



**HAL**  
open science

## Effet du Resveratrol sur le vieillissement cérébral

Yassin Mouhajir

► **To cite this version:**

Yassin Mouhajir. Effet du Resveratrol sur le vieillissement cérébral . Sciences pharmaceutiques. 2017.  
dumas-01557786

**HAL Id: dumas-01557786**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01557786v1>**

Submitted on 6 Jul 2017

**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.

## THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE  
DEVANT LA FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 05 juillet 2017

PAR

**M. MOUHAJIR Yassin**

Né le 03 août 1991 à GRASSE

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**TITRE :**

EFFET DU RESVERATROL SUR LE VIEILLISSEMENT CEREBRAL

**JURY :**

Président : Monsieur le Professeur GUILLET Benjamin

Membres : Monsieur le Docteur SEREE Eric

Madame le Docteur CHANAY Amande

**27 Boulevard Jean Moulin – CS 30064 - 13385 MARSEILLE Cedex 05**

Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

## ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. Philippe CHARPIOT, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	M. David BERGE-LEFRANC, M. François DEVRED, Mme Caroline DUCROS, Mme Pascale BARBIER
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Jean-Pierre REYNIER
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Jacques BARBE, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL <i>Chef de</i>
<i>Cabinet :</i>	Mme Sandrine NOURIAN
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Myriam TORRE

### **DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE**

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

### **PROFESSEURS**

BIOPHYSIQUE

M. Vincent PEYROT  
M. Hervé KOVACIC

GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE

M. Christophe DUBOIS

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,  
BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE

M. Philippe PICCERELLE

## **MAITRES DE CONFERENCES**

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI  
Mme Odile RIMET-GASPARINI  
Mme Pascale BARBIER  
M. François DEVRED  
Mme Manon CARRE  
M. Gilles BREUZARD  
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA  
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,  
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE  
M. Emmanuel CAUTURE  
Mme Véronique ANDRIEU  
Mme Marie-Pierre SAVELLI

NUTRITION ET DIETETIQUE

M. Léopold TCHIAKPE

## **A.H.U.**

CULTURE ET THERAPIE CELLULAIRE

M. Jérémy MAGALON

## **ENSEIGNANTS CONTRACTUELS**

ANGLAIS

Mme Caroline MONTET

## **DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE**

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

## **PROFESSEURS**

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

M. Philippe CHARPIOT

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE  
Mme Laurence CAMOIN  
Mme Florence SABATIER-MALATERRE

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN  
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET  
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

## MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Nathalie BARDIN Mme Dominique ARNOUX Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET M. Michel DE MEO Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

## A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Sylvie COINTE
----------------------------	-------------------

## DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

## PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Henri PORTUGAL Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Philippe GALLICE
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	Mme Evelyne OLLIVIER

**PROFESSEURS ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (P.A.S.T.)**

GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE  
ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE

M. Jean-Pierre CALISSI

**MAITRES DE CONFERENCES**

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE, BIOLOGIE CELLULAIRE

Mme Anne FAVEL  
Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Elisabeth SCHREIBER-DETURMENY  
Mme Catherine DEFOORT  
M. Alain NICOLAY  
Mme Estelle WOLFF  
Mme Elise LOMBARD

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET  
NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. David BERGE-LEFRANC  
M. Pierre REBOUILLON

CHIMIE THERAPEUTIQUE

Mme Catherine DIANA  
Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT  
Mme Caroline DUCROS  
M. Marc MONTANA

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE  
HYDROLOGIE

M. Armand GELLIS  
M. Christophe CURTI  
Mme Julie BROGGI  
M. Nicolas PRIMAS  
M. Cédric SPITZ  
M. Sébastien REDON

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE

M. Riad ELIAS  
Mme Valérie MAHIOU-LEDDER  
Mme Sok Siya BUN  
Mme Béatrice BAGHDIKIAN

**MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)**

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Anne-Marie PENET-LOREC

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET  
NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. Thierry ATHUYT

DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE

M. Marc LAMBERT

DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE  
ET GESTION DE LA PHARMAFAC

M. Philippe BESSON

**AHU**

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

Mme Manon ROCHE

**ATER**

CHIMIE ANALYTIQUE

Mme Camille DESGROUAS

**DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE**

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

**PROFESSEURS**

PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Athanassios ILIADIS
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI

**MAITRES DE CONFERENCES**

PHARMACODYNAMIE	Mme Suzanne MOUTERDE-MONJANEL
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Hot BUN M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD M. Stéphane HONORÉ Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

**A.H.U.**

PHARMACODYNAMIE	M. Philippe GARRIGUE
-----------------	----------------------

**ATER**

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlel BOUHLEL
-----------------	-----------------------------------------

## CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Nathalie AUSIAS, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier  
Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Gérard CARLES, Pharmacien-Praticien hospitalier  
Mme Nicole FRANCOIS, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier  
Mme Christine PENOT-RAGON, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire  
M. Alain RAGON, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

Mise à jour le 1<sup>er</sup> décembre 2015



# Table des matières

<b>ABREVIATIONS</b> .....	<b>12</b>
<b>TABLE DES TABLEAUX</b> .....	<b>14</b>
<b>TABLE DES FIGURES</b> .....	<b>15</b>
<b>I. INTRODUCTION</b> .....	<b>16</b>
<b>II. LE RESVERATROL</b> .....	<b>17</b>
II.1. INTRODUCTION .....	17
II.2. LES PLANTES ET LEURS MECANISMES DE DEFENSE .....	21
II.3. FRENCH PARADOX .....	22
II.4. PROPRIETE DU RESVERATROL .....	24
<i>II.4.1. Activité anti inflammatoire</i> .....	25
<i>II.4.2. Activité antioxydant</i> .....	27
<i>II.4.3. Resveratrol et neuroprotection</i> .....	29
<b>III. TISSUS NERVEUX</b> .....	<b>31</b>
III.1. STRUCTURE .....	31
III.2. FONCTIONS DU SYSTEME NERVEUX.....	32
III.3. ORGANISATION DU SYSTEME NERVEUX.....	33
<i>III.3.1. Les neurones</i> .....	34
<i>III.3.2. La substance grise et substance blanche</i> .....	35
<i>III.3.3. Les neurotransmetteurs</i> .....	36
<i>III.3.4. L'encéphale</i> .....	39
<i>III.3.5. Le diencephale</i> .....	40
<i>III.3.6. Le cervelet</i> .....	41
<i>III.3.7. Le cerveau</i> .....	41
<b>IV. LE VIEILLISSEMENT</b> .....	<b>42</b>
IV.1. VIEILLISSEMENT CEREBRALE .....	43
IV.2. VIEILLISSEMENT DES CELLULES NEURONALES .....	45
<i>IV.2.1. La Lipofuscine</i> .....	45
<i>IV.2.2. Les Radicaux libres</i> .....	46
IV.3. VIEILLISSEMENT PATHOLOGIQUE DU CERVEAU .....	48
<i>IV.3.1. Parkinson</i> .....	48
<i>IV.3.2. Epidemiologie</i> .....	48
<i>IV.3.3. Physiopathologie</i> .....	49

