



HAL
open science

Polyphénols extraits de petits fruits et déclin cognitif lié à l'âge : résultats de l'étude Neurophenols

Julien Bensalem, Pauline Lafenetre, Véronique Pallet

► To cite this version:

Julien Bensalem, Pauline Lafenetre, Véronique Pallet. Polyphénols extraits de petits fruits et déclin cognitif lié à l'âge : résultats de l'étude Neurophenols. *Innovations Agronomiques*, 2018, 65, pp.67-82. 10.15454/1.540803888473838E12 . hal-01899849

HAL Id: hal-01899849

<https://hal.science/hal-01899849>

Submitted on 19 Oct 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

Polyphénols extraits de petits fruits et déclin cognitif lié à l'âge : résultats de l'étude Neurophenols

Bensalem J.1, Lafenetre P.1, Pallet V.1

¹ Nutrition et Neurobiologie Intégrée (NutriNeuro) UMR 1286 INRA - Université de Bordeaux - Bordeaux INP, Université de Bordeaux, UFR Pharmacie, CC34, 146, rue Léo Saignat, F-33076 Bordeaux Cedex

Correspondance : veronique.pallet@enscbp.fr

Résumé

Il est maintenant bien établi que le vieillissement est lié à l'apparition de troubles cognitifs. Ces altérations mnésiques liées à l'âge peuvent être mises en évidence à la fois chez l'Homme et l'animal. Plusieurs études ont évoqué le rôle bénéfique des polyphénols sur les fonctions mnésiques et en particulier sur le déclin cognitif lié à l'âge.

Le projet Neurophenols a permis de mettre au point un mélange de polyphénols extraits de raisins et de bleuets (PEGB) et d'objectiver son rôle bénéfique sur le déclin cognitif lié à l'âge au niveau préclinique et clinique.

Au niveau préclinique, chez la souris, la consommation de PEGB par voie alimentaire permet de normaliser les performances d'apprentissage et de mémoire dépendant de l'hippocampe, altérées au cours du vieillissement. Cet effet bénéfique est aussi mis en évidence sur l'expression de marqueurs moléculaires impliqués dans la plasticité synaptique et la neurogenèse hippocampique, processus qui sous-tendent les processus mnésiques.

Ces résultats précliniques prometteurs ont été prolongés par une étude d'intervention nutritionnelle chez l'homme pour l'évaluation des effets de PEGB sur la mémoire de sujets âgés.

Mots-clés : Flavonoïdes, Raisin, Bleuet, Mémoire, Vieillesse, Nutrition

Abstract: Polyphenol-rich extract from grape and blueberry and cognitive decline : The Neurophenols project

Aging is characterized by memory deficits, associated with brain plasticity impairment. The age-related cognitive decline has been evidenced both in animals and human. Polyphenols from berries, were suggested to modulate cerebral plasticity and cognitive processes.

The Neurophenols project developed a polyphenol-rich mix extracted from grape and blueberry (PEGB), with high concentrations of flavonoids and objectified its beneficial effect on the age-related cognitive decline.

At the preclinical level, in mice, hippocampal-dependent learning and memory alterations linked to aging are recovered by a PEGB consumption *via* the diet. The PEGB supplementation in aged mice, also restore the expression level of some genes marker of synaptic plasticity and neurogenesis, processes underlying memory performances.

These promising results in aged mice provide positive arguments on the benefits of PEGB on memory during human aging. An interventional study on the effect of PEGB on memory of elderly was also conducted as part of the Neurophenols project.

Keywords: Flavonoids, Grape, Blueberry, Memory, Aging, Nutrition

Introduction

Au niveau mondial, la population augmente et dans les pays développés (Europe, USA, Canada...), elle vieillit. Le nombre de personnes âgées de plus de 65 ans dans le monde devrait plus que doubler en moins de 35 ans, passant de 506 millions en 2008 à 1,3 milliard de personnes en 2040, (Kinsella et He, 2008). En Europe, le vieillissement démographique constitue également l'un des plus grands défis économiques et sociaux du XXI^e siècle (European Commission, 2009, Aging report : Economic and budgetary projections for the EU-27 member states). D'ici 2025 en Europe, plus de 148 millions d'habitants auront plus de 65 ans contre 120 millions en 2010, avec une augmentation particulièrement rapide du nombre d'octogénaires. En 2014, la France métropolitaine comptait 16 millions de personnes de 60 ans et plus. D'ici 2030, ce nombre devrait atteindre près de 20 millions avec l'arrivée des générations issues du baby-boom, nées avant 1975.

Le vieillissement est bien connu pour conduire à des troubles cognitifs et des troubles neurologiques (Joseph et al., 2005). Ces déficits sont amplifiés dans les maladies neurodégénératives liées à l'âge telles que la maladie d'Alzheimer et participent à la genèse d'états de dépendance des personnes. Comme la population âgée augmente, il en va de même de la prévalence de ces troubles liés à l'âge et le coût pour les sociétés occidentales à fort développement est aujourd'hui extrêmement élevé (Evans et al., 1989 ; Esposito et al., 2002 ; Nicita-Mauro, 2002). Afin d'améliorer la qualité de vie et le bien-être des personnes âgées et alléger le fardeau économique engendré par la dépendance, il semble important de développer des stratégies permettant de corriger, ou au moins ralentir le déclin cognitif lié à l'âge. Cela contribuerait aussi à différer l'apparition des pathologies neurodégénératives. Dans ce contexte, une stratégie de nutrition préventive pourrait permettre d'éviter ou de retarder l'évolution vers la démence et de préserver un état cognitif stable et le bien-être des sujets âgés. Ces dernières années, les recherches dédiées à la compréhension des relations entre la nutrition et le « bien vieillir » se sont multipliées (Vauzour et al., 2017). Parmi les aliments susceptibles de protéger des maladies dégénératives liées au vieillissement, les fruits et légumes riches en polyphénols, micro-constituants végétaux, apparaissent comme des candidats de choix pour retarder les déficits physiologiques et fonctionnels liés à l'âge (Joseph et al., 2005 ; Gomez-Pinilla, 2008 ; Queen et Tollefsbol, 2010).

Il a été montré que les polyphénols et plus particulièrement les flavonoïdes, l'une des principales familles de polyphénols, peuvent améliorer les fonctions cognitives telles que l'apprentissage et la mémoire et pourraient ainsi permettre de prévenir le déclin cognitif lié à l'âge chez les animaux (Haque et al., 2006 ; Kaur et al., 2008 ; Shukitt-Hale et al., 2008 ; Williams et al., 2008) et l'Homme (Letenneur, 2004 ; Andres-Lacueva et al., 2005 ; Dinges, 2006 ; Letenneur et al., 2007 ; Krikorian et al., 2010a ; Krikorian et al., 2010b ; Krikorian et al., 2012). Les mécanismes d'action des flavonoïdes restent vagues, mais on sait qu'ils sont capables de moduler certains processus moléculaires et cellulaires impliqués dans l'apprentissage et la mémoire. Le resvératrol, de la famille de stilbènes, est également dans la liste des actifs nutritionnels efficaces. D'abord étudié pour sa présence dans le vin rouge et son lien avec le « French paradox » (Sun et al., 2002), le resvératrol a ensuite suscité l'intérêt des scientifiques pour ses capacités, semblables à celles de la restriction calorique, à prolonger la durée de vie mais surtout à améliorer les fonctions cognitives et à retarder les troubles cognitifs liés à l'âge (Valenzano et al., 2006 ; Barger et al., 2008 ; Pearson et al., 2008 ; Agarwal et Baur, 2011 ; Dal-Pan et al., 2011 ; Harada et al., 2011). Toutes ces données suggèrent qu'une supplémentation en polyphénols par voie nutritionnelle pourrait permettre de prévenir les altérations mnésiques liées à l'âge.

