie. Ce qui permet d'améliorer la captation du glucose et de l'oxygène. Le ginkgolide A, diterpène à cycle lactonique, et le bilobalide empêche la peroxydation des lipides cérébraux par augmentation d'une enzyme anti-oxydante : la glutathion transférase. Ils permettent également une relaxation de l'endothélium vasculaire au niveau cérébral et donc une meilleure résistance du cerveau à l'hypoxie et à l'ischémie. Les flavonoïdes protègent également les cellules cérébrales de l'agression par les radicaux libres en inhibant la peroxydation lipidique des membranes. Tout cela explique l'action du ginkgo sur le métabolisme neuronal.

Le ginkgétol, biflavones, inhibe la phospholipase A2, supprime l'expression de la cyclooxygénase 2 et de la NO-synthase, la production de la prostaglandine E2 ainsi que l'expression de l'interleukine 1 β . Le ginkgolide B, diterpènes à cycle lactonique, est un inhibiteur spécifique du récepteur du PAF (Platelet Activating Factor) qui est un médiateur phospholipidique intracellulaire impliqué dans divers processus : agrégation plaquettaire, thromboformation, réaction inflammatoire, allergie et bronchoconstriction. Ce qui explique l'action anti-inflammatoire du Ginkgo.

Le Ginkgo a également un effet anxiolytique et neuroprotecteur car il bloque les récepteurs sérotoninergiques donc il y a une augmentation de la sérotonine dans la synapse. Ce qui accroît l'activité de l'hippocampe, structure d'intégration de la mémoire. (215)

III.2.5.1.3. Doses recommandées et allégations

La posologie recommandée pour les extraits secs standardisés est alors de 120 mg à 240 mg par jour à répartir en 2 ou 3 prises. (216)

Il n'y a pas d'allégations connues pour le Ginkgo dans le fonctionnement du système nerveux central.

III.2.5.1.4. Précautions d'emploi, effets indésirables et contre-indications

Les rares effets indésirables qui peuvent survenir avec l'extrait des feuilles de Ginkgo sont des troubles gastro-intestinaux, des maux de têtes, des étourdissements, des réactions cutanées allergiques. Aucune interaction n'a été signalée à ce jour. Cependant, en raison de l'action inhibitrice du PAF du ginkgo, des précautions sont recommandées avec les anticoagulants. Pour cette même raison, il faut cesser la prise de ginkgo 48h avant une intervention chirurgicale. (217)

Les principales monographies consacrées au ginkgo ne mentionnent ni précaution d'emploi ni contre-indication, sauf en cas d'hypersensibilité ou d'intolérance aux préparations à base de Ginkgo.

III.2.5.1.5. Etudes d'efficacité

« The Ginkgo Evaluation of Memory (GEM) study » est une étude qui a été réalisée sur 3069 participants âgés de 72 à 96 ans. Une partie de ces participants devait consommer 2 fois par jour 120 mg d'extrait de *Ginkgo biloba* alors que l'autre partie consommait un placebo avec un suivi d'environ 6 ans. Il n'y a pas de différence de déclin entre le groupe *G. biloba* et le groupe placebo. En effet, les taux annuels de déclin (z scores) de différent pas entre le *G. biloba* et le groupe placebo dans plusieurs domaines notamment :

- La mémoire (0.043; 95% CI, 0.034-0.051 vs 0.041; 95% CI, 0.032-0.050)
- L'attention (0.043; 95% CI, 0.037-0.050 vs 0.048; 95% CI, 0.041-0.054)
- Le langage (0.045; 95% CI, 0.037-0.054 vs 0.041; 95% CI, 0.033-0.048)
- Les fonctions exécutives (0.092; 95% CI, 0.086-0.099 vs 0.089; 95% CI, 0.082-0.096)

De plus, il n'y a pas d'effets sur le déclin cognitif. Donc la prise 2 fois par jour de *G. biloba* à la dose de 120 mg n'a pas abouti à une baisse du déclin cognitif chez des individus âgés sains ou avec un léger déclin cognitif. (218)

Une autre étude a été réalisée sur 6 mois avec un groupe de patients (n = 176) qui prenait 120 mg/j d'un extrait de *Ginkgo biloba* et un autre groupe consommait un placebo. Il n'a été trouvé aucune preuve que la prise de l'extrait de *G. biloba* pendant 6 mois confère des bénéfices dans la démence modérée. (219)

III.2.5.2. Le ginseng et autres plantes adaptogènes

III.2.5.2.1. Présentation

Le *Panax ginseng* également appelé ginseng asiatique ou encore Ginseng de Chine ou de Corée est le plus réputé. Il est employé en médecine chinoise depuis des milliers d'années pour son action sur la longévité et la qualité de vie. En France, il est traditionnellement utilisé dans les asthénies fonctionnelles.

Panax quinquefolius est une autre espèce. Il est également appelé Ginseng d'Amérique.

Enfin, il existe l'Eleuthérocoque ou Ginseng de Sibérie (*Eleutherococcus senticosus*) qui lui est éloigné des deux autres espèces.

La racine de la plante (Figure 26) qui renferme les substances dotées de propriétés médicinales se développe lentement et est récoltée tous les 4 à 6 ans.



Figure 26 : Racine de *Panax ginseng*

Le *Panax ginseng* renferme des ginsénosides, principales substances actives de cette plante, alors que l'éléuthérocoque renferme des éléuthérosides dont les propriétés stimulantes et anti-oxydantes sont très proches. On y trouve aussi des glucanes spécifiques, les panaxanes, capables de faire baisser le taux de sucre sanguin, des polysaccharides complexes et une huile essentielle riche en substance volatile.

III.2.5.2.2. Propriétés

Les principaux effets bénéfiques sur la santé des 3 types de ginseng viennent de leur propriété anti-oxydante, de leur action stimulante sur le système immunitaire et l'activité cérébrale, et de leur capacité à protéger l'organisme contre les effets nocifs du stress.

Le ginseng est présenté comme aidant à combattre la fatigue et à retrouver la vitalité. En effet, une étude récente réalisée sur 90 personnes a mis en avant un effet antifatigue. Une dose de 1g ou 2g par jour d'un extrait de *P.ginseng* ou un placebo est administré à chaque groupe pendant 4 semaines. Les résultats mettent en évidence un effet antifatigue de *P. ginseng* avec une dose de 2 g/jour. De plus, il a été observé une diminution des radicaux libres et une augmentation de l'activité de la glutathion réductase avec la consommation de 1 g par jour de *P. ginseng*. Ce qui met en avant les propriétés anti-oxydantes du Ginseng et le fait que ce mécanisme intervient dans l'effet antifatigue (220). Il est également présenté comme pouvant augmenter les capacités de mémorisation. Une étude montre une amélioration de la mémoire du travail pour des doses de 100, 200 ou 400 mg de *P. quinquefolius* standardisé à 10.65% de ginsénosides. La fonction cognitive était mesurée à 1h, 3h et 6 h après l'administration. Ces effets sont distincts du ginseng asiatique et cela serait dû aux profils en ginsénosides. Ceci doit être approfondi par d'autres études. (221)

III.2.5.2.3. Doses recommandées et allégations

Pour l'état général ou contre la fatigue, prenez 100 à 150 mg d'extrait de *Panax ginseng* ou 200 à 300 mg de ginseng de Sibérie une fois par jour. Pour aider l'organisme en période de stress et de convalescence, il est préconisé de prendre les mêmes doses mais 2 fois par jour. Il faut commencer par des doses les plus faibles et augmenter progressivement. Certains spécialistes recommandent de faire des cures de 2-3 semaines avec un arrêt d'une semaine. Il n'est pas conseillé d'utiliser le Ginseng plus de trois mois d'affilée.

Le ginseng ne possède pas d'allégation dans le fonctionnement du système nerveux central.

III.2.5.2.4. Précautions d'emploi, effets indésirables et contre-indications

À doses recommandées, le ginseng ne provoque pas d'effets secondaires. En revanche, à doses plus élevées, il peut être responsable d'insomnie, de nervosité, de maux de tête et de troubles digestifs. Il faut alors diminuer les doses.

Le ginseng est à proscrire sans avis médical en cas d'hypertension ou de troubles du rythme cardiaque. Il est également contre-indiqué avec la prise d'antidépresseur inhibiteur de monoamine oxydase (IMAO). Les personnes qui prennent des traitements anticoagulants ou qui vont subir une intervention chirurgicale doivent s'abstenir de consommer ces plantes. (222)

III.2.5.2.5. Etudes d'efficacité

Une revue a analysé plusieurs études et a conclu qu'il n'y avait pas assez de preuves convaincantes pour établir l'effet bénéfique du ginseng dans la cognition chez les sujets sains ainsi que chez les patients atteints de démence (223). D'autres essais devront être réalisés.

III.2.6. La vitamine D

III.2.6.1. Présentation

La vitamine D est une hormone classiquement associée à la régulation du métabolisme phosphocalcique et à l'ostéogénèse. Néanmoins, des effets extra-osseux notamment sur le système nerveux central ont été observés. En effet, la vitamine D est une hormone neurostéroïde indispensable au fonctionnement neurophysiologique associant à la fois des propriétés de régulation des neurotransmetteurs comme l'acétylcholine et des facteurs neurotrophiques, ainsi que des mécanismes neuroprotecteurs anti-dégénératifs liés à ses effets antioxydants, antiinflammatoires et anti-ischémiques (224).

III.2.6.2. Doses recommandées et allégations

Les doses recommandées concernent la prévention de l'ostéoporose. L'apport journalier de vitamine D est de 10 à 15 µg par jour à partir de 75 ans. Elle peut être prise en dehors ou au moment des repas. (cf annexe IV)

La vitamine D ne possède pas d'allégation pour le fonctionnement du système nerveux central. Cet effet n'est donc pas reconnu.