IV.3.4. Formes cliniques de la maladie.....	49
IV.3.5. Diagnostique .....	51
IV.3.6. Traitement.....	51
IV.4. SYNDROME DEMENTIEL .....	53
IV.4.1. Définitions selon l'OMS :.....	53
IV.4.2. Signe clinique de démence :.....	53
IV.5. LA MALADIE D'ALZHEIMER .....	55
IV.5.1. Physiopathologie.....	55
IV.5.2. Clinique.....	56
IV.5.3. Traitement.....	56
<b>V. L'ETUDE PRE-CLINIQUE.....</b>	<b>58</b>
V.1. BOL D'AIR JACQUIER.....	59
V.2. PHASE DE TRAITEMENT .....	62
V.3. Traitement au Resveratrol :.....	62
V.4. Traitement au bol d'air jacquier :.....	63
V.5. Observation comportemental.....	63
V.6. DONNEES .....	64
V.6. PHASE DE TEST.....	67
V.6.1. Test de reconnaissance d'objet.....	68
V.6.1. Test d'imagerie .....	73
V.6.1.1. Principe.....	73
V.6.1.2. Résultats.....	74
<b>VI. CONCLUSION.....</b>	<b>76</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>77</b>

# Remerciement

## **Au membre de ce jury**

Je souhaite remercier Professeur Benjamin GUILLET qui me fait l'honneur de présider ce jury et de juger mon travail. Vous m'avez accueilli dans votre laboratoire comme un membre de votre équipe. C'est grâce à vos conseils, vos indications et votre aide, j'ai pu mener à bien mon projet. Vous avez tout fait en sorte pour que je puisse travailler dans les meilleures conditions.

Je remercie mon directeur de thèse Docteur Eric SEREE. Merci de m'avoir fait confiance pour ce projet. Je me souviens de la première fois que je suis venu dans votre bureau demander des conseils, vous m'avez tout de suite orienté et guidé. Vous avez été le premier à me lancer dans le bain de la recherche par ce beau projet. A me faire découvrir toutes les facettes de ce métier, aussi bien bonne que mauvaise. Eric grâce à vous j'ai les idées claires.

Enfin je souhaite remercier le Docteur Amande CHANAY chez qui j'ai eu la chance de travailler plusieurs étés. Tu m'as montré ce qu'était le métier de pharmacien d'officine. Au début de mon expérience, je partais avec une idée très fautive de cette profession. A travers les saisons chez toi, tu m'as fait changer de point de vue sur le métier de pharmacien jusqu'à envisager dans un futur de changer de voie et peut être m'orienter en officine. J'ai vu en toi une pharmacienne disponible, très serviable, et parfois allant même au dévouement pour le bien être des autres. Amande, je suis assez fasciné par ce que tu dégages et ce que tu incarnes, et je pense que tes patients ne me feront pas mentir.

## **A ma famille**

Vous m'avez supporté durant mes années d'études. C'est grâce à vous que tout cela a été possible. Sans vous je ne serais pas arrivé. Vous avez été mon moteur et mon énergie. Vous vous êtes énormément investit pour ma réussite. Je ne vais pas énumérer toute les fois où vous êtes venu à mon aide, car catastrophe que je suis, il y en a énormément. Mais je peux vous dire que vous qu'on fait une équipe de choc !

Papa, maman, sonia, dada, Jdi ; **Sans vous je ne suis rien. Donc vous êtes tout.**

## **A mes amis.**

Je ne peux que commencer ces remerciements par M Yann LEGRAND. Le binôme, celui avec qui j'ai souffert ces années. Depuis la P1 et les box de sup', on se porte et on se supporte. Tu fais partie de mes plus gros souvenirs. La fac, les vacances, les soirées ne seraient pas la même chose sans toi. Tu as été LA rencontre. Il faudrait un livre entier pour te remercier mais je vais me contenter d'un merci.

Ensuite je voudrais remercier le bungalow 51. Depuis le premier weekend d'inté', on ne s'est pas lâché. On a formé la team parfaite. Mes souvenirs les plus marquants, parmi les milliers, resteront nos vacances. Les vacances aux skis, en weekend ou en Croatie sont mes plus belles vacances. Et cela c'est grâce à vous !!! Merci !!! Une spéciale dédicace à Margaux qui m'a suivi dans tous mes délires pendant 6 ans !!! T'es la meilleure !!!

Une dédicace ultime pour mes gars sure marseillais. Jordan, Bimo, adbe, abdel, tahir, marc. Les Gars, on en a passé des moments. Que se soir des moments de bonheur ou des moments de galères. Mes ont les a passés. Même si on a perdu au moins 2 ans d'espérance de vie, après ça, on peut tout faire !!!

Je voulais enfin remercier toutes les autres personnes. Je vais vous citer tout en sachant que je vais en oublier. Zap', strab', jex', justine, ruth, margaux, marie, hugo, cecilia...

On a quand même bien rigolé tous ensemble.

# Abréviations

**A $\beta$** : Protéines  $\beta$ -amyloïde

**ACh** : Acétylcholine

**ADN** : Acide désoxyribonucléique

**AP-1** : Protéine activatrice 1

**ATP** : Adénosine triphosphate

**BDNF**: Brain-derived neurotrophic factor

**BHE** : Barrière hémato Encephalique

**c-JNK** : N terminal kinase

**CAT**: Chloramphénicol acétyltransférase

**CoA** : Coenzyme A

**COX** : Cyclooxygénase

**E $\alpha$**  : Sous-type  $\alpha$  du récepteur aux œstrogènes

**GABA** : Acide gamma-aminobutyrique

**GPx**: Glutathion peroxydase

**GR**: Glutathion reductase

**GST**: Glutathion S-transférase

**HPLC** : Chromatographie liquide à haute performance

**IFN**: Interferon

**IKK**: I $\kappa$ -B kinase

**IL** : Interleukine

**iNOS** : Oxyde nitrique synthase inductible

**LDL**: Low Density Lipoprotein

**MA** : Maladie d'alzheimer

**MAPK:** Mitogen-activated protein kinase

**MONICA:** Multinational monitoring of trends and determinants of cardiovascular diseases

**mPGES-1 :** Prostaglandine E synthase-1 microsomale

**NCL :** Lipofuscinoses céroïdiques neuronales

**NF κB:** Nuclear factor kappa B

**NO:** Monoxyde d'azote

**OMS :** Organisation mondiale de la santé

**PAGE:** Parametric analysis of gene set enrichment

**PGE2:** Prostaglandine E2

**RNA:** Ribonucleic acid

**ROS:** Reactive oxygen species

**RSV:** Resveratrol

**SD:** Syndrome dementiel

**SECT-CT:** Single photon emission computed tomography

**SIRT:** Sirtuines

**SNA :** Système nerveux autonome

**SNC :** Système nerveux central

**SNP :** Système nerveux périphérique

**SOD:** Superoxydes dismutases

**TEMP :** Tomographie d'émission monophotonique

**TNF-α :** Tumor necrosis factor

**UV :** Ultraviolet

## Table des tableaux

<i>Tableau 1 - Sources de Resveratrol .....</i>	<i>19</i>
<i>Tableau 2 - Symptômes d'un vieillissement non pathologique.....</i>	<i>43</i>
<i>Tableau 3 – Volumes et quantités de Resveratrol consommés .....</i>	<i>65</i>