1. Classification des polyphénols, structure chimique et source alimentaire

Les polyphénols sont des composés phytochimiques, considérés aujourd'hui comme des micronutriments essentiels, uniquement présents dans les produits alimentaires d'origine végétale. Cette classe de composés, regroupant plus de 8000 molécules, peut être subdivisée en plusieurs

catégories en fonction de leurs structures (Spencer et al., 2008) (Figure 1). Les quatre principales familles de polyphénols sont les flavonoïdes, les acides phénoliques, les stilbènes et les lignanes (Manach et al., 2004). Les flavonoïdes représentent le principal groupe de polyphénols car ils sont les plus représentés dans l'alimentation humaine. Les flavonoïdes sont constitués d'une structure commune de deux noyaux aromatiques liés par trois atomes de carbone qui forment un hétérocycle oxygéné (C6-C3-C6). D'après le profil de l'hydroxylation de l'hétérocycle oxygéné et la disposition des groupes hydroxyles, les flavonoïdes peuvent être divisés en quatre sous-groupes : 1) les flavonols présents dans les oignons, le brocoli et le chocolat, 2) les chalcones présents dans la pomme, 3) les anthocyanines, que l'on trouve dans le bleuet (la myrtille sauvage ou blueberry en anglais), les fraises, le raisin et le haricot commun et 4) les flavones. Ces derniers peuvent être de nouveau divisés en quatre sous-classes : i) les flavanones présents dans les agrumes ou l'origan, ii) les flavanols, abondants dans le thé vert, le raisin et le chocolat, iii) les flavones retrouvés dans le persil, le céleri ou d'olive, et iv) les isoflavones présents principalement dans le soja. Les flavanols peuvent être polymérisés pour créer des flavanoïdes également appelés tanins (proanthocyanidines). Les acides phénoliques peuvent être classifiés en dérivés de l'acide benzoïque (C6-C1,2), que l'on trouve dans les framboises, le vin rouge ou le thé noir et de façon importante dans les noix, comme les châtaignes, et en dérivés de l'acide cinnamique (C6-C3) présents dans le vin rouge, les prunes ou les olives. Les stilbènes sont quant à eux composés de deux cycles aromatiques liés par un pont méthylène et peuvent être trouvés sous forme cis et trans ayant des propriétés biologiques et chimiques différentes. Des inter-conversions trans/cis sont observées avec la chaleur ou les UV. Le resvératrol peut également être retrouvé sous forme de dimères ou trimères comme les viniférines présentes dans le vin rouge. Les stilbènes sont également présents dans les ailles et les canneberges. Les composés phénoliques comprennent également des lignanes, caractérisés par une structure 1,4-diarylbutane qui sont des précurseurs de polymères pariétaux végétaux constituant des facteurs de défense contre les agents pathogènes. Ils sont trouvés dans l'huile d'olive, l'huile de sésame et dans les graines (pour référence voir Collin et Crouzet (2011) et Phenol-Explorer). Dans la suite de cet article nous focaliserons notre propos sur les polyphénols issus des petits fruits, tels que le bleuet et le raisin, pour leur intérêt dans la protection des altérations de mémoire liées à l'âge.

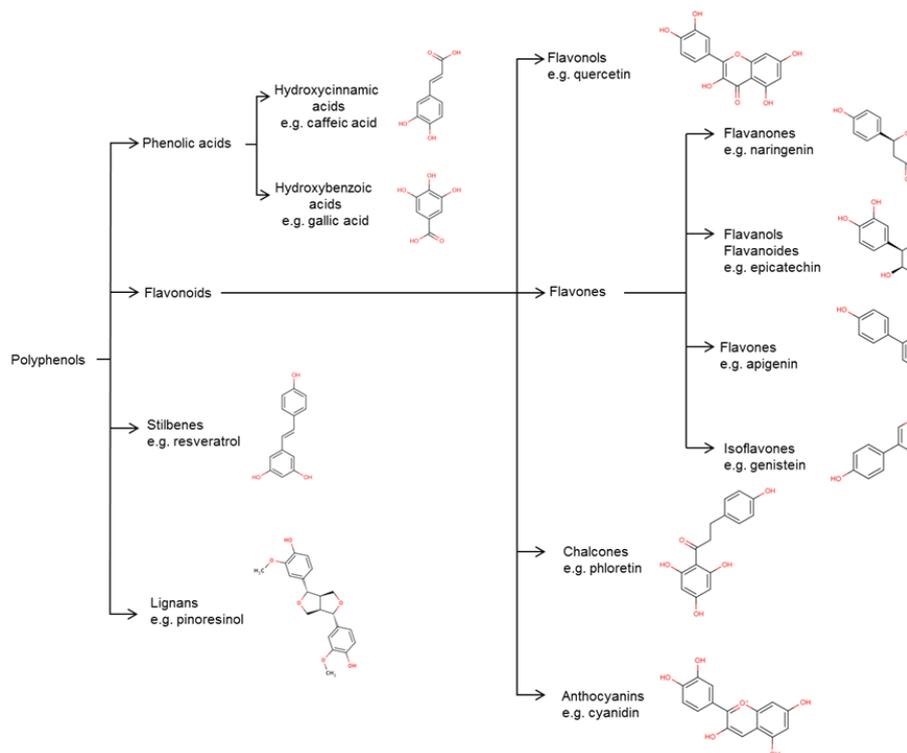


Figure 1 : Classification et structures chimiques des principales classes de polyphénols. (Adapté de Spencer et al., 2008).

2. Altérations de la mémoire au cours du vieillissement

2.1 Chez l'homme

Le vieillissement cognitif se caractérise par une diminution de la plupart des performances cognitives avec une variabilité importante entre les individus. Cependant les fonctions cognitives ne sont pas toutes modifiées de la même manière en fonction de l'âge. Le traitement de l'information, la mémoire de travail et la mémoire épisodique font l'objet d'un déclin régulier avec l'âge qui débuterait chez l'adulte encore jeune. A l'inverse, les connaissances (mémoire sémantique), semblent préservées, voire dans certaines études améliorées (Park et Reuter-Lorenz, 2009) (Figure 2). La mémoire épisodique, un type de mémoire déclarative dépendant de l'hippocampe est particulièrement affectée avec l'âge (Sharma et al., 2010). La mémoire de travail est également réduite dans un âge avancé. Des résultats d'études longitudinales prenant en compte les biais méthodologiques liés au « test-retest » suggèrent que ces deux types de mémoire subirait un déclin accéléré après 60 ans (Nyberg et al., 2012). Le déclin cognitif lié à l'âge (age-related cognitive decline : ARCD) est le terme utilisé pour qualifier la forme non pathologique des altérations mnésiques liées à l'âge. Le processus de vieillissement se traduit par des atteintes cognitives normales pour une classe d'âge donnée : il est alors possible de caractériser le déclin des fonctions cognitives. Le vieillissement est un processus complexe et apparaît chez l'homme à la mi-vie (entre 35 et 65 ans). Le cerveau âgé présente alors de nombreuses modifications structurales et fonctionnelles responsables des déficits cognitifs et moteurs. Certains dommages caractéristiques de la maladie d'Alzheimer (MA) comme les plaques amyloïdes et les enchevêtrements neurofibrillaires sont aussi observés (avec une moindre densité) durant le vieillissement dit normal (Dickson et al., 1992 ; Seno et al., 1996). Cependant, certaines formes pathologiques également liées au vieillissement peuvent se surajouter au déclin cognitif normal. Il est maintenant largement considéré que la démence serait un processus inexorable à partir d'un certain stade du vieillissement et qu'il existerait un continuum entre ARCD et démence (Drachman, 1994), laquelle pourrait être une « accélération » du vieillissement. Ainsi les processus pathologiques peuvent-ils s'imbriquer avec ceux, non spécifiques, du vieillissement normal du cerveau, conduisant également à des déficits cognitifs et la relation entre les deux n'est pas encore élucidée. D'ailleurs, la pertinence de différencier ces deux processus en se basant sur les symptômes cognitifs est controversée.

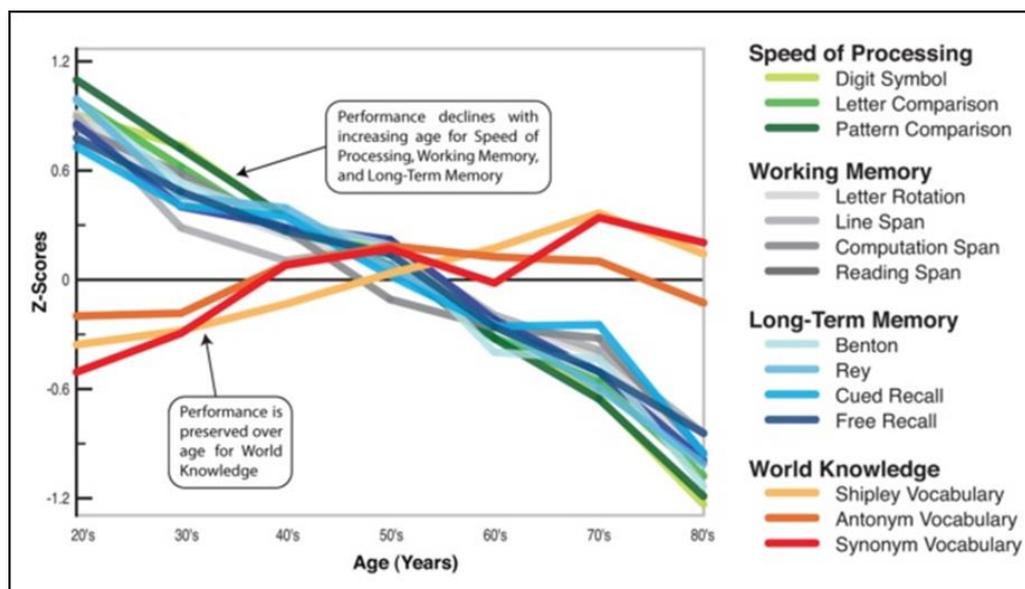


Figure 2 : Illustration du déclin cognitif lors du vieillissement normal chez l'Homme.