III.2.6.3. Etudes d'efficacité

Plusieurs études ont été réalisées pour analyser l'efficacité de la vitamine D sur les performances cognitives.

Suite à 5 études réalisées entre 1979 et 2008 qui ont montré des résultats hétérogènes, des études plus récentes ont été réalisées.

Llewellyn *et al.* et Wilkins *et al.* ont démontré que les concentrations sériques en vitamine D les plus basses sont associées à un risque plus élevé d'avoir des scores pathologiques à différents tests de performance cognitive (225, 226). Anweiler *et al* ont mis en évidence une association positive significative entre le déficit en vitamine D et un score pathologique à un test explorant le déclin cognitif (227). Buell *et al*, quant à eux, ont retrouvé chez patients indemnes de pathologies neuropsychiatriques une association linéaire positive significative entre la concentration sérique de 25OHD et le score obtenu à des tests explorant les fonctions exécutives et la vitesse de traitement de l'information (228)

Mais la carence en vitamine D pourrait n'être que le reflet de l'atteinte cognitive avec comme conséquence une réduction de apports alimentaires de vitamine D et une diminution de l'exposition solaire.

Des essais cliniques de grande envergure restent à définir pour évaluer l'impact et les modalités d'utilisation de la vitamine D dans cette indication.

III.2.7. La prégnéolone

La prégnéolone joue un rôle bénéfique sur le système nerveux et les fonctions cognitives et contribue à lutter contre le processus de vieillissement cérébral. Une étude a été menée au centre médical européen santé réalisée de mai 2007 à septembre 2008. Les 158 patients inclus étaient supplémentés en prégnéolone pour une durée minimum de 12 mois. Il a été conclu que la supplémentation permet la correction d'une carence éventuelle et une amélioration significative de l'onde P300 sur l'électroencéphalogramme, onde corrélée au vieillissement cérébral (229). Mais, la prégnéolone ne possède pas d'allégation.

III.2.8. La phosphatidylsérine

Il s'agit d'un phospholipide présent en grandes quantités dans les membranes des neurones et dans la gaine de myéline. Dans les années 1970-1980, elle était extraite du cerveau des bovins et était utilisée pour traiter les troubles de la mémoire liés au vieillissement et certaines dépressions des personnes âgées. Suite à l'épidémie d'encéphalopathie spongiforme bovine (maladie « de la vache folle ») la production de phosphatidylsérine d'origine animale a été suspendue.

On trouve aujourd'hui des compléments alimentaires contenant de la phosphatidylsérine d'origine végétale issu du soja. (= lécithine de soja)

L'organisme est en mesure de la synthétiser mais cette synthèse est complexe et demande une certaine dépense énergétique, un effort que l'organisme peut avoir du mal à fournir en cas de maladie ou de vieillissement. D'où l'intérêt d'un apport extérieur sous forme d'aliment ou de supplément. L'administration de phosphatidylsérine permettrait de rétablir l'intégrité des membranes neuronales et donc d'améliorer les troubles de la mémoire.

Une étude a été réalisée sur 30 sujets âgés de 50 à 90 ans qui se plaignaient de troubles de la mémoire auxquels on administrait de la phosphatidylsérine à la dose de 300 mg/j pendant 12 semaines. Il a été conclu qu'elle pouvait avoir un effet bénéfique sur les fonctions cognitives de ces personnes. (230)

Mais la phosphatidylsérine d'origine végétale semblerait peu absorbée par l'intestin et donc la preuve de son efficacité devra être encore démontrée. Elle ne possède pas d'allégation.

Suite à l'analyse des différents éléments pouvant entrer dans la composition des compléments alimentaires pour traiter les troubles de la mémoire, on peut voir que nombreux d'entre eux ne montre pas une réelle efficacité. En ce qui concerne les antioxydants, il faut plutôt privilégier les associations d'antioxydants. La supplémentation en Zinc et sélénium n'a pas d'intérêt majeur. Les oméga 3, quant à eux, montre une efficacité dans certaines études et pas dans d'autres. Est-ce qu'une supplémentation est réellement nécessaire ou une alimentation riche en oméga 3 permettrait un bon état du système nerveux ? Les études concernant les vitamines B sont également très controversés. Il faut privilégier les apports en tous ces éléments sous forme de complémentation chez les sujets en carences et non sous forme de supplémentation. Les plantes, ginkgo et ginseng ne présente pas d'efficacité majeure selon les études. De nouvelles études sur le rôle de la vitamine D ont été mises en avant mais il n'y a rien de très probants pour le moment. La prégnénolone et la phosphatidylsérine ont montré des effets bénéfiques sur le système nerveux mais le manque d'études ne nous permet pas de conclure.

Conclusion

La nutrition a un impact sur le vieillissement cérébral. En effet, une bonne alimentation permet de maintenir un état de fonctionnement du système nerveux central correct. Les personnes âgées en dénutrition sont plus à risque de dysfonctionnement du cerveau et ainsi de troubles de la mémoire.

Les glucides, nutriment indispensable au fonctionnement du cerveau, doivent être consommés dès le petit déjeuner et plutôt sous forme de glucides complexes que sous forme de glucides simples. Les glucides complexes permettent un apport régulier de sucres au cerveau alors que les glucides simples vont être utilisés immédiatement. Les protéines, riches en acides aminés doivent également faire partie de l'alimentation. En effet, ces acides aminés permettent la synthèse de neuromédiateurs qui permettent le bon fonctionnement du système nerveux central. Les lipides, en particulier ceux riches en acides gras polyinsaturés oméga 3 sont essentiels. En effet, le DHA, acide gras oméga 3 à longues chaînes est présent en partie au niveau du cerveau où elle fait partie des membranes, ce qui permet notamment une meilleure fluidité des membranes et donc un meilleur fonctionnement.

D'autres conseils nutritionnels sont importants comme par exemple une bonne hydratation, la consommation de fruits et légumes riches en antioxydants, la consommation de produits laitiers qui en raison de leur constituants ont des effets bénéfiques sur la santé neurocognitive des personnes âgées.

Mais cela est-il suffisant ou faut-il une supplémentation ? La supplémentation en vitamines anti-oxydantes qui permettent de diminuer le stress oxydant, mécanisme impliqué dans le vieillissement cérébral, a montré des résultats contradictoires. Il est préférable d'utiliser une association d'antioxydants. La supplémentation en oméga 3 à longues chaînes a également montré des résultats aléatoires. Les vitamines B, quant à elle, n'ont pas montré d'impact majeur. Pour ces 3 familles d'éléments, il est surtout démontré un intérêt du maintien des niveaux physiologiques. Il faut donc privilégier une complémentation chez les personnes carencées à la place d'une supplémentation. Les plantes, ginkgo et ginseng, ne possèdent pas d'allégations dans ce domaine et les études ne montrent pas d'efficacité. Certains éléments ont montré une efficacité mais vu le peu d'études leur intérêt reste encore à démontrer.

Lors d'une demande de compléments alimentaires pour le déclin cognitif à l'officine, il est donc important d'évaluer le statut nutritionnel du patient en le questionnant sur son alimentation pour évaluer s'il est carencé ou non. Si c'est le cas, on peut conseiller un complément alimentaire contenant particulièrement des antioxydants et des oméga 3. Plus

la formule est complète, plus il y aura une efficacité. Il faudra privilégier des cures de 1 mois par exemple 2 fois par an. A cela, il faut ajouter une bonne hygiène de vie. Il faut dormir suffisamment car le sommeil est indispensable à la mémoire, il faut stimuler les neurones (lire, communiquer...) et surtout adopter une alimentation équilibrée

Il faut donc préférer une alimentation équilibrée et composée des différents nutriments essentiels au fonctionnement du système nerveux central plutôt que d'utiliser une supplémentation qui n'a pas encore montré son réel impact. En effet, depuis la liste des 222 allégations autorisées publiés en mai 2012, le nombre d'allégations dans ce domaine a diminué.

Annexe I : Mini-Mental State Examination (MMSE)

Mini-Mental State Examination dans sa version consensuelle établie par le groupe de recherche et d'évaluation des outils cognitifs (GRECO)

Orientation

Je vais vous poser quelques questions pour apprécier comment fonctionne votre mémoire. Les unes sont très simples, les autres un peu moins. Vous devez répondre du mieux que vous pouvez.

1. En quelle année sommes-nous ?
2. En quelle saison ?
3. En quel mois ?
4. Quel jour du mois ?
5. Quel jour de la semaine ?

Je vais vous poser maintenant quelques questions sur l'endroit où nous nous trouvons :

6. Quel est le nom de l'hôpital où nous sommes ?
(si l'examen est réalisé en cabinet, demander le nom du cabinet médical ou de la rue où il se trouve)
7. Dans quelle ville se trouve-t-il ?
8. Quel est le nom du département dans lequel est située cette ville ?
9. Dans quelle région est situé ce département ?
10. À quel étage sommes-nous ici ?

Apprentissage

Je vais vous dire 3 mots. Je voudrais que vous me les répétiez et que vous essayiez de les retenir car je vous les redemanderai tout à l'heure.

11. Cigare
12. Fleur
13. Porte

Répétez les 3 mots.

Attention et calcul

Voulez-vous compter à partir de 100 en retirant 7 à chaque fois ?

14. 93
15. 86
16. 79
17. 72
18. 65

Pour tous les sujets, même ceux qui ont obtenu le maximum de points, demander : voulez-vous épeler le mot MONDE à l'envers : EDNOM. Le score correspond au nombre de lettres dans la bonne position. (Ce chiffre ne doit pas figurer dans le score global.)

Rappel

Pouvez-vous me dire quels étaient les 3 mots que je vous ai demandé de répéter et de retenir tout à l'heure ?