## Table des figures

<i>Figure 1 - Les deux isomères du Resveratrol .....</i>	<i>18</i>
<i>Figure 2 - Les effets biologiques du RSV.....</i>	<i>24</i>
<i>Figure 3 - Voies d'actions du Resveratrol au niveau cérébral.....</i>	<i>30</i>
<i>Figure 4 - Oxydation et peroxydation des terpènes .....</i>	<i>60</i>
<i>Figure 5 - Libération de l'oxygène au fond des poumons.....</i>	<i>61</i>
<i>Figure 6 - Libération et recapture de l'oxygène dans le sang.....</i>	<i>61</i>
<i>Figure 7 - Evolution du poids des rats au cours des traitements.....</i>	<i>65</i>
<i>Figure 8 - Fréquence d'exploration des objets selon les conditions.....</i>	<i>69</i>
<i>Figure 9 - Temps moyen d'exploration des objets selon les conditions.....</i>	<i>71</i>
<i>Figure 10 - Résultats du test de reconnaissance d'objet exprimé en DI (Discrimination index) .....</i>	<i>71</i>
<i>Figure 11 - Représentation graphique de la perfusion cerebral selon les conditions.....</i>	<i>74</i>
<i>Figure 12 - Images radiographiques activité cérébrales selon 2 conditions.....</i>	<i>75</i>



# I. Introduction

Situé dans la boîte crânienne, le cerveau est le siège des fonctions supérieures (fonctions cognitives, sens, réponses nerveuses) et végétatives. C'est donc un organe essentiel qui assure la régulation de toutes les fonctions vitales. Le cerveau reçoit des informations provenant de l'ensemble du corps humain via des nerfs afférents, les intègre et les analyse puis répond en émettant de nouveaux signaux qui redescendent vers les parties du corps concernées par les nerfs efférents.

Le cerveau est impliqué dans différents rôles comme dans la prise de décision, dans la motricité du corps, le comportement, la mémoire, la conscience...

Le vieillissement que l'on qualifie de normal ou de physiologique peut apparaître comme une sorte de maturation prolongée, c'est processus physiologiques et psychologiques modifiant les structures qui s'accompagnent d'une diminution des fonctions.

Un vieillissement cérébral très développé et pathologique entraîne des problèmes neurologique et psychiatrique et notamment entraîne une forte diminution des fonctions cognitives comme l'attention, l'apprentissage et la mémoire. La maladie d'Alzheimer occupe une position centrale dans les pathologies liée au vieillissement cérébral.

L'objet de la thèse est de déterminer l'impact du Resveratrol sur le vieillissement cérébral. Cette thèse combinera une recherche bibliographique sur la question et une étude pré-clinique que j'ai menée. Cette étude a été dirigée par Dr Eric SEREE au sein du laboratoire de biotechnologie et de génie génétique de la faculté de pharmacie de Marseille, un laboratoire INSERM INRA 1062.

## II. Le Resveratrol

### II.1. Introduction

Le Resveratrol (RSV) (3,4',5- tri hydroxy stilbène) est une phytoalexine appartenant à la classe des stilbènes et plus largement à la grande famille des polyphénols. Chez la vigne (*Vitis vinifera*), cette molécule est synthétisée en réponse à une maladie cryptogamique, dénommée « pourriture grise » induite par un champignon *Botrytis cinerea*, vis-à-vis duquel le RSV agit comme un antibiotique et un inhibiteur naturel de la prolifération du parasite (1)(2)(3).

D'un point de vue biochimique, le RSV est formé à partir de phénylalanine. Cette biosynthèse est le résultat d'une cascade enzymatique en quatre étapes. Tout d'abord la phénylalanine subit une désamination oxydative par l'action de la phénylalanine ammonium lyase, produisant de l'acide cinnamique et libérant un groupe amino. L'acide cinnamique est hydroxylé par la cinnamate-4-hydroxylase pour donner de l'acide paracoumarique, lui-même converti en para-coumaryl-CoA, par l'adjonction d'un coenzyme A sous l'action de la CoA ligase. La dernière étape consiste en une condensation de ce paracoumaryl-CoA avec trois molécules de malonyl-CoA grâce à la stilbène synthase. De ce RSV ainsi synthétisé, dérivent vraisemblablement tous les autres stilbènes de la vigne.

Les dérivés du RSV varient en fonction du nombre de groupements hydroxyles, des substitutions par des sucres ou des résidus méthoxy, par leur conformation *cis* ou *trans* et par leur degré d'oligomérisation. Ces composés peuvent être induits ou constitutifs et sont présents dans toutes les parties de la vigne (4) où leur synthèse varie en fonction du tissu, de l'organe et du cépage. Les autres stilbènes sont formés à partir du RSV par isomérisation, glycosylation, comme le picéide, par méthylation, comme le ptérostilbène et par oligomérisation comme l' $\epsilon$ -viniférine.

Le RSV comporte deux anneaux phénoliques reliés par une double liaison styrène, générant une double orientation *cis* et *trans* (Figure 1). Les formes *cis* et *trans* peuvent être séparées par chromatographie liquide haute performance (HPLC) en fonction de

leur maximum d'absorption. La forme *cis* possède un max de 288 nm et celui de la *trans* est de 308 nm (5). L'isomère *trans* est le plus stable, pouvant persister intact durant plusieurs mois à l'abri de la lumière. Il peut être converti en isomère *cis* par chauffage ou par exposition aux UV. Le RSV, sous forme *cis*, est rapidement dégradé par exposition à la lumière, à la chaleur ou à l'oxygène. L'isomère *trans* est la forme bioactive. Il a été montré que l'activité anti-oxydante du *cis*-Resveratrol est 7 fois inférieure à celle du *trans*-Resveratrol (6).