La vitesse de traitement de l'information (« speed processing »), la mémoire de travail (« working memory ») et la mémoire à long terme (« long term memory ») déclinent avec l'âge, alors qu'à l'inverse la mémoire des connaissances de type sémantique (« word knowledge ») est préservée. D'après Park et Reuter-Lorenz (2009).

Avant le développement de la démence irréversible, un déclin cognitif progressif significatif est identifiable par l'apparition de problèmes cognitifs encore mineurs. Il affecte 15 à 20% de la population de plus de 65 ans, mais représente un état instable (Petersen, 2004). L'évolution naturelle de ce stade qualifié de «Mild Cognitive Impairment» (MCI) pourrait être influencée par la mise en place de mesures préventives secondaires.

Dans ce contexte, une stratégie préventive primaire appliquée pendant la phase asymptomatique doit cibler des facteurs environnementaux tels que l'alimentation. Par conséquent, la définition d'une stratégie nutritionnelle ayant pour but de prévenir ou différer l'évolution vers la démence doit en premier lieu cibler le maintien d'un état cognitif satisfaisant.

2.2 Chez l'animal

Notons que chez l'animal, la mémoire déclarative humaine n'est pas évaluable en tant que telle car elle est par définition, accessible à la récupération consciente et donne généralement lieu à une expression verbale ou comportementale des souvenirs. Deux stratégies peuvent alors être mises en œuvre afin de la modéliser chez l'animal. La première vise à réduire la mémoire déclarative à ses propriétés élémentaires (quoi, où et quand), et à étudier l'animal dans des paradigmes comportementaux testant spécifiquement une ou plusieurs de ces propriétés. La seconde consiste en l'étude de la capacité de l'animal à réaliser des tâches d'apprentissage et de mémoire dépendantes de l'intégrité de l'hippocampe (Sharma et al., 2010).

Ainsi, chez l'animal âgé, les principaux déficits de mémoire liés au vieillissement identifiés portent sur des formes de mémoire dites «hippocampo-dépendantes», principalement la mémoire spatiale de référence. Des données expérimentales montrent que les déficits mnésiques liés au vieillissement, sont similaires à ceux induits par des lésions hippocampiques, notamment les déficits d'apprentissage spatial (Murray et al., 1998 ; Stoelzel et al., 2002). Chez le rat, de nombreuses études ont mis en évidence des déficits liés à l'âge dans différentes tâches permettant d'évaluer la mémoire spatiale (Rosenzweig et Barnes, 2003), en particulier des tâches réalisées dans la piscine de Morris (Drapeau et al., 2003 ; Wang et al., 2006). D'autres études menées chez la souris ont également mis en évidence des déficits de la mémoire de travail comme dans une tâche d'alternance spontanée où des souris âgées de 18-19 mois présentent de moins bonnes performances que leurs congénères âgées de 4-5 mois (Vandesquille et al., 2011). Par ailleurs, d'autres études ont mis en évidence chez la souris dès 14 mois, des déficits de mémoire contextuelle dans une tâche de discrimination sérielle et contextuelle, par comparaison à des souris âgées de 5 mois (Beracochea et al., 2007 ; Tronche et al., 2010). Enfin, il a été démontré en utilisant un paradigme modélisant la mémoire déclarative humaine, que les animaux âgés présentent des déficits spécifiques de la mémoire relationnelle et de la mémoire de travail associés à des altérations de l'activité de l'hippocampe (Etchamendy et al., 2001 ; Magnusson et al., 2003 ; Touzani et al., 2003 ; Mingaud et al., 2008).

3. Le projet Neurophenols

Ce projet a fait l'objet d'un partenariat entre des entreprises privées et des laboratoires académiques français et québécois dans le domaine de la nutrition et des neurosciences. L'objectif scientifique de ce projet était de caractériser, objectiver l'efficacité et les mécanismes d'action d'une association de polyphénols de raisin et de bleuets sur le déclin cognitif lié à l'âge au niveau préclinique chez la souris et au niveau clinique chez l'Homme.

En effectuant une synthèse bibliographique de toutes les études mettant en œuvre une supplémentation en polyphénols issus de petits fruits et ciblant l'étude de leur impact sur la mémoire chez les rongeurs, nous avons proposé la formulation d'un mélange de polyphénols extraits de raisin et

de bleuet (PEGB) obtenus par des procédés propres et innovants (sans solvant autres que l'eau et l'éthanol). PEGB est un mélange sous forme de poudre composé d'extraits de raisins (*Vitis vinifera L.*) (Activ'Inside, France) et de bleuets (*Vaccinium angustifolium Aiton*) (NutraCanada, Canada), standardisé en polyphénols de bas poids moléculaire selon la composition suivante : $42.8 \pm 2.8\%$ de flavonoïdes totaux (flavan-3-ols, flavonols et anthocyanines) dont $22.9 \pm 1.6\%$ de monomères de flavan-3-ols et $19.1 \pm 7.3\%$ d'oligomères (Degrés de Polymérisation < 5), $0.6 \pm 0.2\%$ de flavonols (spécialement quercétine et dérivés glycosylés), $0.13 \pm 0.04\%$ d'anthocyanines (spécialement malvidine 3-glucoside), $1.8 \pm 0.6\%$ d'acides phénoliques (tels que acides chlorogénique, gallique et ferulique); et $0.04 \pm 0.01\%$ de stilbènes (resvératrol).

Nous avons ensuite mis en œuvre une approche nutritionnelle chez la souris afin d'étudier les effets du vieillissement et de la consommation de ce mélange PEGB sur différents types de mémoire et leurs corrélats neurobiologiques.

Ainsi, des souris ont reçu une supplémentation alimentaire en PEGB soit à partir de 6 semaines (groupe contrôle), soit à partir de la mi-vie (16 mois), période à partir de laquelle le déclin cognitif s'accélère. Ce modèle nous a permis d'objectiver le déficit de mémoire lié à l'âge, tout en situant l'intervention nutritionnelle à un âge où l'amplitude des déficits mnésiques est encore récupérable. Sur ce modèle, nous avons testé deux durées de supplémentation (6 semaines et 12 semaines), et abordé des paradigmes comportementaux, permettant d'étudier plusieurs types de mémoire dépendant préférentiellement de l'hippocampe.

Sur ce modèle, nous avons également mené une observation plus systémique de l'effet de la consommation de PEGB sur la durée de vie des animaux. Enfin, en collaboration avec des chercheurs de l'INAF (Université Laval, Québec Canada) nous avons pu aborder certains aspects de la biodisponibilité au niveau plasmatique et cérébral de composés phénoliques présents dans le mélange.

Dans la suite de cet article nous rapporterons les résultats des études concernant les effets des PEGB sur la mémoire spatiale chez la souris âgée.

4. Effet de PEGB sur l'apprentissage et la mémoire au cours du vieillissement

4.1 Effet du vieillissement et des PEGB sur l'apprentissage

4.1.1 Déficiences d'apprentissage liés au vieillissement

L'hippocampe jouant un rôle majeur dans l'élaboration de la mémoire spatiale et étant une structure cérébrale connue pour être particulièrement vulnérable aux effets du vieillissement, nous avons ciblé notre travail sur l'étude de cette mémoire (Morris et al., 1982 ; Morris, 1984 ; D'Hooge et De Deyn, 2001). Ainsi, en accord avec les précédentes études menées sur des animaux âgés (Lindner, 1997 ; Wolff et al., 2002 ; de Fiebre et al., 2006), nos résultats mettent en évidence des déficits d'apprentissage chez les animaux âgés de 17,5 mois et 19 mois comparés aux jeunes. Ces déficits ont été mis en évidence dans la piscine de Morris avec un protocole permettant de mesurer les performances de mémoire spatiale de référence (Morris et al., 1982 ; Morris, 1984 ; D'Hooge et De Deyn, 2001), particulièrement sensibles aux altérations liées à l'âge (Lindner, 1997 ; Wolff et al., 2002 ; de Fiebre et al., 2006).