19. Cigare
20. Fleur
21. Porte

Langage

22. Montrer un crayon. *Quel est le nom de cet objet ?*
23. Montrer votre montre. *Quel est le nom de cet objet ?*
24. *Écoutez bien et répétez après moi : "Pas de mais, de si, ni de et"*
25. Poser une feuille de papier sur le bureau, la montrer au sujet en lui disant : *Écoutez bien et faites ce que je vais vous dire :*
Prenez cette feuille de papier avec la main droite
26. Pliez-la en deux
27. Et jetez-la par terre
28. Tendre au sujet une feuille de papier sur laquelle est écrit en gros caractères :
"Fermez les yeux" et dire au sujet : *Faites ce qui est écrit*
29. Tendre au sujet une feuille de papier et un stylo, en disant :
Voulez-vous m'écrire une phrase, ce que vous voulez, mais une phrase entière.
Cette phrase doit être écrite spontanément. Elle doit contenir un sujet, un verbe, et avoir un sens.

Praxies constructives

30. Tendre au sujet une feuille de papier et lui demander :
"Voulez-vous recopier ce dessin ?"

Compter 1 point pour chaque bonne réponse.

SCORE GLOBAL/30 (les seuils pathologiques dépendent du niveau socioculturel).

Source : <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/mmse.pdf>

Annexe II : Instrumental Activities of Daily Life (IADL)

Echelle d'Activités Instrumentales de la Vie Courante (IADL) ¹			
Identification du Patient :		Date :	
Capacité à ...		Cocher puis relier les points pour visualiser l'évolution :	
A – ... Utiliser le téléphone			
1 – De sa propre initiative, cherche et compose les numéros	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 – Compose un petit nombre de numéros bien connus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3 – Répond au téléphone mais n'appelle pas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4 – Incapable d'utiliser le téléphone	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
B – ... Faire les courses			
1 – Fait les courses de façon indépendante	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 – Fait seulement les petits achats tout seul	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3 – A besoin d'être accompagné quelque soit la course	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4 – Totalement incapable de faire les courses	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C – ... Préparer les repas			
1 – Prévois, prépare et sert les repas de façon indépendante	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 – Prépare les repas si on lui fournit les ingrédients	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3 – Est capable de réchauffer les petits plats préparés	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4 – A besoin qu'on lui prépare et qu'on lui serve ses repas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
D – ... Entretien du domicile			
1 – Entretiens seul la maison avec une aide occasionnelle pour les gros travaux	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 – Ne fait que les travaux d'entretien quotidiens	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3 – Fais les petits travaux sans parvenir à garder un niveau de propreté suffisant	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4 – A besoin d'aide pour toutes les tâches d'entretien du domicile	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5 – Ne participe pas du tout à l'entretien du domicile	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
E – ... Faire la lessive			
1 – Fait toute sa lessive perso. ou la porte lui-même au pressing	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 – Lave les petites affaires	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3 – Toute la lessive doit être faite par d'autres	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
F – ... Utiliser les moyens de transport			
1 – Peut voyager seul et de façon indépendante	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 – Peut se déplacer seul en taxi ou par autobus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3 – Peut prendre les transports en commun s'il est accompagné	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4 – Transport limité au taxi ou à la voiture avec accompagnement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5 – Ne se déplace pas du tout	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
G – ... Prendre les médicaments			
1 – S'occupe lui-même de la prise (dosage et horaire)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 – Peut les prendre par lui-même s'ils sont préparés à l'avance	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3 – Incapable de les prendre de lui-même	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
H – ... Gérer son budget			
1 – Totalement autonome (fait des chèques, paye ses factures,...)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 – Se débrouille pour les dépenses au jour le jour, mais a besoin d'aide pour gérer à long terme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3 – Incapable de gérer l'argent nécessaire à payer ses dépenses au jour le jour	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Identification de l'IDE (Paraphe) :			

¹ Instrumental Activities of Daily Living

Annexe III : Mini Nutritional Assessment (MNA)



Mini Nutritional Assessment MNA®

Nom:		Prénom:		
Sexe:	Age:	Poids, kg:	Taille, cm:	Date:

Répondez à la première partie du questionnaire en indiquant le score approprié pour chaque question. Additionnez les points de la partie Dépistage, si le résultat est égal à 11 ou inférieur, complétez le questionnaire pour obtenir l'appréciation précise de l'état nutritionnel.

Dépistage		J Combien de véritables repas le patient prend-il par jour?	
A Le patient présente-t-il une perte d'appétit? A-t-il mangé moins ces 3 derniers mois par manque d'appétit, problèmes digestifs, difficultés de mastication ou de déglutition?	0 = sévère baisse de l'alimentation 1 = légère baisse de l'alimentation 2 = pas de baisse de l'alimentation	0 = 1 repas 1 = 2 repas 2 = 3 repas	<input type="checkbox"/>
B Perte récente de poids (<3 mois)	0 = perte de poids > 3 kg 1 = ne sait pas 2 = perte de poids entre 1 et 3 kg 3 = pas de perte de poids		<input type="checkbox"/>
C Mobilité	0 = du lit au fauteuil 1 = autonome à l'intérieur 2 = sort du domicile		<input type="checkbox"/>
D Maladie aiguë ou stress psychologique lors des 3 derniers mois?	0 = oui 2 = non		<input type="checkbox"/>
E Problèmes neuropsychologiques	0 = démence ou dépression sévère 1 = démence modérée 2 = pas de problème psychologique		<input type="checkbox"/>
F Indice de masse corporelle (IMC = poids / (taille)² en kg/m²)	0 = IMC < 19 1 = 19 ≤ IMC < 21 2 = 21 ≤ IMC < 23 3 = IMC ≥ 23		<input type="checkbox"/>
Score de dépistage (sous-total max. 14 points)			<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
12-14 points:	état nutritionnel normal		
8-11 points:	risque de malnutrition		
0-7 points:	malnutrition avérée		
Pour une évaluation approfondie, passez aux questions G-R			
Evaluation globale		K Consomme-t-il?	
G Le patient vit-il de façon indépendante à domicile?	1 = oui 0 = non	<ul style="list-style-type: none"> Une fois par jour au moins des produits laitiers? <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Une ou deux fois par semaine des oeufs ou des légumineuses <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Chaque jour de la viande, Du poisson ou de volaille, <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non 	<input type="checkbox"/>
H Prend plus de 3 médicaments par jour?	0 = oui 1 = non	0.0 = si 0 ou 1 oui 0.5 = si 2 oui 1.0 = si 3 oui	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
I Escarres ou plaies cutanées?	0 = oui 1 = non	L Consomme-t-il deux fois par jour au moins des fruits ou des légumes?	<input type="checkbox"/>
		0 = non 1 = oui	
		M Combien de boissons consomme-t-il par jour? (eau, jus, café, thé, lait...)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
		0.0 = moins de 3 verres 0.5 = de 3 à 5 verres 1.0 = plus de 5 verres	
		N Manière de se nourrir Hôte	<input type="checkbox"/>
		0 = nécessite une assistance 1 = se nourrit seul avec difficulté 2 = se nourrit seul sans difficulté	
		O Le patient se considère-t-il bien nourri? (problèmes nutritionnels)	<input type="checkbox"/>
		0 = malnutrition sévère 1 = ne sait pas ou malnutrition modérée 2 = pas de problème de nutrition	
		P Le patient se sent-il en meilleure ou en moins bonne santé que la plupart des personnes de son âge?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
		0.0 = moins bonne 0.5 = ne sait pas 1.0 = aussi bonne 2.0 = meilleure	
		Q Circonférence brachiale (CB en cm)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
		0.0 = CB < 21 0.5 = CB ≥ 21 ≤ 22 1.0 = CB > 22	
		R Circonférence du mollet (CM en cm)	<input type="checkbox"/>
		0 = CM < 31 1 = CM ≥ 31	
		Evaluation globale (max. 16 points)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
		Score de dépistage	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
		Score total (max. 30 points)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
		Appréciation de l'état nutritionnel	
		de 24 à 30 points <input type="checkbox"/>	état nutritionnel normal
		de 17 à 23,5 points <input type="checkbox"/>	risque de malnutrition
		moins de 17 points <input type="checkbox"/>	mauvais état nutritionnel

Ref. Velaz B, Velaz H, Abellan G, et al. Overview of the MNA® - its History and Challenges. J Nutr Health Aging 2006;10:456-465.
Rubenstein LZ, Herber JO, Salva A, Guigoz Y, Velaz B. Screening for Undernutrition in Geriatric Practice: Developing the Short-Form Mini Nutritional Assessment (MNA-SF). J Geront 2001;56A: M398-377.
Guigoz Y. The Mini-Nutritional Assessment (MNA®) Review of the Literature - What does it tell us? J Nutr Health Aging 2006; 10:466-467.
© Société des Produits Nestlé, S.A., Vevey, Switzerland, Trademark Owners
© Nestlé, 1994, Revision 2006. N67200 12/99 10M
Pour plus d'information: www.mna-elderly.com

D'après le Nestlé Nutrition Institute, 2006 : http://www.mna-elderly.com/practice/forms/MNA_french.pdf