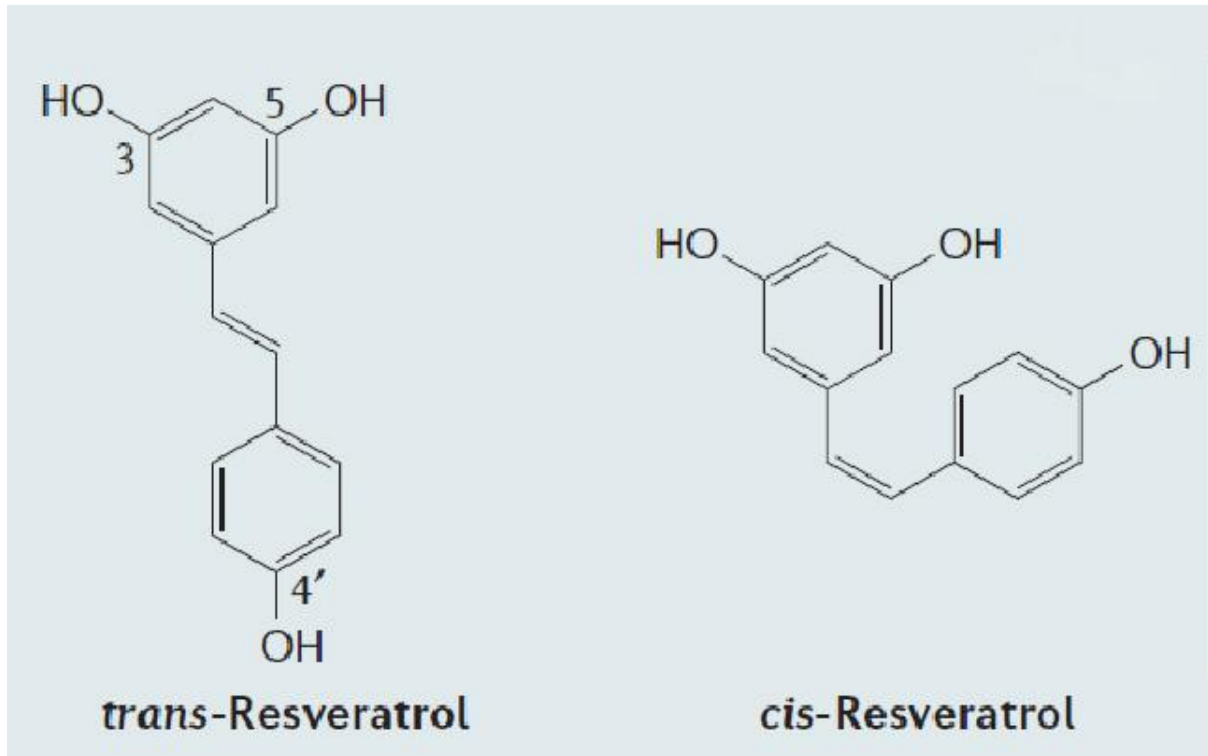


Figure1 Les deux isomères du Resveratrol.

Cette molécule fut isolée la première fois à partir des racines de l'hellébore blanc (*Veratrum grandiflorum* O. Loes) en 1940 par Takaoka et a été nommée le RSV qui veut dire en Latin « une molécule qui vient du *veratrum*, contenant une fonction alcool dans sa structure».

Il fut ensuite identifié, en 1963, par Nonomura et al. à partir de la racine du *Polygonum cuspidatum*, une plante d'Asie orientale, qui contient surtout des dérivés glycosylés du RSV comme le picéide. Pour cette raison, il est un des principes actifs du thé Itadori (ou Ko-jo-kon), une infusion des racines de la renouée, utilisée en Asie pour ses vertus médicinales(7).

Le vin rouge est l'une des sources de RSV les plus abondantes (on pense que le pinot noir a la concentration la plus élevée). Comme noté, le verre moyen de vin rouge contient environ 320 microgramme de RSV.

Le RSV se trouve également dans le vin blanc, mais les concentrations sont nettement inférieures à celles du vin rouge. Le RSV est activé pendant le processus de fermentation et le vin rouge est fermenté plus longtemps que le blanc. Il n'y a pas de RSV contenu dans le jus de raisin parce qu'il n'est pas fermenté et ne contient pas la peau du raisin.

Noix: les arachides contiennent en moyenne 84 mcg de RSV pour 100 g d'arachide; Les pistaches contiennent 115 mcg / 100 g. Les arachides bouillies peuvent contenir une concentration plus élevée de RSV car le composé est activé pendant le processus d'ébullition.

Chocolat: peu de chocolats contiennent du RSV. Comme c'est le cas avec le vin, le type de chocolat importe. Plus le chocolat est sombre et plus amère le goût, plus le chocolat contient du RSV. Il est important de noter que pour les sources de RSV, le chocolat au lait et le chocolat blanc (qui ne contiennent généralement pas de cacao, seulement du beurre de cacao et du sucre) ne semblent pas contenir de RSV.

Baies: Les bleuets et les framboises contiennent également du RSV. Le polyphénol semble jouer un rôle important dans le système immunitaire des plantes

<b>Tableau 1: Sources de Resveratrol (Tableau modifié d'après (1))</b>	
<b>Sources</b>	<b>Concentration du trans-Resveratrol</b>
<b>Alimentaires</b>	
Les vins rouges	0.1–14.3 mg l-1
Les vins blancs	<0.1–2.1 mg l-1
Portos et xérès	Generally <0.1 mg l-1
Raisins	0.16–3.54 g g-1
Peaux de raisins secs	24.06 g g-1 (moyen)
Jus de raisin rouge	0.50 1 mg l-1 (moyen)

Jus de raisin blanc	0.05 mg l-1(moyen)
Jus cru de canneberge	~0.2 mg l-1
Myrtilles	~32 ng g-1
—Bilberriesll	~16 ng g-1
Autres baies de <i>Vaccinium</i>	7–5,900 ng g-1 (échantillon sec)
Cacahuètes	0.02–1.92 g g-1
Cacahuètes grillées	0.055 g g-1
Cacahuètes bouillies	5.1 g g-1
Beurres de cacahuètes (Peanut butters)	0.3–0.4 g g-1 (moyen)
Beurres de cacahuètes 100% naturel	0.65 g g-1 (moyen)
Pistaches	0.09–1.67 g g-1
Arachide ( <i>Arachis hypogaea</i> )	ND
Rhubarbe	ND
Houblon	0.5–1 g g-1
Thé d'Itadori ( <i>Polygonum cuspidatum</i> )	0.68 mg l-1
<b>Herbes</b>	
<i>Veratrum</i> (Lily)	ND
<i>Cassia quinquangulata</i>	ND
<i>Gnetum klossii</i>	ND
<i>Polygonum cuspidatum</i>	0.524 mg g-1
Racine sèche de Rhubarbe ( <i>Rheum rhaponticum</i> )	3.9 mg g-1
L'écorce de <i>Yucca schidigera</i>	ND

## II.2. Les plantes et leurs mécanismes de défense

Les plantes, comme tout être vivant, ont besoin d'énergie, de sels minéraux pour pouvoir croître et se reproduire. Leurs cellules sont des systèmes ouverts qui captent, fabriquent et assimilent les substances nutritives. La particularité des végétaux est de puiser leur énergie dans la lumière en utilisant un système complexe de stockage de l'énergie et de production de sucres : la photosynthèse.