Nos résultats montrent que les souris âgées placées sous régime contrôle apprennent moins bien que les jeunes souris. En effet, même si la distance parcourue pour atteindre la plateforme cible diminue significativement en fonction des jours d'apprentissage, les souris âgées ont plus de difficultés à trouver directement la plateforme, à localiser son emplacement. Ceci suggère que le vieillissement altère les capacités d'apprentissage.

Lorsqu'on évalue les performances de mémoire des souris 48 ou 72h après la fin de l'apprentissage, on constate que malgré leur déficit d'apprentissage, les souris âgées de 17,5 ou 19 mois ont été capables,

dans nos conditions, de mémoriser la localisation de la plateforme. Des déficits d'apprentissage sont souvent associés à des déficits de mémoire (de Fiebre et al., 2006) mais des déficits d'apprentissage liés à l'âge sans déficits de rétention de mémoire spatiale ont déjà été décrits (van Praag et al., 2005).

4.1.2 Effet bénéfique des PEGB sur l'apprentissage

Les effets d'une supplémentation en PEGB sur les performances mnésiques ont donc pu être étudiés dans ce modèle.

Les effets bénéfiques des polyphénols apparaissent significativement pour les deux durées d'exposition aux PEGB testées. Lorsque la durée de l'exposition est de 6 semaines avant le début de l'évaluation comportementale, PEGB ont un effet bénéfique sur les capacités d'apprentissage des souris âgées et nous avons également mis en évidence un effet bénéfique de la supplémentation sur l'apprentissage des souris adultes. Dans ce dernier cas, le bénéfice est principalement significativement observable lors du premier jour d'apprentissage. Lorsque la consommation de polyphénols est plus longue, à savoir une consommation de 12 semaines avant le test dans la piscine de Morris, elle permet également de corriger les déficits d'apprentissage des souris âgées (Bensalem et al., 2018) (Figure 3). En revanche, ce deuxième protocole ne nous a pas permis d'observer d'effet des polyphénols chez les souris adultes. Nous pouvons expliquer cette différence de résultats chez les jeunes par le fait que l'étude menée avec la plus longue durée de supplémentation est aussi celle pendant laquelle les souris ont été soumises à plusieurs tests comportementaux, et ce avant d'être évaluées dans la piscine de Morris. On peut supposer que ces tests préalables aient influencé les paramètres de stress en stimulant l'axe corticotrope et il est connu que certaines altérations de l'activité de l'axe corticotrope peuvent influencer les capacités d'apprentissage et de mémoire (Yau et al., 1995 ; Lupien et al., 1998). On peut aussi émettre l'hypothèse que les tests qui ont précédé l'évaluation dans la piscine de Morris, ont également pu agir comme des exercices de stimulation cognitive et ainsi amoindrir les différences déjà faibles observées entre souris adultes et souris adultes supplémentées. Il faut noter que de façon intéressante, si cette stimulation cognitive existe chez la souris, ce « pré-entraînement » ne permet pas de corriger les performances des souris âgées.

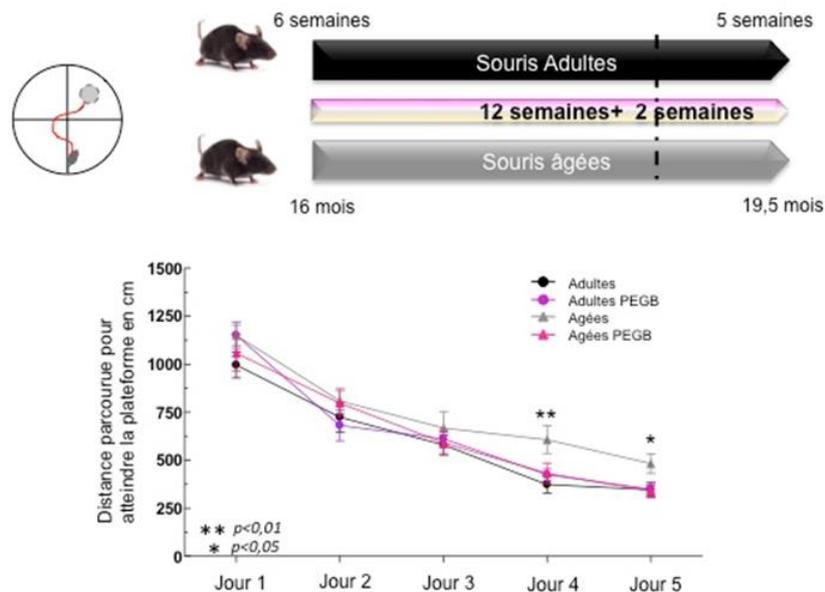


Figure 3 : Apprentissage spatial : Les performances diffèrent significativement les jours 4 et 5 de la période d'apprentissage. [** $p < 0,01$ vs adultes; * $p < 0,05$ vs adultes; $n = 14-20$].

Les effets de polyphénols sur l'apprentissage et la mémoire spatiale évalués dans la piscine de Morris avaient déjà été montrés dans plusieurs conditions expérimentales (Joseph et al., 1999 ; van Praag et al., 2007 ; Li et al., 2009a ; Harada et al., 2011 ; Tan et al., 2014).

Considérant cet effet bénéfique des polyphénols sur les capacités d'apprentissage spatial des souris âgées, sachant que l'hippocampe est nécessaire à l'apprentissage spatial et que l'âge altère l'intégrité de cette structure, nous pouvons suggérer que les polyphénols permettent d'agir au niveau de l'hippocampe pour établir leurs effets pro-mnésiants.

4.2 Effet de l'âge et des PEGB sur le recours à des stratégies spatiales d'apprentissage

Afin de rejoindre le plus efficacement la plateforme, les souris peuvent utiliser les indices spatiaux distants et construire une représentation mentale de leur environnement. Le protocole que nous avons utilisé permet de promouvoir l'utilisation de stratégies spatiales, dépendantes de l'intégrité de l'hippocampe. Cependant, la tâche comportementale peut aussi être réalisée en utilisant des stratégies alternatives, non dépendantes de l'hippocampe. Nous avons donc étudié la nature spatiale ou non-spatiale des stratégies de navigation utilisées par les souris, adultes et âgées, supplémentées ou non avec PEGB, pour chaque essai, en nous appuyant sur ce qui avait déjà été décrit pour d'autres conditions expérimentales (Wolfer et Lipp, 2000 ; Grootendorst et al., 2001 ; Lang et al., 2003 ; Janus, 2004).

Ainsi nous avons catégorisé comme stratégies spatiales les parcours réalisés par les souris nécessitant l'utilisation d'indices spatiaux et permettant de rejoindre directement la plateforme (point de recherche correct (Bensalem et al., 2016)) (Figure 4). Lorsque le parcours ne nécessitait pas l'utilisation d'indices spatiaux et était basé sur une recherche aléatoire de la plateforme ou sur des stratégies plus procédurales (comme la stratégie « chaining » où la souris tourne à une distance précise du mur pour trouver la plateforme), ou sur des stratégies résultant d'une mauvaise utilisation des indices distaux (ex : stratégie « focal incorrect »), nous avons considéré que les souris utilisaient une stratégie non-spatiale. Nous avons ainsi répertorié et classifié les stratégies de navigation utilisées lors de chaque essai d'apprentissage pour chaque souris en nous basant sur une version modifiée de la catégorisation des stratégies proposée par (Janus, 2004 ; Brody et Holtzman, 2006 ; Ruediger et al., 2012).

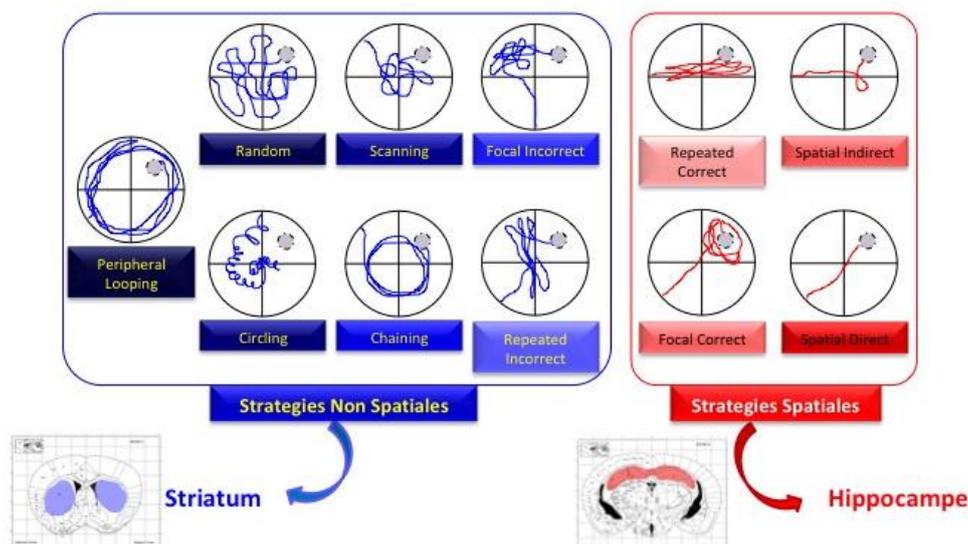


Figure 4 : Apprentissage en Piscine de Morris, les différentes stratégies. Cheminements représentatifs de stratégies « non-spatiales » (bleues) ou « spatiales » (rouges) utilisées par les souris pour atteindre la plateforme cible (le cercle en pointillés).