Annexe IV : ANC des vitamines

Population / vitamine	C mg	B1 mg	B2 mg	B3 mg	B5 mg	B6 mg	B8 µg	B9 µg	B12 µg	A µg	E mg	D µg	K µg
Nourrissons	50	0.2	0.4	3	2	0.3	6	70	0.5	350	4	20-25	5-10
1-3 ans	60	0.4	0.8	6	2.5	0.6	12	100	0.8	400	6	10	15
4-6 ans	75	0.6	1	8	3	0.8	20	150	1.1	450	7.5	5	20
7-9 ans	90	0.8	1.3	9	3.5	1	25	200	1.4	500	9	5	30
10-12 ans	100	1	1.4 G 1.3 F	10	4	1.3	35	250	1.9	550	11	5	40
13-15 ans (G)	110	1.3	1.6	13	4.5	1.6	45	300	2.3	700	12	5	45
13-15 ans (F)	110	1.1	1.4	11	4.5	1.5	45	300	2.3	600	12	5	45
16-19 ans (G)	110	1.3	1.6	14	5	1.8	50	330	2.4	800	12	5	65
16-19 ans (F)	110	1.1	1.5	11	5	1.5	50	300	2.4	600	12	5	65
Hommes adultes	110	1.3	1.6	14	5	1.8	50	330	2.4	800	12	5	45
Femmes adultes	110	1.1	1.5	11	5	1.5	50	300	2.4	600	12	5	45
Personnes âgées > 75 ans	120	1.2	1.6	14 H 11 F	5	2.2	60	330- 400	3	700 H 600 F	20-50	10-15	70
Femmes enceintes	120	1.8	1.6	16	5	2	50	400	2.6	700 (3e t)	12	10	45
Femmes allaitantes	130	1.8	1.8	15	7	2	55	400	2.8	950	12	10	45

Source : <http://www.nutrition-expertise.fr/mineraux/119-tableaux-anc.html>

Annexe V : ANC des minéraux

Population / Minéraux	Calcium (mg)	Phosphore (mg)	Magnésium (mg)	Fer (mg)	Zinc (mg)	Cuivre (mg)	Fluor (mg)	Iode (µg)	Sélénium (µg)	Chrome (µg)
1-3 ans	500	360	80	7	6	0.8	0.5	80	20	25
4-6 ans	700	450	130	7	7	1	0.8	90	30	35
7-9 ans	900	600	200	8	9	1.2	1.2	120	40	40
10-12 ans	1200	830	280	10	12	1.5	1.5	150	45	45
13-15 ans (G)	1200	830	410	13	13	1.5	2	150	50	50
13-15 ans (F)	1200	800	370	16	10	1.5	2	150	50	50
16-19 ans (G)	1200	800	410	13	13	1.5	2	150	50	580
16-19 ans (F)	1200	800	370	16	10	1.5	2	150	50	50
Hommes adultes	900	750	420	9	12	2	2.5	150	60	65
Femmes adultes	900	750	360	16	10	1.5	2	150	50	55
Hommes >65 ans	1200	750	420	9	11	1.5	2.5	150	70	70
Femmes >65 ans	1200	800	360	9	11	1.5	2	150	60	60
Femmes enceintes 3e trimestre	1000	800	400	30	14	2	2	200	60	60
Femmes allaitantes	1000	850	390	10	19	2	2	200	60	55
Personnes âgées > 75 ans	1200	800	400	10	12	1.5	2	150	60	-

Source : <http://www.nutrition-expertise.fr/mineraux/119-tableaux-anc.html>

Bibliographie

1. **Organisation mondiale de la santé (OMS)**. Statistiques sanitaires mondiales, 2012, 180p
2. **Maheux A.** Gériatrie Vieillessement-Module 5. Paris : Vernazobres grego, 2012, 268p (Collection intermed)
3. **Organisation mondiale de la santé (OMS)**. Faits marquants sur le vieillissement. [En ligne] [consulté en novembre 2012] Disponible sur : <http://www.who.int/ageing/about/facts/fr/index.html>
4. **Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (INPES)**. Le PNNS c'est quoi ? Manger Bouger. [En ligne] [consulté en novembre 2012] Disponible sur : <http://www.mangerbouger.fr/pnns/le-pnns-c-est-quoi.html>
5. **Ska B, Joannette Y.** Vieillessement normal et cognition. Rev Médecine/sciences, 2006, 22,3, p284-287
6. **Krause K.H.**, Bases biologiques du vieillissement. Vulnérabilité et vieillissement : comment les prévenir, les retarder ou les maîtriser, 2002, p47-54
7. **Rheims S., Gonthier R.**, Vieillessement normal. Données épidémiologiques et sociologiques. Prévention du vieillissement pathologique. In : Neurologie gériatrie. Rueil-Malmaison : Pradel, 2010, p147-154 (Collection ECN Med)
8. **Tubiana M.**, Le vieillissement : aspects médicaux et sociaux. Comptes rendus biologiques, 2002, 325, 6, p 699-712
9. **Delacourte A.** Le vieillissement cérébral. In : Thiebault CM, Sprumont P, Le sport après 50 ans. Bruxelles : De boeck université, 2005, p61-65
10. **Le Deun P., Gentric A.**, Vieillessement réussi : Définitions, stratégies préventives et thérapeutiques. Mt, 2007, 13,1, p3-15
11. **Haleng J. Pincemail J ; Defraigne J.O. et al.**, Le stress oxydant. Rev Med Liege 2007,62,10 ,p 628-638
12. **Drouin A.**, Impact du stress oxydant et de l'athérosclérose sur la fonction vasculaire cérébrale au cours du vieillissement. Thèse de Docteur d'université. Montréal : Université de Montréal, 2009, 254p

13. **Garait B.**, Le stress oxydant induit par voie métabolique (régimes alimentaires) ou par voie gazeuse (hyperoxie) et effet de la GliSODin®. Thèse de docteur d'université. Grenoble : 2006
14. **Belkheiri N.**, Dérivés phénoliques à activité antiathérogènes. Thèse de Docteur d'université. Toulouse : Université de Toulouse, 2010,244p
15. **Barouki R.**, Stress oxydant et vieillissement. Rev Médecine/Sciences, 2006, 22, 3, p266-272
16. **Defraigne JO., Pincemail J.**, Stress oxydant et antioxydants : mythes et réalités. Rev Med Liège, 2008, 63, p10-19
17. **Gueye PM.**, Phénotypes majeurs de l'haptoglobine humaine et stress oxydant induit par l'hémoglobine extra-érythrocytaire sur le globule rouge. Thèse de Docteur en Pharmacie. Strasbourg : Université Louis Pasteur, 2007, 251p
18. **Droge W.** Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev*, 2002, 82, p47-95.
19. **Migdal C., Serres M.**, Espèces réactives de l'oxygène et stress oxydant. *Médecine/sciences*, 2011, 4, 27, p405-412
20. **Barberger-gateau P., Delcourt C., Berr C.** Peroxydation lipidique et vieillissement cérébral : apport des études épidémiologiques. *OCL*, 2006, 13, p54-58
21. **Favier A.**, Le stress oxydant Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. *L'actualité chimique*, 2003, p108-115
22. **Berger MM.**, Manipulations nutritionnelles du stress oxydant : état des connaissances. *Nutrition clinique et métabolisme*, 2006, 20, p48-53
23. **Valko M., Leibfritz D., Moncol J. et al.** Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The International Journal of Biochemistry & cell biology*, 2007, 39, p44-84
24. **Bataille V., Bigot J., Cook J., et al.** Comment fonctionne notre mémoire. In : Etude nationale 2011. Mémoire de la plainte à l'oubli, repérer pour mieux accompagner. Paris : Agirc-Arrco, 2012, p19-33

25. **Desfosses J., Paquette I.**, enjeux du vieillissement : aspects biologiques, cognitifs et psychosociaux, 2011, 51 diapositives
26. **Cynober L. , Alix E., Arnaud-Battandier F. et al.** Apports nutritionnels conseillés chez la personne âgée. Nutr Clin Métabol., 2000 , 14, Suppl 1 , p3-60
27. **Villeneuve S., Belleville S.**, Réserve cognitive et changements neuronaux associés au vieillissement, Psychologie et neuropsychiatrie du vieillissement, 2010, 8, 2, p133-140
28. **Stern Y.**, Cognitive reserve. Neuropsychologia, 2009, 47, p2015-2028.
29. **Kalpouzos G, Eustache F, Desgranges B.** Cognitive reserve and neural networks in normal aging and Alzheimer's disease. Psychol NeuroPsychiatr Vieil, 2008, 6, p97-105.
30. **Michel J.-P., Herrmann F.R., Zekry D.**, Rôle de la réserve cérébrale en pathologie cognitive, Gériatrie, 2009, 224, 40, p2190-2194
31. **Sieroff E, Piquard A,** Attention et Vieillesse, Psychologie et neuropsychiatrie du vieillissement, 2004, 2, 4, p257-269
32. **Reynaud E.**, Attention soutenue et vieillissement normal : adaptation du test des deux barrages de Zazzo pour les 60 à 90 ans. Mémoire en vue de l'obtention du diplôme d'état de psychomotricien. Toulouse : Faculté de médecine Toulouse Rangueil, 2008, 79p
33. **Deschamps R., Moulignier A.** La mémoire et ses troubles. EMC-Neurologie 2, 2005, p505-525
34. **Sarazin M.**, Vieillesse cérébrale. Correspondances en médecine, 2000,1, p43-56
35. **Arnold AM.**, Mémoire « mémoire ». La lettre du Psychiatre, 2011, 7, 2, p43
36. **Mazzone F.**, Fonctions cognitives et réponse à des traitements non pharmacologiques dans la dépression résistante de la personne âgée. Thèse de Docteur en médecine. Rouen : Faculté mixte de médecine et de pharmacie de Rouen, 2012, 234p
37. **Collette F., Salmon, E.** Les modifications du fonctionnement exécutif dans le vieillissement normal. Psychologie française, 2013, 18p