Autre particularité des plantes par rapport aux autres êtres vivants (animaux, microbes) c'est l'immobilité à laquelle elles ont dû s'adapter, en particulier face à un environnement soit défini, souvent contraint, soit changeant, hostile ou favorable. Les plantes, ne pouvant pas se déplacer, doivent se défendre contre une multitude de dangers, dont notamment les facteurs abiotiques, par exemple, à la lutte contre les rayonnements U.V., les radicaux libres, les pesticides, les stress hydriques ou chimiques, ou alors vis-à-vis de l'attraction des insectes favorisant la pollinisation, donc la perpétuation de l'espèce, ou enfin, se défendre contre les pathogènes variés (virus, bactéries, champignons, mycoplasmes...). En effet contrairement aux mammifères, les plantes n'ont pas de système immunitaire, donc pas d'anticorps ni de cellules macrophages pour détruire les agents pathogènes qui s'attaquent à elles. Elles possèdent en revanche un système de défense chimique très élaboré et produisent des substances de défense lorsqu'elles sont en contact avec des éléments pathogènes. Ces substances non impliquées dans les apports énergétiques qu'on appelle métabolites secondaires, peuvent être des pigments colorés, des phéromones, des molécules de défense (filtres UV, piègeurs de radicaux libres, antibiotiques).

Nombre de ces substances appartiennent à la famille des polyphénols, par exemple, flavonoïdes, anthocyanidines et autres stilbènes, dont le fameux RSV, ou 3,5,4'-trihydroxystilbène produit en masse par la vigne. Aussi, depuis plusieurs années maintenant le RSV fait l'objet d'un intérêt croissant en raison de ses puissantes propriétés anti-oxydantes, anti inflammatoire et protectrice vis-à-vis de plusieurs pathologies évolutives ; athérosclérose, vieillissement, cancer, infections virales.

## II.3. FRENCH PARADOX

Le premier effet du RSV dans le domaine de la santé humaine est expliqué à travers le french paradox. Le terme de french paradox a été démocratisé par le Professeur Serge Renaud qui avait formulé pour la première fois sur la chaîne CBS aux états unis le "paradoxe français". En buvant modérément du vin, les Français meurent moins de maladies cardiovasculaires que, par exemple, leurs voisins britanniques et cela, en dépit d'une consommation équivalente de graisses saturées.

Les études du Pr serge Renaud se base initialement sur les résultats du projet MONICA, un système mondial de surveillance des maladies cardiovasculaires organisé par l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Les résultats confirment que le taux de mortalité par maladie coronarienne est beaucoup plus faible en France que dans d'autres pays industrialisés comme les États-Unis et le Royaume-Uni. Et cela malgré l'apport en graisses saturées (14- 15% de l'énergie) et les concentrations de cholestérol sérique qui sont. (8).

L'étude menée par le Pr Renaud se base sur le régime Toulousain, en France, qui est varié et se caractérise par une faible consommation de beurre et une forte consommation de pain, de légumes, de fruits, de fromage, de graisse végétale et de vin, un régime méditerranéen. Il indique la consommation de foie gras et d'autres aliments associés à un régime gastronomique. La consommation élevée de vin et la faible mortalité à Toulouse peuvent être considérées comme surprenantes. Néanmoins, cette observation est conforme aux rapports antérieurs d'une association inverse entre la consommation d'alcool et la mortalité cardiaque dans les pays développés, l'effet potentiellement bénéfique de l'alcool étant déclaré essentiellement en raison de la consommation de vin. Mais dans son article datant de 1992, il indique qu'il n'a aucune explication adéquate pour ces Paradoxes.

Ramaroson Andriantsitohaina et son équipe sont donc partis de l'hypothèse suivante: un composé activateur d'ER $\alpha$  pourrait suffire à allumer la voie NO dans les cellules endothéliales et induire ainsi la réduction admise du risque de maladies cardiovasculaires. Effectivement, l'activation du sous-type  $\alpha$  du récepteur aux œstrogènes (ER $\alpha$ ) est connue pour stimuler la voie du NO dans les cellules endothéliales. Cela démontre que l'effet vasodilatateur des polyphénols via la

production de NO par les cellules endothéliales nécessite la présence du récepteur  $ER\alpha$  (9).

Par ailleurs, l'utilisation d'un antagoniste des récepteurs aux œstrogènes (le fulvestrant) ou d'un siRNA dirigé spécifiquement contre  $ER\alpha$  abolit à la fois la production de NO et l'activation des voies de transductions moléculaires menant à la formation de cette molécule dans les cellules endothéliales humaines.

On peut constater que l'intérêt pour le French Paradox semble décroître depuis que celui pour les rapports entre RSV et son activité anti oxydante et anti inflammatoire augmenter. Ceci peut être expliqué par le développement du concept de paradoxe méditerranéen, qui semble plus valide que le French Paradox. Il est également possible de l'expliquer par une meilleure connaissance du RSV et la possibilité de l'utiliser isolément des autres composants du vin. Les études du RSV sont supportées par les industriels qui y voient une commercialisation comme un complément alimentaire.



## II.4. Propriété du Resveratrol

Le RSV a été identifié en tant qu'agent modulateur, direct ou indirect, d'un grand nombre de voies de signalisations cellulaires. Ainsi, l'analyse PAGE (parametric analysis of gene set enrichment) a indiqué que le RSV provoque une modification significative de 127 voies, y compris le cycle de Krebs, la glycolyse, la phosphorylation oxydative et le transport des électrons, la voie de signalisation Stat3, la voie de signalisation de l'insuline, la voie p53, la voie des ROS, l'arrêt du cycle cellulaire, la mort cellulaire, la voie NF kB... Ce résultat explique au moins en partie les effets biologiques multiples du RSV qui sont résumés sur la figure 2.