De façon cohérente avec des études précédentes (Morris, 1984 ; Wolfer et Lipp, 2000 ; Janus, 2004 ; Ruediger et al., 2012), notre analyse détaillée des stratégies de navigation a montré que les souris utilisent différentes stratégies pour atteindre la plateforme au cours de l'apprentissage. En effet, les souris utilisent d'abord des stratégies non-spatiales, qui semblent presque aléatoires tant elles sont larges puis elles deviennent plus locales. Le recours à des stratégies spatiales augmente progressivement au cours de l'apprentissage suggérant la formation d'une carte cognitive plus précise.

4.2.1 Effet de l'âge sur le recours à des stratégies spatiales d'apprentissage

Nous avons montré que les déficits observés chez les animaux âgés pouvaient être liés à une perturbation de l'apprentissage spatial et plus précisément à un moindre recours aux stratégies spatiales. De plus, les souris âgées auraient besoin de plus d'essais pour adopter des stratégies spatiales. Les distances plus longues pour rejoindre la plateforme pendant l'apprentissage seraient alors dues à des difficultés à utiliser des stratégies spatiales. Elles traduiraient des perturbations d'un apprentissage spatial et la persistance du recours à des stratégies non-spatiales ce qui masquerait partiellement leur déficit mnésique. Cependant, ces résultats montrant une diminution de l'utilisation des stratégies spatiales par les souris âgées suggèrent fortement la présence d'altérations hippocampiques liées à l'âge (Figure 5).

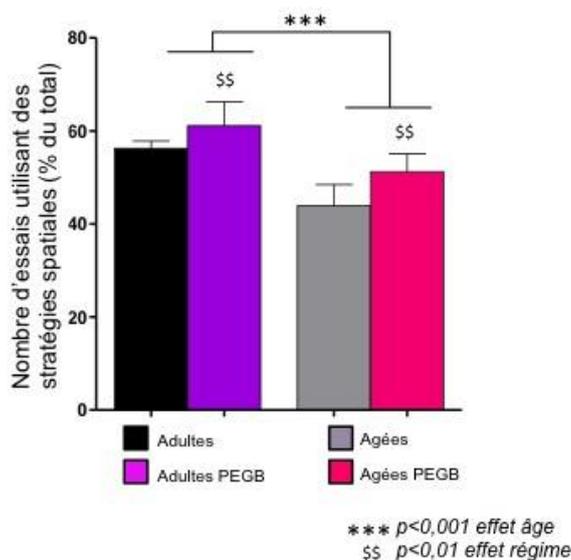


Figure 5 : Effet d'une supplémentation avec PEGB sur les stratégies de recherche de la plateforme au cours de l'apprentissage spatial en piscine de Morris. Les souris adultes utilisent plus de stratégies spatiales que les souris âgées. Les souris ayant consommé un régime enrichi en PEGB utilisent plus de stratégies spatiales que les souris ayant consommé le régime contrôle. [effet âge: *** $p < 0.0001$; effet régime: ## $p < 0.01$ par ANOVA 3-way $n = 9-11$ par groupe]

4.2.2 Effet des PEGB sur le recours à des stratégies spatiales d'apprentissage

Notre étude a montré pour la première fois qu'une supplémentation nutritionnelle et plus particulièrement avec des polyphénols pouvait moduler cette évolution de l'apprentissage spatial en augmentant quantitativement l'utilisation de stratégies spatiales chez les souris âgées mais également chez les souris adultes.

Grâce à cette analyse nous pouvons conclure que l'intégrité de l'hippocampe, nécessaire à l'apprentissage spatial et à l'établissement des stratégies spatiales, est altérée par le vieillissement et que le mélange PEGB peut agir sur les fonctions hippocampiques pour rétablir les capacités d'apprentissage chez les animaux âgés.

5. Effet des PEGB sur la plasticité cérébrale au cours du vieillissement

La plasticité cérébrale est définie comme l'ensemble des modifications durables de la constitution de réseaux neuronaux permettant de traiter l'information nécessaire aux processus d'apprentissage et de mémoire. La plasticité cérébrale inclut ainsi à la fois la plasticité synaptique et la neurogenèse. La plasticité synaptique est la capacité des neurones à modifier leurs propriétés (morphologiques, chimiques et fonctionnelles) au cours du temps. L'hippocampe a été décrit comme étant le siège de phénomènes de plasticité synaptique, notamment car celui-ci est une structure clé dans les processus d'apprentissage (Morris, 2006). La neurogenèse quant à elle est l'ensemble des processus conduisant à l'intégration fonctionnelle de nouveaux neurones dans les circuits cérébraux. Un des principaux sièges de la neurogenèse adulte est l'hippocampe.

Nous nous sommes ainsi intéressés aux modifications de plasticité cérébrale et plus particulièrement de l'expression de gènes impliqués dans cette plasticité et de la neurogenèse adulte induites par le vieillissement et les polyphénols dans l'hippocampe. Ces informations nous ont permis de faire le lien entre les résultats comportementaux et des mécanismes neurobiologiques sous-jacents.

5.1 Effet du vieillissement et des PEGB sur l'expression génique dans l'hippocampe

Il a été démontré que la mémoire à court terme et la mémoire à long terme sont médiées par des changements au niveau moléculaire (Carew, 1996 ; Kandel, 2001 ; Sossin, 2008). Pour la mémoire à long terme, la synthèse de nouveaux ARNm et de protéines est requise (Martin et al., 2000 ; Kelleher et al., 2004 ; Bramham et Wells, 2007). Plusieurs voies de signalisation sont impliquées dans le contrôle de la synthèse de nouvelles protéines comme la voie de la kinase ERK (Sweatt, 2001 ; 2004), qui convergent vers le facteur de transcription CREB. Ce dernier se lie aux régions promotrices de plusieurs gènes associés à la plasticité synaptique (Harris et Kater, 1994 ; Impey et al., 2004 ; Barco et al., 2006 ; Alvarez et Sabatini, 2007). L'activation de CREB apparaît cruciale pour l'induction de changements durables de la plasticité synaptique et de la mémoire (Impey et al., 1996 ; Impey et al., 1998 ; Pham et al., 1999).

Les polyphénols semblent pouvoir avoir un impact sur les différentes voies de signalisations neuronales impliquées dans la plasticité synaptique (Williams et Grayer, 2004 ; Schroeter et al., 2007 ; Spencer, 2007 ; Vauzour et al., 2007 ; Rendeiro et al., 2009).

Il a été montré que les niveaux hippocampiques de CaMKII phosphorylée, capable de réguler la phosphorylation de CREB (Wei et al., 2002), étaient diminués chez l'animal âgé en comparaison avec des animaux adultes. Une supplémentation en bleuet chez le rat âgé ne permettait pas de rétablir l'état de phosphorylation de cette kinase (Wei et al., 2002). A l'inverse une supplémentation avec des catéchines de thé vert était efficace pour rétablir les niveaux d'expression hippocampique de la protéine CaMKII diminués chez des souris âgées (Li et al., 2009a) ou des souris à vieillissement accéléré (SAMP8) (Li et al., 2009b).

Dans notre étude, nous avons montré que l'expression hippocampique des ARNm de CaMKII était diminuée chez les souris âgées et que la consommation de polyphénols de raisin et de bleuet permettait de rétablir les niveaux d'expression chez les souris âgées supplémentées. Nos résultats suggèrent que l'effet des PEGB que nous observons serait dû à la présence de flavanols dans ce mélange. Ces derniers agiraient sur l'expression des ARNm de CaMKII au niveau de l'hippocampe, ce qui pourrait conduire à une diminution de l'expression protéique de CaMKII.

5.2 Effet du vieillissement et des PEGB sur la neurogenèse adulte

La neurogenèse hippocampique a été reliée directement aux performances cognitives (Zhao et al., 2008 ; Stangl et Thuret, 2009) et il est admis que le nombre de nouveaux neurones diminue avec l'âge, ce qui conduit à des déficits d'apprentissage et de mémoire (Klempin et Kempermann, 2007).