38. **Dauvilliers Y., Billiard M.**, Aspects du sommeil normal. EMC-Neurologie, 2004, p458-480
39. **Nguyen-Michel VH., Lâm XY., Sebban C.**, Le sommeil et ses troubles chez le sujet âgé. L'information psychiatrique, 2010, 86, p57-65
40. **Nicolas A., Dorey J.-M., Charles E. et al**, Sommeil et dépression chez la personne âgée, Psychologie et neuropsychiatrie du vieillissement, 2010, 8,3, p171-178
41. **Leger D.** Horloge biologique et rythme veille sommeil. Journal de pédiatrie et de puéricultrice 19, 2006, p232-244
42. **Faure S.**, une mélatonine indiquée dans le traitement de l'insomnie. Actualités pharmaceutiques, 2008, 47, 475, p8
43. **OSR Médical.** Sommeil normal, 2007, [En ligne] [consulté en décembre 2012] Disponible sur : <http://www.osrmedical.com/abc-du-sommeil/sommeil-selon-les-ages/>
44. **Rigaud A.-S., Bayle C., Latour F. et al**, Troubles psychiques des personnes âgées Psychiatry of the elderly, EMC-Psychiatrie, 2005, 2, p259-281
45. **Laudet J.**, Géroto : l'infirmière en gérontologie. Wolters Kluwer France, 2006, 364p
46. **Ergis AM.**, Vieillesse normale. [En ligne] [consulté en janvier 2013] Disponible sur : <http://www.youscribe.com/catalogue/ressources-pedagogiques/education/cours/l-essentiel-de-ce-chapitre-est-tire-du-cours-de-1672015>
47. **Société française de documentation et de recherche en médecine générale.** Toute difficulté de mémoire n'annonce pas un Alzheimer. Bibliomed, 2006, 447
48. **Cantegreil-Kallen I.** Le vieillissement normal des fonctions cognitives, 2009, 18 p
49. **Thomas-anterion C.** Outil neuropsychologique de première ligne : apport du memory impairment screen (MIS) et du MIS-D dans la MA. Le journal faxé du neurologue, 2009
50. **Acket B., Lemesle B., Puel M., et al.** Que reste-t-il du MCI en 2009 ? Neurologie.com, 2009, 1, 6, p177-179

51. **Proult M., Sautou-miranda V., Montagner A., et al.** Epidémiologie, diagnostic et traitement de la maladie d'Alzheimer. Rev Actualités pharmaceutiques, 2009, 481
52. **Soto M., Reynish E., Nourhashémi F. et al.** Aspects cliniques de la maladie d'Alzheimer. La presse médicale, 2007, 36, 10 part 2, p1491-1499
53. **Govaerts L., Schoenen J., Bouhy D.,** Pathogénie de la maladie d'Alzheimer : les mécanismes moléculaires et cellulaires. Rev Med Liège, 2007, 62, 4, p209-215
54. **Buxeraud J.,** La maladie de Parkinson. Rev Actualités pharmaceutiques, 2009, 489, p26
55. **Defebvre L.,** La maladie de Parkinson et les syndromes parkinsoniens apparentés Parkinson's disease and other parkinsonian syndromes. Médecine nucléaire, 2007, 31, p304-313
56. **ANSES.** Les apports nutritionnels conseillés. [En ligne] [consulté en février 2013] Disponible sur : <http://www.anses.fr/fr/content/les-apports-nutritionnels-conseillés>
57. **Hebuterne X., Alix E., Raynaud-Simon A. et al.** Traité de nutrition de la personne âgée : Nourrir l'homme malade. Paris : Springer, 2009, 300p.
58. **Chevallier L.** Nutrition : principes et conseils. 3^{ème} édition. Paris : Elsevier Masson SAS, 2009, 254p.
59. **Boutry C., Bos C., Tomé D.,** Les besoins en acides aminés. Nutrition clinique et métabolisme, 2008, 22, p151-160
60. **Jacotot B., Campillo B.,** Nutrition humaine. Paris : Masson, 2003, 311 p
61. **Legrand P.,** Les acides Gras : Structures, fonctions, Apports nutritionnels conseillés. Cahiers de nutrition et de diététique, 2007, 42 supplément 1, p7-12
62. **Herbaut C.,** Oméga 3 et santé. Revue médicale de Bruxelles, 2006, 27, p S355-S360
63. **Guesnet P., Alessandri J-M., Astorg P et al.,** Les rôles physiologiques majeurs exercés par les Acides gras polyinsaturés (AGPI).OCL, 2005, 12,5, p333-343
64. Les apports nutritionnels conseillés en macro- et micronutriments pour la population. Journal de pédiatrie et de puériculture, 2007, 20, 2, p98-102

65. **Ferland G.**, Alimentation et Vieillesse. PUM, 2003, 350p
66. **Calluyere-vaubourg D, Soussans J-Y.**, Rôles du médecin-coordonnateur dans l'élaboration et la mise en place d'un protocole de prévention de la dénutrition au sein d'un ehpad ; difficultés et propositions, intérêts et limites. Essai de mise en place sur deux établissements différents. Paris : université rené descartes paris 5, 2004, 78p
67. **Seematter G., Chioléro R., Tappy L.**, Métabolisme du glucose en situation physiologique. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 28, 2009, p e175-e180
68. **Baudat N.**, Petit précis de nutrition. Rueil-Malmaison : Lamarre, 2008, 312p (Collection Etudiants IFSI. Les fondamentaux)
69. **Chegrani-conan C.**, La santé du cerveau est dans l'assiette: Mangez mieux, pensez mieux. Paris : Editions Eyrolles, 2010, 194p
70. **Ritz P., Sallé A., Berrut G.**, Variation de l'équilibre hydrique de la personne âgée. Nutrition clinique et métabolique, 2004, 18, p205-211
71. **Ferry M., Ritz P.**, Nutrition de la personne âgée. 4^{ème} édition. Paris : Elsevier Masson, 2012, p47-50
72. **Lesourd B., Ancellin R., Boclé JC., et al.** Guide nutrition à partir de 55 ans. [en ligne] [consulté en mars 2013] Disponible sur : <http://www.inpes.sante.fr/cfesbases/catalogue/pdf/932.pdf>
73. **Coudron O.**, La nutrition de la personne âgée. Pharma-sphère, 2011, 162, p20-22
74. **Duhamel J.-F., Brouard J.**, L'eau et l'hydratation : une nécessité pour la vie. Journal de pédiatrie et de puéricultrice, 2010, 23, 1, p9-12.
75. **Dufour A., Festy F.**, Guide des vitamines et des oligoéléments. Paris : Hachette Pratique, 2005, 563p
76. **CERIN**, L'alimentation des personnes âgées Recommandations et conseils pratiques, 2002, 36p
77. **Schlienger JL.**, Nutrition clinique pratique. Issy-les-moulineaux : Elsevier Masson SAS, 2011, 310p
78. Le PNNS c'est quoi ? MangerBouger. [en ligne] [consulté en avril 2013] Disponible sur : <http://www.mangerbouger.fr/le-pnns-c-est-quoi.html>

79. **Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (INPES).** Mémo Nutrition. [En ligne] [consulté en avril 2013] Disponible sur : <http://www.inpes.sante.fr/CFESBases/catalogue/pdf/958.pdf>
80. **Lesourd B., Raynaud-Simon A., Mathey M-F.,** Comment favoriser la prise alimentaire des sujets âgés. *Nutrition clinique et Métabolisme*, 2001, 15, p177-188
81. **El Maghraoui A.,** Dénutrition, cachexie et ostéoporose. *Revue du rhumatisme monographies*, 2012, 5p
82. **Bonnaire-Petrovet S.,** Dénutrition protéino-énergétique du sujet âgé : dépistage, surveillance, mise en place d'un protocole de renutrition dans une structure ehpad. Thèse de docteur en médecine générale. Paris : université paris VII, 2009, 81p
83. **Lesourd B., Ancellin R., Boclé C., et al.** Livret d'accompagnement destiné aux professionnels de santé. INPES, 2006, 67p
84. **Peppersack T.,** L'altération des fonctions sensorielles et de l'appétit est-elle une fatalité chez le sujet âgé ? *Nutrition clinique et Métabolisme*, 2004, 18, p189-197
85. Troubles nutritionnels du sujet âgé. *Cahier de nutrition et de diététique*, 2001, 36, hors série 1.
86. **Antoun S., Basdevant A., Bouteloup C., et al.** Dénutrition une pathologie méconnue en société d'abondance, 2010, 94p
87. **Raynaud A., Revel-Delhom C., Alexandre D et al.,** Stratégie de prise en charge en cas de dénutrition protéino-énergétique chez la personne âgée. *Nutrition clinique et métabolisme*, 2007, 21, p120-133.
88. **Curtay J-P., Schotter E.,** Nutrithérapie : bases scientifiques et pratique médicale. Embourg : Testez..éditions, 2006, 592p
89. **Bourre J.-M,** Effets des nutriments sur les structures et les fonctions du cerveau : le point sur la diététique du cerveau. *Revue neurologie*, 2004, 160, p767-792
90. Les phytonutriments contre le vieillissement cérébral. Association Nutrition et prévention 2001
91. **Benton D, Ruffin MP, Lassel T et al.** The delivery rate of dietary carbohydrates affects cognitive performance in both rats and humans. *Psychopharmacology*, 2003, 166, p86-90.
92. **Ciok J, Dolna A.** Carbohydrates and mental performance--the role of glycemic index of food products. *Pol Merkur Lekarski*, 2006, 20, 117, p367-370