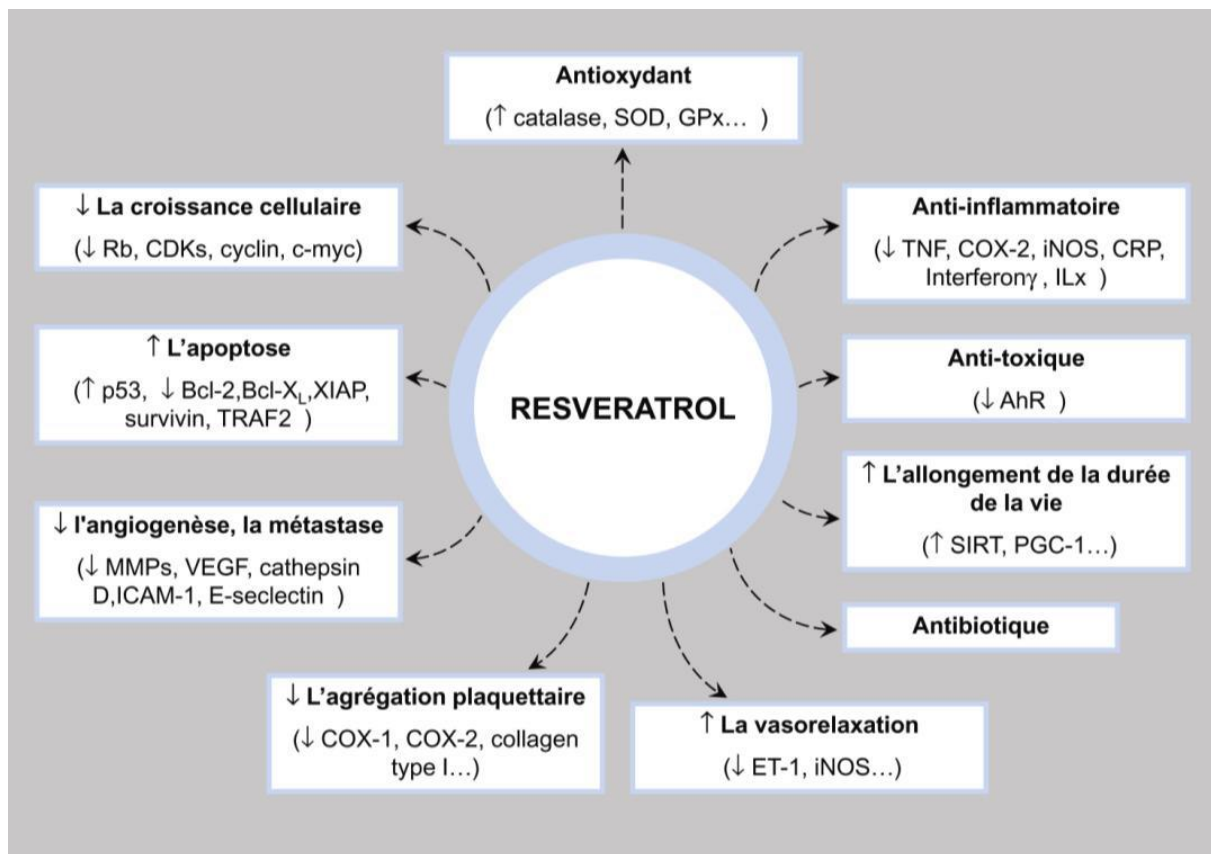


Figure 2 Les effets biologiques du RSV

#### II.4.1. Activité anti inflammatoire

L'un des mécanismes possibles de ses activités biologiques implique une régulation négative de la réponse inflammatoire par l'inhibition de la synthèse et la libération de médiateurs pro-inflammatoires, la modification de la synthèse des eicosanoïdes, l'inhibition des cellules immunitaires activées ou l'inhibition de l'oxyde nitrique synthase inducible (iNOS) et de la Cyclooxygénase-2 (COX-2) via ses effets inhibiteurs sur le facteur nucléaire  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) ou la protéine activatrice 1 (AP-1)

Indépendamment de l'événement initiateur, les immunocytes tels que les mastocytes et les macrophages réagissent en libérant une variété de médiateurs inflammatoires et de cytokines. Ces facteurs recrutent les neutrophiles dans la région impliquée par leurs propriétés chimiotactiques et activent les neutrophiles pour libérer des métabolites réactifs de l'oxygène et d'autres oxydants et enzymes protéolytiques. De plus, les neutrophiles infiltrés libéreront les médiateurs inflammatoires chimiotactiques, amplifiant ainsi la réponse inflammatoire. Le RSV provoque un effet inhibiteur à toutes les phases physiopathologiques de la réponse inflammatoire ainsi la libération de diverses cytokines pro-inflammatoires par les macrophages et les lymphocytes, comme IL-6 IFN, l'IL-2, TNF- $\alpha$ , IL-12, est inhibée par le RSV (10)(11). De même que dans les macrophages stimulés, l'expression de iNOS et la libération de l'oxyde nitrique sont réduites par le RSV (11)(12).

Deux systèmes enzymatiques impliqués dans la synthèse de médiateurs pro-inflammatoires sont les voies de la cyclooxygénase (COX) et de la lipoxigénase. Le RSV inhibe l'activité notamment de la cyclooxygénase-1 (COX1) et l'expression de COX1 et COX2, qui sont des enzymes limitant la vitesse impliquées dans la production de médiateurs pro-inflammatoires. De plus, l'activité de la prostaglandine E synthase-1 microsomale (mPGES-1), enzyme essentielle responsable de la synthèse de la prostaglandine E2 (PGE2) pro-inflammatoire, s'est également avérée atténuée par le RSV (13)

Un lien entre les effets inhibiteurs du RSV mentionnés ci-dessus pourrait être sa capacité à, inhiber les facteurs impliqués dans la transcription de gènes tels que la MAPK, c-JNK, AP-1, et NF- $\kappa$ B. Ainsi, récemment l'effet du RSV sur NF- $\kappa$ B a suscité

un intérêt particulier. Il a été suggéré que le RSV agirait en empêchant la translocation de NF- $\kappa$ B dans le noyau (14) (15).

- soit par inhibition de IKK (Ik-B kinase),
- soit via une activité semblable à celle des sirtuines (SIRT), qui déacetylerait NF- $\kappa$ B,
- soit via l'inhibition de la phosphorylation de p65 (la sous-unité de NF- $\kappa$ B).

## II.4.2. Activité antioxydant

L'activité du RSV comme antioxydant et piègeur de radicaux libres est liée à sa capacité à transférer des atomes d'hydrogène ou des électrons vers les radicaux libres. Dans ce contexte, la position caractéristique des groupes hydroxyle joue un rôle majeur, parmi lesquels le groupe 4'-hydroxyle est le groupe le plus réactif. Les propriétés antioxydantes du RSV résultent de sa structure chimique. En fait la molécule contient deux groupes phénols dans lesquels la présence de double liaison conjuguée rend les électrons plus délocalisés. Ainsi le RSV peut donner de l'hydrogène à des radicaux libres inhibant la peroxydation et protégeant l'ADN cellulaire, les lipides et les protéines des dommages oxydatifs.

Récemment, à l'aide de modèles bicouches lipidiques planaires et de liposomes, il a été montré que la RSV à faible dose interagit avec les groupes polaires de surface et à des doses plus élevées se localise dans la valvule externe de la bicouche lipidique. La localisation du RSV est strictement liée aux propriétés antioxydantes du médicament, car la localisation du polyphénol dans la bicouche membranaire empêche la peroxydation lipidique. Le médicament rompt le processus de réaction en chaîne de la peroxydation lipidique en éliminant les radicaux libres et en formant des radicaux phénoxy qui sont stabilisés par la résonance. Pour la réactivité globale du RSV vers le radical  $\cdot\text{OH}$ , le radical le plus électrophile est le transfert séquentiel des protons d'électrons (SEPT):  $\text{RV} + \cdot\text{OH} \rightarrow \text{RV} + \cdot + \text{OH} \leftrightarrow \text{RV}(-\text{H})\cdot + \text{H}_2\text{O}$ .

Le RSV montre une activité antioxydante modérée envers le radical 1,1-diphényl-2-picrylhydrazyle (DPPH), induit une réduction significative de l'anion superoxyde et diminue l'oxydation de l'hémoglobine, ce qui contribue à diminuer la concentration en superoxyde. En particulier, l'action du RSV contre l'oxydation de l'hémoglobine peut être due à l'action de ses groupes phénol qui sont capables de réduire  $\text{Fe}^{3+}$  en  $\text{Fe}^{2+}$ . On sait également que le RSV empêche l'oxydation des lipoprotéines de basse densité (LDL), responsable des plaques athéromateuses dans la maladie de l'athérosclérose. En fait le RSV a été montré pour être plus puissant que les flavonoïdes dans la prévention de l'oxydation catalysée par le cuivre et a contribué au

maintien des niveaux d'enzymes antioxydantes comme GPx, glutathion-S-transférase (GST) et la réductase (GR), SOD et CAT. La partie la plus probable des propriétés bénéfiques du VR est probablement liée à une diminution concomitante de l'expression de la NO synthase inductible (iNOS) et de la régulation positive de la NO synthase endothéliale vasorelaxante (eNOS) comme observé par plusieurs études. De manière intéressante, le RSV agissant comme antioxydant empêche la formation d'oligomères A $\beta$  toxiques et d'intermédiaires protofibrillaires, ce qui retarde la toxicité A $\beta$  induite dans différents modèles de culture neuronale. Ces études ont contribué à faire la lumière sur les mécanismes moléculaires potentiellement impliqués dans l'effet bénéfique de l'apport de RSV contre la maladie d'Alzheimer.