Dans notre étude, nous avons confirmé que le vieillissement altère la neurogenèse adulte dans l'hippocampe, en réduisant le nombre de nouveaux neurones immatures (McDonald et Wojtowicz, 2005). Ce nombre diminué de nouveaux neurones n'a pas été corrigé par la consommation de PEGB. En revanche, nous avons montré que cette consommation induisait chez les souris âgées une plus grande proportion de nouveaux neurones immatures présentant des prolongements dendritiques. Ce résultat suggère que la différenciation en nouveaux neurones pourrait être favorisée par PEGB et/ou que la survie de ces nouveaux neurones immatures serait améliorée. Dans une autre étude plus ancienne, une supplémentation en flavanols induisait une amélioration de la mémoire spatiale associée à une augmentation de l'angiogenèse et de la densité des épines dendritiques mais pas de la survie des nouveaux neurones hippocampiques de souris (van Praag et al., 2007). Plus récemment, il a été observé qu'une supplémentation en resvératrol augmentait l'angiogenèse et la neurogenèse dans l'hippocampe de souris (Harada et al., 2011).

Nos résultats laissent supposer que le régime supplémenté en PEGB en induisant une augmentation du nombre de nouveaux neurones différenciés, a un impact positif sur l'enrichissement des réseaux neuronaux et plus globalement sur la plasticité cérébrale des animaux âgés. Ces effets neurobiologiques positifs induiraient une activation de l'hippocampe et permettraient ainsi d'expliquer l'impact comportemental de PEGB, à savoir l'amélioration de l'apprentissage spatial des souris âgées et la mise en œuvre préférentielle de stratégies d'apprentissage spatiales, sophistiquées et efficaces qui nécessitent une activité hippocampique optimale.

Conclusion

Le projet Neurophenols a permis de formuler un mélange d'extraits de raisins (*Vitis vinifera* L.) et de bleuets (*Vaccinium angustifolium* Aiton) (PEGB), obtenus par des procédés propres et innovants (sans solvant autres que l'eau et l'éthanol), standardisé en polyphénols de bas poids moléculaire et riche en monomères de Flavan-3-ols. Le volet préclinique du projet a mis en évidence que la consommation de ce mélange, améliore la plasticité cérébrale et les performances d'apprentissage et de mémoire de souris âgées et est efficace pour permettre le maintien de leur cognition au cours du vieillissement.

Un bon état cognitif est un élément crucial de l'autonomie et du bien-être des personnes âgées. Les résultats du projet Neurophenols confirment qu'une nutrition optimisée peut être un élément déterminant dans le maintien d'un bon état cognitif, la prévention des processus neurodégénératifs et peut contribuer à un vieillissement réussi.

Remerciements : Le projet Neurophenols a été sélectionné au 12ème appel à projet du fond unique interministériel (FUI). Le consortium Neurophenols est une collaboration Europe-Amérique du nord, dédiée à la recherche et au développement d'ingrédients naturels et de produit pour la prévention du déclin cognitif lié à l'âge chez l'homme et le chien. Il rassemble des chercheurs dans les domaines de la phytochimie, des neurosciences, de la psychologie et de la nutrition et des entreprises spécialisées dans les ingrédients bioactifs et les compléments alimentaires. Les objectifs spécifiques de ce projet étaient de caractériser, et formuler des extraits de raisins et de bleuets, et d'évaluer leur innocuité et leur efficacité aux niveaux préclinique et clinique. Le projet a été soutenu, en France par Bpifrance, le conseil régional de Nouvelle Aquitaine, et par des fonds européens de développement régional (FEDER), et au Québec, par le gouvernement de la province de Québec et la ville de Québec.

Références bibliographiques

- Agarwal B., Baur J.A., 2011. Resveratrol and life extension. *Ann N Y Acad Sci* 1215, 138-143.
- Alvarez V.A., Sabatini B.L., 2007. Anatomical and physiological plasticity of dendritic spines. *Annu Rev Neurosci* 30, 79-97.

- Andres-Lacueva C., Shukitt-Hale B., Galli R.L., Jauregui O., Lamuela-Raventos R.M., Joseph J.A., 2005. Anthocyanins in aged blueberry-fed rats are found centrally and may enhance memory. *Nutr Neurosci* 8, 111-120.
- Barco A., Bailey C.H., Kandel E.R., 2006. Common molecular mechanisms in explicit and implicit memory. *J Neurochem* 97, 1520-1533.
- Barger J.L., Kayo T., Vann J.M., Arias E.B., Wang J., Hacker T.A., Wang Y., Raederstorff D., Morrow J.D., Leeuwenburgh C., Allison D.B., Saupe K.W., Cartee G.D., Weindruch R., Prolla T.A., 2008. A low dose of dietary resveratrol partially mimics caloric restriction and retards aging parameters in mice. *PLoS One* 3, e2264.
- Bensalem J, Servant L., Alfos S., Gaudout D., Layé S., Pallet V., Lafenetre P., 2016. Dietary Polyphenol Supplementation Prevents Alterations of Spatial Navigation in Middle-Aged Mice. *Front Behav Neurosci*. Feb 9;10:9. doi: 10.3389/fnbeh.2016.00009. eCollection 2016.
- Bensalem J., Dudonne S., Gaudout D., Servant L., Calon F., Desjardins Y., Laye S., Lafenetre P., Pallet V., 2018. Polyphenol-rich extract from grape and blueberry attenuates cognitive decline and improves neuronal function in aged mice. *Journal of Nutritional Science*
- Beracochea D., Philippin J.N., Meunier S., Morain P., Bernard K., 2007. Improvement of episodic contextual memory by S 18986 in middle-aged mice: comparison with donepezil. *Psychopharmacology (Berl)* 193, 63-73.
- Bramham C.R., Wells D.G., 2007. Dendritic mRNA: transport, translation and function. *Nat Rev Neurosci* 8, 776-789.
- Brody D.L., Holtzman D.M., 2006. Morris water maze search strategy analysis in PDAPP mice before and after experimental traumatic brain injury. *Exp Neurol* 197, 330-340.
- Carew T.J., 1996. Molecular enhancement of memory formation. *Neuron* 16, 5-8.
- Collin S., Crouzet J., 2011. *Polyphénols et procédés : transformation des polyphénols au travers des procédés appliqués à l'agroalimentaire*. Lavoisier.
- D'hooge R., De Deyn P.P., 2001. Applications of the Morris water maze in the study of learning and memory. *Brain Res Brain Res Rev* 36, 60-90.
- Dal-Pan A., Terrien J., Pifferi F., Botalla R., Hardy I., Marchal J., Zahariev A., Chery I., Zizzari P., Perret M., Picq J.L., Epelbaum J., Blanc S., Aujard F., 2011. Caloric restriction or resveratrol supplementation and ageing in a non-human primate: first-year outcome of the RESTRIKAL study in *Microcebus murinus*. *Age (Dordr)* 33, 15-31.
- De Fiebre N.C., Sumien N., Forster M.J., De Fiebre C.M., 2006. Spatial learning and psychomotor performance of C57BL/6 mice: age sensitivity and reliability of individual differences. *Age (Dordr)* 28, 235-253.
- Dickson D.W., Crystal H.A., Mattiace L.A., Masur D.M., Blau A.D., Davies P., Yen S.H., Aronson M.K., 1992. Identification of normal and pathological aging in prospectively studied nondemented elderly humans. *Neurobiol Aging* 13, 179-189.
- Dinges D.F., 2006. Cocoa flavanols, cerebral blood flow, cognition, and health: going forward. *J Cardiovasc Pharmacol* 47 Suppl 2, S221-223.
- Drachman D.A., 1994. If we live long enough, will we all be demented? *Neurology* 44, 1563-1565.
- Drapeau E., Mayo W., Aourousseau C., Le Moal M., Piazza P.V., Abrous D.N., 2003. Spatial memory performances of aged rats in the water maze predict levels of hippocampal neurogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100, 14385-14390.
- Esposito E., Rotilio D., Di Matteo V., Di Giulio C., Cacchio M., Algeri S., 2002. A review of specific dietary antioxidants and the effects on biochemical mechanisms related to neurodegenerative processes. *Neurobiol Aging* 23, 719-735.
- Etchamendy N., Enderlin V., Marighetto A., Vouimba R.M., Pallet V., Jaffard R., Higeret P., 2001. Alleviation of a selective age-related relational memory deficit in mice by pharmacologically induced normalization of brain retinoid signaling. *J Neurosci* 21, 6423-6429.