93. **Mayo Clinic.** Eating lots of carbs, sugar, may raise risk of cognitive impairment. Science Daily, 2012
94. **Benton D.,** Les glucides et le rendement cognitif chez les enfants, 2012, 4p
95. **Mendelsohn D., Riedel WJ., Sambeth A.,** Effects of acute tryptophan depletion on memory, attention and executive functions: A systematic review. Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 2009, 33, 6, p926-952
96. **Van de Rest O, Van der Zwaluw NL, De Groot L.** Literature review on the role of dietary protein and amino acids in cognitive functioning and cognitive decline. Amino Acids, 2013, 45, 5, p 1035-1045
97. **Morris MC, Evans DA, Bienias JL, et al.** Consumption of fish and n-3 fatty acids and risk of incident Alzheimer disease. Arch Neurol, 2003, 60, p940-946.
98. **Morris MC, Evans DA, Tangney CC, et al.** Fish consumption and cognitive decline with age in a large community study. Arch Neurol, 2005, 62, 12, p1849-1853.
99. **Barberger-Gateau P., Berr C.,** Nutrition et vieillissement cérébral : approche épidémiologique. La lettre scientifique de l'institut français pour la nutrition, 2005, 107, 8p
100. **Vogel T., Kaltenbach G, Geny B.,et al.** Vitamine B9, vitamine B12, homocystéine et fonctions cognitives. NPG Neurologie-Psychiatrie-Gériatrie, 2013, 13, 79, p225-231
101. **Stampfer MJ, Kang JH, Chen J, et al.** Effects of moderate alcohol consumption on cognitive function in women. N Engl J Med, 2005, 352, 3, 245-253
102. **Raynaud-Simon A.,** Nutrition, démences vasculaires et maladie d'Alzheimer. Nutrition clinique et métabolisme, 2004, 18, p181-188
103. **Nooyensa A, Bas Bueno-de-Mesquita H, J. van Boxtela MP, et al.** Fruit and vegetable intake and cognitive decline in middle-aged men and women: the Doetinchem Cohort Study. Dietary Surveys and Nutritional Epidemiology, 2011, 106, 5, p752-761
104. **Loef M, Walach H.** Fruit, vegetables and prevention of cognitive decline or dementia: a systematic review of cohort studies. J Nutr Health Aging, 2012, 16, 7, p626-630.

105. **Beard JL.**, Iron biology in immune function, muscle metabolism and neuronal functioning. *J Nutr*, 2001, 131, 568S-579S
106. **Baudin B.**, Homéostasie du fer et aspects nutritionnels. *Revue francophone des laboratoires*, 2012, 442, p55-59
107. **Calvaresi E, Bryan J.** B vitamins, cognition, and aging: a review. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*, 2001, 56, 6, p327-339.
108. **Tucker KL, Qiao N, Scott T, et al.** High homocysteine and low B vitamins predict cognitive decline in aging men: the Veterans Affairs Normative Aging Study. *Am J Clin Nutr*, 2005, 82, 3, p627-635.
109. **Camfield DA, Owen L, Scholey AB, et al.**, Dairy constituents and neurocognitive health in ageing. *British Journal of Nutrition*, 2011, 106, p159-174
110. **Crichton GE, Bryan J, Murphy KJ, et al.** Review of dairy consumption and cognitive performance in adults: findings and methodological issues. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2010, 30, 4, p352-361.
111. **Crichton GE, Elias M. F., Dore G. A. et al.** Relation between dairy food intake and cognitive function: The Maine-Syracuse Longitudinal Study. *International Dairy Journal*, 2012, 22, 1, p15-23
112. **Lieberman HR.**, Hydratation and cognition: a critical review and recommendations for future research. *J Am Coll Nutr*, 2007, 26, 5, p555S-561S
113. **Impact Médecine.** Santé et hygiène l'alimentation, Paris : chemin de traverse, 2010,
114. **Kuriyama S., Hozawa A., Ohmori K., et al.** Green tea consumption and cognitive function : a cross-sectional study from the Tsurugaya Project, 2006, *American society for clinical Nutrition*, 83, 2, p 355-361
115. **Guezennec CY.**, Nutrition et vigilance, 45ème JAND, 2005, 8p
116. **Wurtman RJ, Wurtman JJ, Regan MM, et al.** Effects of normal meals rich in carbohydrates or proteins on plasma tryptophan and tyrosine ratios. *Am J Clin Nutr*, 2003, 77, 1, p128-132
117. **Lévy-Dutel L, Scotto E.**, Vivre heureux et centenaire. Paris : Eyrolles, 2011, 111p

118. **Chabaud M.** La caféine. Antenne médicale de prévention du dopage (AMPD) Languedoc Roussillon, 2010, 8p
119. **Doro A.** Troubles du sommeil et micronutrition. www.lanutrition-santé.ch, 2012, 21p
120. **Ness AR., Gallacher JE., Bennett PD., et al.** Advice to eat fish and mood: a randomized controlled trial in men with angina. *Nutri Neurosci*, 2003, 6, 1, p63-65
121. **Silvers KM., Scott KM.,** Fish consumption and self-reported physical and mental health status. *Public Health Nutr*, 2002, 5, 3, p427-431
122. **Colin A., Reggers J., Castronovo V., et al.** Lipids, depression and suicide. *Encephale*, 2003, 29, 1, p49-58
123. **Suominen-Taipale AL, Partonen T, Turunen AW, et al.** Fish consumption and omega-3 polyunsaturated fatty acids in relation to depressive episodes: a cross-sectional analysis. *PLoS One*, 2010, 7,5,5, 25p
124. **Poleszak E, Szewczyk B, Kedzierska E, et al.** Antidepressant- and anxiolytic-like activity of magnesium in mice. *Pharmacol Biochem Behav*, 2004, 78, 1, p7-12
125. **Van der Speck V.,** Nutrition et bien être mental : Pourquoi et comment notre alimentation influence notre cerveau ? Bruxelles : De Boeck université, 2009, 357p.
126. **HE FJ., Nowson CA., MacGregor GA.,** Fruit and vegetables consumption and stroke : meta-analysis of cohort studies. *Lancet*, 2006, 28, 367, 9507, p320-326
127. **Haute Autorité de santé.** Recommandations pour la pratique clinique. Prévention vasculaire après un infarctus cérébral ou un accident ischémique transitoire, 2008.
128. **Ding EL., Mozaffarian D.,** Optimal dietary habits for the prevention of stroke. *Seminars in neurology*, 2006, 26,1, p11-23
129. **Bouteloup C., Ferrier A.,** Nutrition et accident vasculaire cérébral. *Nutrition clinique et métabolisme*. Elsevier Masson , 2011 p217-226
130. **Affsa,** Etude individuelle nationale des consommations alimentaires 2, 2009, 228p

131. **Commission européenne.** Directive 2002/46/CE relative au rapprochement des législations des Etats membres concernant les compléments alimentaires, 2002 [En ligne] [consulté en juin 2013] Disponible sur :
<http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:2002L0046:20060421:FR:PDF>
132. **Etat français.** Décret 2006-352 relatif aux compléments alimentaires. Legifrance, 2006 [En ligne] [consulté en juin 2013] Disponible sur :
<http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=LEGITEXT000006053466>
133. **Derbré S.,** Médicaments, compléments alimentaires, alicaments ou nutraceutiques, comment y voir clair ? Actualités pharmaceutiques, 2010, 496, p14-19
134. **Etat français.** Questions réponses sur les compléments alimentaires. Santé.gouv.fr, 2013 [En ligne] [consulté en juin 2013] Disponible sur :
<http://www.sante.gouv.fr/questions-reponses-sur-les-complements-alimentaires.html>
135. **Etat français.** Arrêté du 9 mai 2006 relatif aux nutriments pouvant être employés dans la fabrication des compléments alimentaires. Legifrance, 2006 [En ligne] [consulté en juin 2013] Disponible sur :
<http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000637294&dateTexte=&categorieLien=id>
136. Savoir lire les étiquettes des compléments alimentaires. Eureka Santé par Vidal. [En ligne] [consulté en juin 2013] Disponible sur :
<http://www.eukasante.fr/parapharmacie/bon-usage-complements-alimentaires/lire-etiquettes-complements-alimentaires.html>
137. **Parlement européen.** Rectificatif au règlement (CE) n° 1924/2006 du Parlement européen et du Conseil du 20 décembre 2006 concernant les allégations nutritionnelles et de santé portant sur les denrées alimentaires. [en ligne] [consulté en juin 2013] Disponible sur :
<http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2007:012:0003:0018:FR:PDF>
138. **Baillet Ophelia.** Quelle place pour le complément alimentaire dans l'arthrose à l'officine ? Thèse de Docteur en Pharmacie. Angers : Université d'Angers, 2012, 220p
139. **Anses.** Allégations nutritionnelles. [En ligne] [consulté en juin 2013] Disponible sur :
<http://www.anses.fr/fr/lexique/all%C3%A9gations-nutritionnelles>

140. **Commission européenne.** Règlement n°432/2012 de la commission du 16 mai 2012 établissant une liste des allégations de santé autorisées portant sur les denrées alimentaires, autres que celles faisant référence à la réduction du risque de maladie ainsi qu'au développement et à la santé infantiles. [En ligne] [consulté en juin 2013] Disponible sur : <http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2012:136:0001:0040:FR:PDF>
141. **Condemine-Piron C.,** Les allégations de santé des compléments alimentaires sont désormais réglementées. Antenne médicale de prévention du dopage, 2012, 11p
142. **Pacaud G, Six M-F.,** Tout savoir sur les vitamines et les minéraux. Bagnex (Hauts de seine) : Sélection du reader's Digest, 2004, 254p
143. **Roussel A.M., Ferry M.,** Stress oxydant et vieillissement. Nutrition clinique et métabolisme, 2002, 16, p285-291
144. **Guillette-Guyonnet S., Vellas B.,** Alimentation et prévention du déclin cognitif et de la démence. La revue canadienne de la maladie d'Alzheimer et autres démences. p18-27
145. **Berger M.** Can oxidative damage be treated nutritionally? Clinical Nutrition, 2005, 24, p172-183
146. **Kodentsova VM, Vrzhesinskaia OA, Mazo VK.** Vitamins and oxidative stress. Vopr Pitan, 2013, 82, 3, p11-18
147. **Pincemail J., Bonjean K., Cayeux K., et al.** Mécanismes physiologiques de la défense antioxydante. Nutrition clinique et métabolisme, 2002, 16, p 233-239
148. **Ferry M., Roussel A-M.,** Micronutrient status and cognitive decline in ageing. European Geriatric Medicine, 2011, 2, p15-21
149. **Fain O.,** Carences en vitamine C. La revue de médecine interne, 2004, 25 p872-880
150. **Allain P .,** L'acide ascorbique ou vitamine C. Pharmacorama, [En ligne] [consulté en juillet 2013] Disponible sur : <http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Vitaminesa12.php>,