### II.4.3. Resveratrol et neuroprotection

Les propriétés responsables de la neuroprotection peuvent avoir comme origine les propriétés antioxydants et les propriétés anti-inflammatoires de RSV. Un prétraitement avec du RSV atténue considérablement les dommages oxydatifs de stress et on note une amélioration motrice et déficience cognitive. Le schéma suivant (figure 3) montre les différentes voies d'action du RESV sur la neuroprotection.

Une des fonctions neuroprotectrices du RSV se traduit par le rôle du RSV sur le gène SIRT1. En effet certaines études montrent que RSV active le gène SIRT1 malgré qu'il n'y ait pas d'activation directe. Par conséquent, le RSV est bénéfique sur les troubles neurodégénératives par induction indirect de SIRT1.

La fonction neuroprotectrice du RSV a été trouvée sur des modèles animaux, pour la plupart, des modèles de rat. Il a été rapporté que la consommation quotidienne modérée du vin rouge (Cabernet Sauvignon) réduit significativement le risque de la maladie d'Alzheimer et de trouble de la mémoire dans le modèle de souris Tg2576. Cependant, le rôle de RSV dans cette étude n'était pas clair car la dose de RSV donné aux rats été très inférieure à la concentration minimale efficace démontré dans plusieurs études (16). Les études depuis de longues années ont montré que l'accumulation de protéines  $\beta$ -amyloïde soluble était responsable de la déficience de la mémoire ainsi que de la maladie d'Alzheimer. Le traitement à l'extrait polyphénolique de pépins de raisin réduit oligomérisation des protéines  $\beta$ -amyloïde et atténué déficiences cognitives des souris Tg2576. Une autre étude In vivo chez les souris APP / PS1 traité au RSV, a montré qu'il y avait une réduction significative du nombre de microglies activées, ce qui suggère que le RSV a diminué l'inflammation, au moins dans une partie du cerveau, indépendamment de son effet sur le dépôt amyloïde. Dans une étude réalisée chez les C67BL, le RSV réduit TNF  $\alpha$  et l'infiltration des macrophages du tissu adipeux, atténue la neuro-inflammation et le stress oxydatif dans l'hippocampe, et améliore la fonction cognitive chez les souris.

Dans une autre étude sur les mâles C57BL, le RESV a été fourni dans la nourriture à une concentration de 150 µg RESV / gramme alimentaire. En conséquence, les souris traitées au RESV ont eu une amélioration de l'orientation et de la mémoire, qui a été de pair par une densité microvasculaire accrue dans l'hippocampe et le nombre d'anomalies vacuolaires ont diminué à la fois au niveau de l'hippocampe et du cortex de cellules endothéliales microvasculaires. En outre, dans le modèle de souris C57BL, l'étude a montré que chez les souris nourries à une concentration élevée de RSV, il y avait une diminution significative de l'activité locomotrice ambulatoire ainsi qu'une tendance à réduire le nombre de redressements. Les données ont démontré que les effets du RSV ont été observés dans les deux muscles et le tissu adipeux brun, et cela peut se traduire par une augmentation de la fonction mitochondriale, ce qui se traduit en une augmentation de la dépense d'énergie, une capacité aérobie améliorée, et une fonction sensori-motrice accrue.

Par ailleurs, une autre étude a montré que le RSV induit l'expression du facteur neurotrophique (BDNF) dans l'hippocampe du cerveau de rat dans les modèles masculins de rats Sprague-Dawley. BDNF a un rôle neuroprotecteur et l'étude indique que le RESV a des effets positifs sur l'expression de BDNF (17).

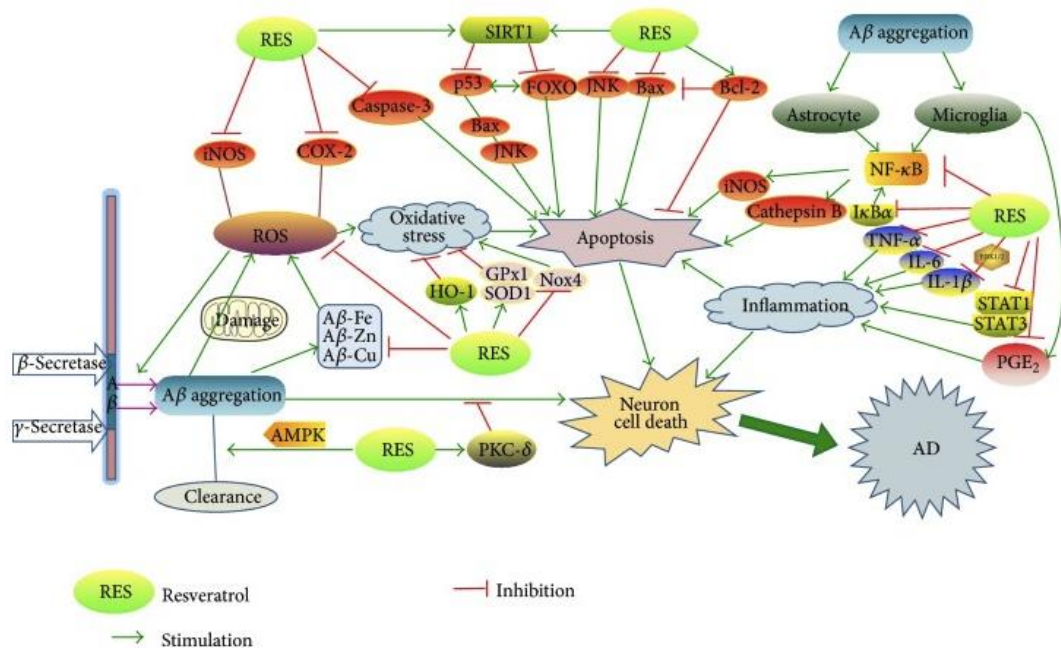


Figure 3 Voies d'actions du Resveratrol au niveau cérébral

# III. Tissus nerveux

## III.1. Structure

Le système nerveux se compose de milliards de neurones et de gliocytes, qui forment un réseau extrêmement complexe et présentant une organisation rigoureuse. Les structures qui constituent le système nerveux comprennent l'encéphale, les nerfs crâniens et leurs ramifications ; la moelle épinière, les nerfs spinaux et leurs ramification ; les ganglions ; ainsi que les plexus entériques et les récepteurs sensoriels.