- Evans D.A., Funkenstein H.H., Albert M.S., Scherr P.A., Cook N.R., Chown M.J., Hebert L.E., Hennekens C.H., Taylor J.O., 1989. Prevalence of Alzheimer's disease in a community population of older persons. Higher than previously reported. *JAMA* 262, 2551-2556.
- Gomez-Pinilla F., 2008. Brain foods: the effects of nutrients on brain function. *Nat Rev Neurosci* 9, 568-578.
- Grootendorst J., De Kloet E.R., Dalm S., Oitzl M.S., 2001. Reversal of cognitive deficit of apolipoprotein E knockout mice after repeated exposure to a common environmental experience. *Neuroscience* 108, 237-247.
- Haque A.M., Hashimoto M., Katakura M., Tanabe Y., Hara Y., Shido O., 2006. Long-term administration of green tea catechins improves spatial cognition learning ability in rats. *J Nutr* 136, 1043-1047.
- Harada N., Zhao J., Kurihara H., Nakagata N., Okajima K., 2011. Resveratrol improves cognitive function in mice by increasing production of insulin-like growth factor-I in the hippocampus. *J Nutr Biochem* 22, 1150-1159.
- Harris K.M., Kater S.B., 1994. Dendritic spines: cellular specializations imparting both stability and flexibility to synaptic function. *Annu Rev Neurosci* 17, 341-371.
- Impey S., Mark M., Villacres E.C., Poser S., Chavkin C., Storm D.R., 1996. Induction of CRE-mediated gene expression by stimuli that generate long-lasting LTP in area CA1 of the hippocampus. *Neuron* 16, 973-982.
- Impey S., Mccorkle S.R., Cha-Molstad H., Dwyer J.M., Yochum G.S., Boss J.M., Mcweeney S., Dunn J.J., Mandel G., Goodman R.H., 2004. Defining the CREB regulon: a genome-wide analysis of transcription factor regulatory regions. *Cell* 119, 1041-1054.
- Impey S., Smith D.M., Obrietan K., Donahue R., Wade C., Storm D.R., 1998. Stimulation of cAMP response element (CRE)-mediated transcription during contextual learning. *Nat Neurosci* 1, 595-601.
- Janus C., 2004. Search strategies used by APP transgenic mice during navigation in the Morris water maze. *Learn Mem* 11, 337-346.
- Joseph J.A., Shukitt-Hale B., Casadesus G., 2005. Reversing the deleterious effects of aging on neuronal communication and behavior: beneficial properties of fruit polyphenolic compounds. *Am J Clin Nutr* 81, 313S-316S.
- Joseph J.A., Shukitt-Hale B., Denisova N.A., Bielinski D., Martin A., Mcewen J.J., Bickford P.C., 1999. Reversals of age-related declines in neuronal signal transduction, cognitive, and motor behavioral deficits with blueberry, spinach, or strawberry dietary supplementation. *J Neurosci* 19, 8114-8121.
- Kandel E.R., 2001. The molecular biology of memory storage: a dialogue between genes and synapses. *Science* 294, 1030-1038.
- Kaur T., Pathak C.M., Pandhi P., Khanduja K.L., 2008. Effects of green tea extract on learning, memory, behavior and acetylcholinesterase activity in young and old male rats. *Brain Cogn* 67, 25-30.
- Kelleher R.J.3rd, Govindarajan A., Tonegawa S., 2004. Translational regulatory mechanisms in persistent forms of synaptic plasticity. *Neuron* 44, 59-73.
- Kinsella K., He W., 2008. An aging world, International population reports. National Institute On Aging, U.S. *Census Bureau*, 1-191.
- Klempin F., Kempermann G., 2007. Adult hippocampal neurogenesis and aging. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 257, 271-280.
- Krikorian R., Boespflug E.L., Fleck D.E., Stein A.L., Wightman J.D., Shidler M.D., Sadat-Hossieny S., 2012. Concord grape juice supplementation and neurocognitive function in human aging. *J Agric Food Chem* 60, 5736-5742.
- Krikorian R., Nash T.A., Shidler M.D., Shukitt-Hale B., Joseph J.A., 2010a. Concord grape juice supplementation improves memory function in older adults with mild cognitive impairment. *Br J Nutr* 103, 730-734.

- Krikorian R., Shidler M.D., Nash T.A., Kalt W., Vinqvist-Tymchuk M.R., Shukitt-Hale B., Joseph J.A., 2010b. Blueberry supplementation improves memory in older adults. *J Agric Food Chem* 58, 3996-4000.
- Lang U.E., Lang F., Richter K., Vallon V., Lipp H.-P., Schnermann J., Wolfer D.P., 2003. Emotional instability but intact spatial cognition in adenosine receptor 1 knock out mice. *Behavioural Brain Research* 145, 179-188.
- Letenneur L., 2004. Risk of dementia and alcohol and wine consumption: a review of recent results. *Biol Res* 37, 189-193.
- Letenneur L., Proust-Lima C., Le Gouge A., Dartigues J.F., Barberger-Gateau P., 2007. Flavonoid intake and cognitive decline over a 10-year period. *Am J Epidemiol* 165, 1364-1371.
- Li Q., Zhao H.F., Zhang Z.F., Liu Z.G., Pei X.R., Wang J.B., Cai M.Y., Li Y., 2009a. Long-term administration of green tea catechins prevents age-related spatial learning and memory decline in C57BL/6 J mice by regulating hippocampal cyclic amp-response element binding protein signaling cascade. *Neuroscience* 159, 1208-1215.
- Li Q., Zhao H.F., Zhang Z.F., Liu Z.G., Pei X.R., Wang J.B., Li Y., 2009b. Long-term green tea catechin administration prevents spatial learning and memory impairment in senescence-accelerated mouse prone-8 mice by decreasing Abeta1-42 oligomers and upregulating synaptic plasticity-related proteins in the hippocampus. *Neuroscience* 163, 741-749.
- Lindner M.D., 1997. Reliability, distribution, and validity of age-related cognitive deficits in the Morris water maze. *Neurobiol Learn Mem* 68, 203-220.
- Lupien S.J., De Leon M., De Santi S., Convit A., Tarshish C., Nair N.P., Thakur M., McEwen B.S., Hauger R.L., Meaney M.J., 1998. Cortisol levels during human aging predict hippocampal atrophy and memory deficits. *Nat Neurosci* 1, 69-73.
- Magnusson K.R., Scruggs B., Aniya J., Wright K.C., Ontl T., Xing Y., Bai L., 2003. Age-related deficits in mice performing working memory tasks in a water maze. *Behav Neurosci* 117, 485-495.
- Manach C., Scalbert A., Morand C., Remesy C., Jimenez L., 2004. Polyphenols: food sources and bioavailability. *Am J Clin Nutr* 79, 727-747.
- Martin K.C., Barad M., Kandel E.R., 2000. Local protein synthesis and its role in synapse-specific plasticity. *Curr Opin Neurobiol* 10, 587-592.
- McDonald H.Y., Wojtowicz J.M., 2005. Dynamics of neurogenesis in the dentate gyrus of adult rats. *Neurosci Lett* 385, 70-75.
- Mingaud F., Mormede C., Etchamendy N., Mons N., Niedergang B., Wietzych M., Pallet V., Jaffard R., Krezel W., Higuere P., Marighetto A., 2008. Retinoid hyposignaling contributes to aging-related decline in hippocampal function in short-term/working memory organization and long-term declarative memory encoding in mice. *J Neurosci* 28, 279-291.
- Morris R., 1984. Developments of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat. *J Neurosci Methods* 11, 47-60.
- Morris R.G., 2006. Elements of a neurobiological theory of hippocampal function: the role of synaptic plasticity, synaptic tagging and schemas. *Eur J Neurosci* 23, 2829-2846.
- Morris R.G., Garrud P., Rawlins J.N., O'Keefe J., 1982. Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions. *Nature* 297, 681-683.
- Murray E.A., Baxter M.G., Gaffan D., 1998. Monkeys with rhinal cortex damage or neurotoxic hippocampal lesions are impaired on spatial scene learning and object reversals. *Behav Neurosci* 112, 1291-1303.
- Nicita-Mauro V., 2002. Parkinson's disease, Parkinsonism and aging. *Arch Gerontol Geriatr Suppl* 8, 225-238.
- Nyberg L., Lovden M., Riklund K., Lindenberger U., Backman L., 2012. Memory aging and brain maintenance. *Trends Cogn Sci* 16, 292-305.
- Park D.C., Reuter-Lorenz P., 2009. The adaptive brain: aging and neurocognitive scaffolding. *Annu Rev Psychol* 60, 173-196.