151. **Gardès-Albert M., Bonnefont-Rousselot D., Abedinzadeh Z et al.**, Espèces réactives de l'oxygène Comment l'oxygène peut-il devenir toxique ?. L'actualité chimique, 2003, 6p
152. **Bougerne B.**, Conception et synthèse des dérivés phénoliques hautement fonctionnalisés et étude de leurs propriétés biologiques vis-à-vis des maladies cardiovasculaires (athérosclérose)., Thèse de Docteur d'université. Toulouse : Université de Toulouse III, Chimie-Biologie-Santé,2012, 256p
153. **Causse C.**, Le secrets de santé des antioxydants. Alpen Editions s.a.m., 2005, 100p
154. **Allain P.** Vitamine E ou tocophérol. Pharmacorama. [En ligne] [Consulté en juillet 2013] Disponible sur : <http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Vitamines5.php>
155. **Miyake Y., Fukushima W., Tanaka K., et al.** Dietary intake of antioxidant vitamins and risk of Parkinson's disease : a case-control study in Japan. European journal of Neurology, 2011, 18, 1, p106-113
156. **Weber CA., Ernest ME.** Antioxidants, Supplements, and Parkinson's Disease. The Annals of pharmacotherapy, 2006, 40, p 935-938
157. **Farina N, Isaac MG, Clark AR, et al.** Vitamin E for Alzheimer's dementia and mild cognitive impairment. In : Cochrane Database Syst Rev, John Wiley & Sons, Ltd, 2012, p1465-1858
158. **Lloret A., Badía MC., Mora NJ., et al.** Vitamin E paradox in Alzheimer's disease : it does not prevent loss of cognition and may even be detrimental. J Alzheimer Dis, 2009, 17, 1, p143-149.
159. Vitamine E – Micronutriments – Eléments nutritifs/guide – Etapes de la vie – Extenso [enligne] [consulté en juillet 2013] Disponible sur : <http://www.extenso.org/article/vitamine-e/>
160. **Sato R, Helzlsouer KJ, Comstock GW, et al.** A cross-sectional study of vitamin C and cognitive function in older adults: the differential effects of gender. J Nutr Health Aging 2006, 10, p37-44.
161. **Fillenbaum GG, Kuchibhatla MN, Hanlon JT, et al.** Dementia and Alzheimer disease in community dwelling elders taking vitamin C and/or vitamin E. Ann Pharmacother, 2005, 39, 12, p2009-2014

162. **Harrison FE.**, A critical review of vitamin C for the prevention of age-related cognitive decline and Alzheimer's disease. *J Alzheimer Dis*, 2012, 29,4, p711-726
163. **Cherubini A, Martin A, Andres-Lacueva C, et al.** Vitamin E levels, cognitive impairment and dementia in older persons: the InChianti study. *Neurobiol Aging* 2005, 26, p987-994.
164. **Kang JH, Cook N, Manson J, et al.** A randomized trial of vitamin E supplementation and cognitive function in women. *Arch Int Med*, 2006, 166, p2462-2468.
165. **Morris MC, Evans DE, Tangney CC, et al.** Relation of the tocopherol forms to incident Alzheimer disease and to cognitive change. *Am J Clin Nutr*, 2005, 81, p508-514.
166. **Usuro OB., Mousa SA.** Vitamin E forms in Alzheimer's disease: a review of controversial and clinical experiences. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2010, 50, 5, p414-419
167. **Zandi P, Anthony J, Khachaturian A, et al.** Reduced risk of Alzheimer disease in users of antioxidant vitamin supplements: the Cache County Study. *Arch Neurol*, 2004, 61, p82-88.
168. **Wengreen HJ, Munger RG, Corcoran CD, et al.** Antioxidant intake and cognitive function of elderly men and women: The Cache County Study. *J Nutr Health Aging*, 2007, 11, 3, p230-237.
169. **Maxwell C, Hicks M, Hogan D, et al.** Supplemental use of antioxidant vitamins and subsequent risk of cognitive decline and dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2005, 20, p45-51.
170. **Engelhart MJ., Geerlings MI, Ruitenberg A, et al.** Dietary intake of antioxidant nutrients and risk of Alzheimer disease. *JAMA*, 2002, 287, p3223-3229
171. **Dévore E, Grodstein F, van Rooij F, et al.** Dietary antioxidants and long-term risk of dementia. *Arch Neurol*, 2010, 67, p819-825.
172. **Gray S, Anderson M, Crane P, et al.** Antioxidant vitamin supplement use and risk of dementia or Alzheimer's disease in older adults. *J Am Geriatr Soc*, 2008, 56, p291-295.
173. **Miller ER 3rd, Pastor-Barriuso R, Dalal D, et al.** Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med*, 2005, 142, p37-46.

174. **Lonn E, Bosch J, Yusuf S, et al.** Effects of long-term vitamin E supplementation on cardiovascular events and cancer: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2005, 293, p1338-1347
175. **Imoberdorf R., Rühlin M., Ballmer P,** Zinc- un oligoélément vital à grand potentiel. *Forum Med Suisse*, 2010, 10, 44, p764-768
176. **Duhamel J-F.,** Nutrition et développement cérébral : place des micronutriments et des acides gras essentiels, 2007, 5p
177. **Roussel A-M.,Hininger F.,** Eléments- trace essentiels en nutrition humaine : chrome, sélénium, zinc et fer. *Endocrinologie-Nutrition*, EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Endocrinologie-Nutrition, 10-359-B-10, 2009
178. **Marcellini F, Giuli C, Papa R, et al.** Zinc status, psychological and nutritional assesment in old people recruited in five European countries: Zincage study. *Biogerontology*, 2006, 755, 6, p339-345.
179. **Maylor EA, Simpson EE, Secker DL, et al.** Effects of zinc supplementation on cognitive functions in healthy middle-aged and older adults: the ZENITH study. *Br J Nutr*, 2006, 96, 4, p752-760.
180. **Vasto S, Candore G, Listi F, et al.** Inflammation, genes and zinc in Alzheimer disease. *Brain Res Rev*, 2008, 10, p40-49
181. **Zhang S., Rocourt C., Cheng WH.,** Selenoproteins and the aging brain. *Mechanisms of Ageing and Development*, 2010, 131, p253-260
182. **Ducros V., Favier A.,** Métabolisme du sélénium. *EMC-Endocrinologie*, 2004, 1, p19-28
183. **MacFarquhar JK, Broussard DL, Melstrom P, et al.** Acute selenium toxicity associated with a dietary supplement. *Arch Intern Med*, 2010, 170, 3, p 256-261.
184. **Smorgon C, Mari E, Atti AR, et al.** Trace-elements and cognitive impairment: an elderly cohort study. *Arch Gerontol Geriatr Suppl*, 2004, p393-402.
185. **Gao S, Jin Y, Hall KS, et al.** Selenium level and cognitive functions in rural elderly Chinese. *Am J Epidemiol*, 2007, 165, 8, p 955-965.

186. **Hercberg S, Galan P.** Nutriments (vitamines, minéraux, microconstituants, AGPI oméga-3), pathologies et qualité de la santé. Rapport d'activité de l'unité de recherche en épidémiologie nutritionnelle (2007-2012), p6-11
187. **Williams RJ, Spencer JP.** Flavonoids, cognition, and dementia: actions, mechanisms, and potential therapeutic utility for Alzheimer disease. *Free Radic Biol Med*, 2012, 52, 1, p35-45
188. **Spencer J.,** The impact of fruit flavonoids on memory and cognition. *British Journal of Nutrition*, 2010, 104, p S40–S47
189. **Akbaraly NT, Faure H, Gourlet V, et al.** Plasma carotenoid levels and cognitive performance in an elderly population : results of the EVA study.2007, 62, 3, p308-316
190. **Grodstein F, Kang JH, Glynn RJ, et al.** A randomized trial of beta carotene supplementation and cognitive function in men: the Physicians' Health Study II. *Arch Intern Med*, 2007, 167, 20, p 2184-2190
191. **EFSA.,** EU Register on nutrition and health claims,2012, 727p
192. **Kesse-Guyot E, Fezeu L, Jeandel C, et al.** French adults' cognitive performance after daily supplementation with antioxidant vitamins and minerals at nutritional doses: a post hoc analysis of the Supplementation in Vitamins and Mineral Antioxidants (SU.VI.MAX) trial. *Am J Clin Nutr*, 2011, 94, 3, p892-899
193. **Mc Neill G, Avenell A, Campbell MK, et al.** Effect of multivitamin and multimineral supple on cognitive function in men and women aged 65 years old and over: a randomised controlled trial. *Nutr J*, 2007, 6, 10, 12
194. **Ailhaud G.,** Apports lipidiques et prise de poids : aspects qualitatifs, *OCL*, 2008, 15, 1, p37-40
195. **Freeman L.,** Acides gras essentiels, une supplémentation est indispensable à plusieurs niveaux. *Nutranews, Science, Nutrition, Prévention et Santé*, 2008, p8-15
196. **Lavialle M., Layé S.,** Acides gras polyinsaturés (oméga3, oméga6) et fonctionnement du système nerveux central. *Innovations agronomiques*, 2010,10, p25-42
197. **Chalon S.,** Acides gras poly-insaturés et fonctions cognitives. *Oléagineux, corps gras, lipides, dossier : « aliments fonctionnels et lipides »*, 2001, 4, p317-320

198. **ANSES**, Actualisation des apports nutritionnels conseillés pour les acides gras. Rapport d'expertise collective. Saisine n°2006-SA-0359, ANC AG, 2011, 323p
199. Hôpitaux universitaire de Genève, Faut-il prescrire des suppléments d'oméga 3 chez la personne âgée ? Capp-info.2007, 45, 7p
200. **Nilsson A., Radeborg K., Salo I., et al.** Effects of supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids on cognitive performance and cardiometabolic risk markers in healthy 51 to 72 years old subjects : a randomized controlled cross-over study. *Nutrition Journal*, 2012,11, 99, p1-22
201. **Yurko-Mauro K., McCarthy D, Rom D., et al.** Beneficial effects of docosahexaenoic acid on cognition in age-related cognitive decline. *Alzheimer's & Dementia : The Journal of the Alzheimer's association*, 2010, 6, 6, p456-464
202. **Stough C., Downey L., Silber B., et al.** The effects of 90-day supplementation with the oméga-3 essential fatty acid docosahexaenoic acid (DHA) on cognitive function and visual acuity in a healthy aging population. *Neurobiology of Aging*, 2012, 33, 4, p824.e1-824.e3
203. **Van de rest O., Geleijnse JM, Kok FJ, et al.** Effect of fish oil on cognitive performance in older subjects: a randomized, controlled trial. *Neurology*, 2008, 71, p430-438.
204. **Quinn JF, Raman R, Thomas RG, et al.** Docosahexaenoic acid supplementation and cognitive decline in Alzheimer disease: a randomized trial. *Jama*, 2010, 304, p1903-1911
205. **Carney R., Freedland K, Rubin E. et al.** Omega-3 Augmentation of sertraline in treatment of depression in patients with coronary heart disease A Randomized Controlled Trial. *JAMA*, 2009, 302, 15, 7p
206. **Féart. C., Peuchant E., Letenneur L.,** Plasma eicosapentaenoic acid is inversely associated with severity of depressive symptomatology in the elderly: data from the Bordeaux sample of the Three-City Study. *Am J Clin Nutr*, 2008, 87, p1156-1162
207. **Lespérance F., Frasure-Smith N., St-André E.,et al.** The efficacy of omega-3 supplementation for major depression: a randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry*, 2010, 72, 8, p1054-1062
208. **Guilland J-C., Lequeu B.,** Encyclopédie des vitamines : du nutriment au médicament aspects nutritionnels. Paris : Edition Tec et Doc, 2009, volume2, p850-1640

209. **Smach MA, Naffeti S, Charfeddine B, et al.** Homocystéine, vitamine B12 et acide folique dans le déclin cognitif chez les personnes âgées. *Pathol Biol*, 2012, 9p
210. Medqual. Vitamines et minéraux [En ligne] [consulté en octobre 2013] Disponible sur :
[http://www.medqual.fr/pro/Marie/RESSOURCES%20ET%20INFORMATIONS/PHARMA
COLOGIE/MRS/MRS09_vitamines_mineraux.pdf](http://www.medqual.fr/pro/Marie/RESSOURCES%20ET%20INFORMATIONS/PHARMA%20COLOGIE/MRS/MRS09_vitamines_mineraux.pdf)
211. **Haan MN, Miller JW, Aiello AE et al.** Homocysteine, B vitamins, and the incidence of dementia and cognitive impairment: results from the Sacramento Area Latino Study on Aging. *Am J Clin Nutr*, 2007, 2, p511-517
212. **Clarke R, Birks J, Nexo E et al.** Low vitamin B-12 status and risk of cognitive decline in older adults. *Am J Clin Nutr*, 2007, 5, p1384-1391
213. **Rheault I.** L'acide folique peut-il améliorer la performance cognitive des aînés ? *actualité médicale*, 2007
214. **Ford AH, Flicker L, Alfonso H, et al.** Vitamins B(12), B(6), and folic acid for cognition in older men. *Neurology*, 2010, 26, 75, 17, 1540-1547
215. **Millot M.** Le ginkgo. *Actualités pharmaceutique*, 2010, 492, p41-43
216. **Sierpina VS, Wollschlaeger B, Blumenthal M.** *Ginkgo biloba*, *Am Fam Physician*, 2003, 68, 5, p923-926.
217. **Roland PD, Nergård CS.** Ginkgo biloba effect, adverse events and drug interaction, *Tidsskr Nor Laegeforen*, 2012, 132, 8, p956-959.
218. **E.Snitz B., S.O'Meara E., C.Carlson M., et al.** Ginkgo Biloba for preventing decline in older adults : a randomized trial. *JAMA*, 2009, 302, 24, p2663-2670
219. **McCarney R., Fisher P., Iliffe S et al.** Ginkgo biloba for mild to moderate dementia in a community setting: a pragmatic, randomised, parallel-group, double-blind, placebo-controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2008, 23, 12, p1222-1230.
220. **Kim HG., Cho JH., Yoo SR.,et al.** Antifatigue effects of Panax ginseng C.A. Meyer : a randomised , double-blind, placebo-controlled trial. *PLoS One*, 2013, 8, 4, 22p

221. **Scholey A, Ossoukhova A, Owen L, et al.** Effects of American ginseng (*Panax quinquefolius*) on neurocognitive function: an acute, randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover study, *Psychopharmacology*, 2010, 212, 3, p345-356.
222. **Couture E.**, Le ginseng. *Le médecin du Québec*, 37, 6, 2002
223. **Geng J, Dong J, Ni H, et al.** Ginseng for cognition. In : *Cochrane Database Syst Rev*, John Wiley & Sons, Ltd, 2010, 8, 12
224. **Annweiler C, Schott AM, Berrut G., et al.** Vitamine D et cognition, du soleil pour le crépuscule de l'esprit. *Ann Géronto*, 2009, 2, 4, p 2239-2242
225. **Llewellyn DJ, Langa K, Lang I.** Serum 25-Hydroxyvitamin D concentration and cognitive impairment. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 2009, 22, 3, p188-195
226. **Wilkins CH, Birge SJ, Sheline YI, et al.** Vitamin D deficiency is associated with worse cognitive performance and lower bone density in older African Americans. *J Natl Med Assoc*, 2009, 101, p349-354
227. **Annweiler C, Schott AM, Allali G, et al.** Association of vitamin D deficiency with cognitive impairment in older women. Cross-sectional study. *Neurology*, 2010, 74, p27-32.
228. **Buell JS, Scott TM, Dawson-Hughes B, et al.** Vitamin D is associated with cognitive function in elders receiving home health services. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2009, 64, 8, p888-895
229. **De Jaeger C, Voronska E, Fraucene N et al.** Intérêt de la prégnénolone sur le vieillissement cérébral évalué par l'onde P300. *Médecine et longévité*, 2010, 2, 1, p4-11
230. **Richter Y, Herzog Y, Lifshitz Y, et al.** The effect of soybean-derived phosphatidylserine on cognitive performance in elderly with subjective memory complaints: a pilot study. *Clin Interv Aging*, 2013, 8, p557-563.

Nom - Prénoms : Grolleau Justine, Armandine, Léonie

Titre de la thèse : Nutrition et vieillissement cérébral : Place des compléments alimentaires

Résumé de la thèse : On assiste aujourd'hui à un vieillissement de la population. Un des symptômes du vieillissement est le déclin cognitif qui évolue ou non vers une maladie neuro-dégénérative comme la maladie d'Alzheimer. Le déclin cognitif devient donc une préoccupation de santé publique. Un des mécanismes impliqués dans le vieillissement cérébral est le stress oxydant. Il s'agit d'un déséquilibre entre le système pro-oxydant et antioxydant. Il y a une surproduction d'espèces oxygénées réactives qui ont des effets néfastes au niveau du système nerveux central.

Dans cette thèse, nous mettons en avant l'impact de la nutrition et des compléments alimentaires sur le vieillissement cérébral. On remarque que le maintien d'une bonne alimentation permet un fonctionnement normal du système nerveux. En effet, certains nutriments ont une efficacité selon différents mécanismes. Les glucides qui fournissent de l'énergie au cerveau, les protéines qui par leur composition en acides aminés permettent la synthèse de neuromédiateurs, les lipides qui par leur composition en acides gras polyinsaturés de la famille des oméga 3, permettent une meilleure fluidité au niveau des membranes neuronales. Les aliments riches en antioxydants, comme par exemple les fruits et légumes, permettent de diminuer le stress oxydant.

En revanche, les études de supplémentation en antioxydants, oméga 3 ou vitamines B montrent en majorité des effets controversés en ce qui concerne leur efficacité sur le fonctionnement du système nerveux central. Les plantes telles que le ginkgo ou le ginseng ne montre pas d'efficacité et ne possède pas d'allégations.

Il faut donc éviter l'installation d'une altération du statut nutritionnel pouvant aller jusqu'à la dénutrition chez les personnes âgées et favoriser le maintien d'une bonne alimentation pour ne pas voir apparaître de déficiences, voire de carences de certains éléments, afin de permettre un fonctionnement normal du système nerveux central et une diminution du risque de déclin cognitif avec l'âge.

MOTS CLÉS : VIEILLISSEMENT CEREBRAL, COMPLEMENTS ALIMENTAIRES, NUTRITION, ANTIOXYDANTS

JURY

PRÉSIDENT : M. Jean-Marie BARD, Professeur de Biochimie
Faculté de Pharmacie de Nantes

ASSESEURS : Mr Christophe OLIVIER, Maître de Conférences de Toxicologie
Faculté de Pharmacie de Nantes
Mme Valérie MOUVIER, Pharmacien
85110 CHANTONNAY

Adresse de l'auteur : 85640 Mouchamps