- Pearson K.J., Baur J.A., Lewis K.N., Peshkin L., Price N.L., Labinskyy N., Swindell W.R., Kamara D., Minor R.K., Perez E., Jamieson H.A., Zhang Y., Dunn S.R., Sharma K., Pleshko N., Woollett L.A., Csiszar A., Ikeno Y., Le Couteur D., Elliott P.J., Becker K.G., Navas P., Ingram D.K., Wolf N.S., Ungvari Z., Sinclair D.A., De Cabo R., 2008. Resveratrol delays age-related deterioration and mimics transcriptional aspects of dietary restriction without extending life span. *Cell Metab* 8, 157-168.
- Petersen R.C., 2004. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med* 256, 183-194.
- Pham T.A., Impey S., Storm D.R., Stryker M.P., 1999. CRE-mediated gene transcription in neocortical neuronal plasticity during the developmental critical period. *Neuron* 22, 63-72.
- Phenol-Explorer <http://www.phenol-explorer.eu> [Online]. [Accessed].
- Queen B.L., Tollefsbol T.O., 2010. Polyphenols and aging. *Curr Aging Sci* 3, 34-42.
- Rendeiro C., Spencer J.P., Vauzour D., Butler L.T., Ellis J.A., Williams C.M., 2009. The impact of flavonoids on spatial memory in rodents: from behaviour to underlying hippocampal mechanisms. *Genes Nutr* 4, 251-270.
- Rosenzweig E.S., Barnes C.A., 2003. Impact of aging on hippocampal function: plasticity, network dynamics, and cognition. *Progress in Neurobiology* 69, 143-179.
- Ruediger S., Spirig D., Donato F., Caroni P., 2012. Goal-oriented searching mediated by ventral hippocampus early in trial-and-error learning. *Nat Neurosci* 15, 1563-1571.
- Schroeter H., Bahia P., Spencer J.P., Sheppard O., Rattray M., Cadenas E., Rice-Evans C., Williams R.J., 2007. (-)Epicatechin stimulates ERK-dependent cyclic AMP response element activity and up-regulates GluR2 in cortical neurons. *J Neurochem* 101, 1596-1606.
- Seno H., Parisi J.E., Okazaki H., Ishino H., 1996. Neuronal Loss, Neurofibrillary Tangles and Senile Plaques in normal aging and Alzheimer's disease: A quantitative study of the hippocampus and the entorhinal cortex. *Neurobiology of aging* 17, 19.
- Sharma S., Rakoczy S., Brown-Borg H., 2010. Assessment of spatial memory in mice. *Life Sci* 87, 521-536.
- Shukitt-Hale B., Lau F.C., Joseph J.A., 2008. Berry fruit supplementation and the aging brain. *J Agric Food Chem* 56, 636-641.
- Sossin W.S., 2008. Defining memories by their distinct molecular traces. *Trends Neurosci* 31, 170-175.
- Spencer J.P., 2007. The interactions of flavonoids within neuronal signalling pathways. *Genes Nutr* 2, 257-273.
- Spencer J.P., Abd El Mohsen M.M., Minihane A.M., Mathers J.C., 2008. Biomarkers of the intake of dietary polyphenols: strengths, limitations and application in nutrition research. *Br J Nutr* 99, 12-22.
- Stangl D., Thuret S., 2009. Impact of diet on adult hippocampal neurogenesis. *Genes Nutr* 4, 271-282.
- Stoelzel C.R., Stavnezer A.J., Denenberg V.H., Ward M., Markus E.J., 2002. The effects of aging and dorsal hippocampal lesions: performance on spatial and nonspatial comparable versions of the water maze. *Neurobiol Learn Mem* 78, 217-233.
- Sun A.Y., Simonyi A., Sun G.Y., 2002. The "French Paradox" and beyond: neuroprotective effects of polyphenols. *Free Radic Biol Med* 32, 314-318.
- Sweatt J.D., 2001. The neuronal MAP kinase cascade: a biochemical signal integration system subserving synaptic plasticity and memory. *J Neurochem* 76, 1-10.
- Sweatt, J.D., 2004. Mitogen-activated protein kinases in synaptic plasticity and memory. *Curr Opin Neurobiol* 14, 311-317.
- Tan L., Yang H.P., Pang W., Lu H., Hu Y.D., Li J., Lu S.J., Zhang W.Q., Jiang Y.G., 2014. Cyanidin-3-O-galactoside and Blueberry Extracts Supplementation Improves Spatial Memory and Regulates Hippocampal ERK Expression in Senescence-accelerated Mice. *Biomed Environ Sci* 27, 186-196.
- Touzani K., Marighetto A., Jaffard R., 2003. Fos imaging reveals ageing-related changes in hippocampal response to radial maze discrimination testing in mice. *Eur J Neurosci* 17, 628-640.

- Tronche C., Lestage P., Louis C., Carrie I., Beracochea D., 2010. Pharmacological modulation of contextual "episodic-like" memory in aged mice. *Behav Brain Res* 215, 255-260.
- Valenzano D.R., Terzibasi E., Genade T., Cattaneo A., Domenici L., Cellierino A., 2006. Resveratrol prolongs lifespan and retards the onset of age-related markers in a short-lived vertebrate. *Curr Biol* 16, 296-300.
- Van Praag H., Lucero M.J., Yeo G.W., Stecker K., Heivand N., Zhao C., Yip E., Afanador M., Schroeter H., Hammerstone J., Gage F.H., 2007. Plant-derived flavanol (-)epicatechin enhances angiogenesis and retention of spatial memory in mice. *J Neurosci* 27, 5869-5878.
- Van Praag H., Shubert T., Zhao C., Gage F.H., 2005. Exercise enhances learning and hippocampal neurogenesis in aged mice. *J Neurosci* 25, 8680-8685.
- Vandesquille M., Krazem A., Louis C., Lestage P., Beracochea D., 2011. S 18986 reverses spatial working memory impairments in aged mice: comparison with memantine. *Psychopharmacology (Berl)* 215, 709-720.
- Vauzour D., Camprubi-Robles M., Miquel-Kergoat S., Andres-Lacueva C., Banati D., Barberger-Gateau P., Bowman G.L., Caberlotto L., Clarke R., Hogervorst E., Kiliaan A.J., Lucca U., Manach C., Minihane A.M., Mitchell E.S., Pernecky R., Perry H., Rousset A.M., Schuermans J., Sijben J., Spencer J.P., Thuret S., Van De Rest O., Vandewoude M., Wesnes K., Williams R.J., Williams R.S., Ramirez M., 2017. Nutrition for the ageing brain: Towards evidence for an optimal diet. *Ageing Res Rev* 35, 222-240.
- Vauzour D., Vafeiadou K., Corona G., Pollard S.E., Tzounis X., Spencer J.P., 2007. Champagne wine polyphenols protect primary cortical neurons against peroxynitrite-induced injury. *J Agric Food Chem* 55, 2854-2860.
- Wang Y., Wang L., Wu J., Cai J., 2006. The in vivo synaptic plasticity mechanism of EGb 761-induced enhancement of spatial learning and memory in aged rats. *Br J Pharmacol* 148, 147-153.
- Wei F., Qiu C.S., Liauw J., Robinson D.A., Ho N., Chatila T., Zhuo M., 2002. Calcium calmodulin-dependent protein kinase IV is required for fear memory. *Nat Neurosci* 5, 573-579.
- Williams C.A., Grayer R.J., 2004. Anthocyanins and other flavonoids. *Nat Prod Rep* 21, 539-573.
- Williams C.M., El Mohsen M.A., Vauzour D., Rendeiro C., Butler L.T., Ellis J.A., Whiteman M., Spencer J.P., 2008. Blueberry-induced changes in spatial working memory correlate with changes in hippocampal CREB phosphorylation and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels. *Free Radic Biol Med* 45, 295-305.
- Wolfer D.P., Lipp H.P., 2000. Dissecting the behaviour of transgenic mice: is it the mutation, the genetic background, or the environment? *Exp Physiol* 85, 627-634.
- Wolff M., Savova M., Malleret G., Segu L., Buhot M.C., 2002. Differential learning abilities of 129T2/Sv and C57BL/6J mice as assessed in three water maze protocols. *Behav Brain Res* 136, 463-474.
- Yau J.L., Olsson T., Morris R.G., Meaney M.J., Seckl J.R., 1995. Glucocorticoids, hippocampal corticosteroid receptor gene expression and antidepressant treatment: relationship with spatial learning in young and aged rats. *Neuroscience* 66, 571-581.
- Zhao C., Deng W., Gage F.H., 2008. Mechanisms and functional implications of adult neurogenesis. *Cell* 132, 645-660.

Cet article est publié sous la licence Creative Commons (CC BY-NC-ND 3.0).



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>

Pour la citation et la reproduction de cet article, mentionner obligatoirement le titre de l'article, le nom de tous les auteurs, la mention de sa publication dans la revue « Innovations Agronomiques », la date de sa publication, et son URL ou DOI).