Logé dans le crane, l'encéphale contient environ 100 milliards de neurones. Douze paires de nerfs crâniens, émergent du tronc cérébral.

Un nerf est un regroupement de centaines ou de milliers d'axones (fibre nerveuses) associés à du tissu conjonctif et à des vaisseaux sanguins, et qui ne se trouve ni dans l'encéphale ni dans la moelle épinière. Chaque nerf suit un trajet bien précis et innerve une région particulière du corps. Ainsi, le nerf crânien I transmet les signaux relatifs à l'odorat du nez jusqu'à l'encéphale. La plupart des nerfs crâniens innervent la tête.

Encerclée par les os de la colonne vertébrale, la moelle épinière rejoint l'encéphale à travers le foramen du crâne. Elle contient environ 100 millions de neurones. Trente et une paires de nerf spinaux, ou nerfs rachidiens, émergent de la moelle épinière, chacun innervant une région particulière du côté droit ou du côté gauche de l'organisme (18).

Les ganglions sont de petites masses de tissus nerveux qui abritent essentiellement les corps cellulaires des neurones ; ils sont situés en dehors de l'encéphale et de la moelle épinière et sont étroitement associés au nerf crânien.

Le terme de récepteur sensoriel désigne à la fois les dendrites des neurones sensitifs et les cellules spécialisées distinctes qui détectent des changements survenant dans le milieu intérieur ou extérieur.



## III.2. Fonctions du système nerveux

Notre système nerveux s'acquitte de tâches nombreuses et complexes. Ces tâches se regroupent en trois fonctions fondamentales : la fonction sensorielle, la fonction intégrative et la fonction motrice(18)(19).

- La fonction sensorielle. Les récepteurs sensoriels détectent divers types de stimulus, qu'ils proviennent de l'intérieur du corps, par exemple l'augmentation de la température du sang ou de l'extérieur, par exemple la chute d'une goutte de pluie sur le bras. Les neurones sensitifs, ou neurones afférents, transmettent l'information sensorielle à l'encéphale et à la moelle épinière par l'intermédiaire des nerfs crâniens et des nerfs spinaux.
- La fonction intégrative. Le système nerveux intègre, ou traite, l'information sensorielle. Pour ce faire, il analyse l'information et emmagasine une partie, puis il décide des réponses à y apporter. L'une des principales fonctions intégratives du système nerveux est la perception. La plus part des neurones qui contribuent à la fonction intégrative sont des interneurones, ou neurones d'association, soit des neurones à axone court qui communiquent avec des neurones avoisinants de l'encéphale ou de la moelle épinière. Les interneurones constituent l'immense majorité du corps humain.
- La fonction motrice. Une fois que le système nerveux a intégré l'information sensorielle, il peut y répondre en déterminant la réponse à apporter. Les neurones initiateurs de cette fonction sont les neurones moteurs, aussi appelés neurones efférents ou encore motoneurones. Ils transmettent l'information provenant de l'encéphale vers la moelle épinière ou l'information provenant de l'encéphale et de la moelle épinière vers les effecteurs (Muscles et certaines glandes)

### III.3. Organisation du système nerveux

Le système nerveux est formé de deux sous-systèmes : le système nerveux central (SNC), qui se compose de l'encéphale et de la moelle épinière, et le système nerveux périphérique (SNP) ; qui regroupe toutes les parties du système nerveux situées à l'extérieur de SNC. Le SNC intègre et met en corrélation toutes sortes de messages sensoriels afférents (entrants). Il est en outre le siège des pensées, des émotions et des souvenirs. La plupart des influx nerveux responsables de la contraction des muscles et de l'activité sécrétrice des glandes proviennent du SNC. Le SNP comprend les nerfs crâniens et les nerfs spinaux de même que leurs ramifications respectives, ainsi que les ganglions et les récepteurs sensoriels (19)(20).

Le système nerveux est composé de deux types de cellules : les neurones et les gliocytes. Les neurones sont les unités constitutives de base du système nerveux. Ils sont spécialisés dans le traitement de l'information et la propagation des influx nerveux (Potentiels d'actions) et accomplissent la plupart des fonctions propres au système nerveux. Ils participent notamment à la détection des stimuli, à l'élaboration de la pensée, à l'apprentissage et à la mémorisation des informations, à la régulation de l'activité musculaire et à celle des différentes sécrétions glandulaires.

Quant aux gliocytes, ils soutiennent, nourrissent et protègent les neurones. Ils maintiennent aussi en état d'équilibre des substances présentes dans le liquide interstitiel qui baigne les neurones.

### III.3.1. Les neurones

Les neurones comprennent habituellement trois parties, un corps cellulaire, des dendrites et un axone.

- Le corps cellulaire renferme un noyau entouré d'un cytoplasme contenant les organites habituels, tels le réticulum endoplasmique rugueux, les lysozymes, des mitochondries et un complexe golgiens. La plupart des molécules nécessaires aux activités du neurone sont synthétisées dans cette région de la cellule
- Les dendrites reçoivent l'information d'entrée et l'acheminement au corps cellulaire. Ils sont généralement courts, effilés et très ramifiés, formant ainsi une arborisation qui émerge du corps cellulaire
- L'axone, toujours unique, il est un deuxième type de prolongement qui transmet les influx nerveux à un autre neurone, à un monocyte ou à une cellule glandulaire.

La synapse est le point de communication entre deux neurones ou entre un neurone et une cellule effectrice. Les boutons terminaux contiennent des sacs minuscules, les vésicules synaptiques, qui emmagasinent une substance chimique nommé neurotransmetteur. Les molécules de neurotransmetteurs libérées par les vésicules synaptiques permettent à une synapse de communiquer avec différentes catégories de cellules. Une fois libérées, les molécules de neurotransmetteur excitent ou inhibent d'autres neurones, des myocytes ou des cellules glandulaires.

### III.3.2. La substance grise et substance blanche

Dans une coupe fraîchement pratiquée de l'encéphale ou de la moelle épinière, certaines régions apparaissent blanches et luisantes et d'autres, grises. La substance blanche du tissu nerveux se compose essentiellement des axones myélinisés de nombreux neurones. C'est à la couleur blanchâtre de la myéline qu'elle doit son nom.

La substance grise du tissu nerveux contient des corps cellulaires de neurones, des dendrites, des axones amyélinisés, des terminaisons axonales et des gliocytes. Elle a une teinte grisâtre, et non blanchâtre, parce qu'elle renferme des organites cellulaires, gris, mais peu de myéline, blanche. La substance blanche et la substance grise comprennent toutes deux des vaisseaux sanguins.

Dans la moelle épinière, la substance blanche externe entoure une partie centrale de substance grise qui évoque la lettre H.

### III.3.3. Les neurotransmetteurs

Les neurotransmetteurs sont des signaux chimiques libérés dans la fente synaptique par les terminaisons présynaptiques et utilisés comme support de la communication neuronale. Leur nombre dépasse la centaine. Ces substances se lient à des récepteurs spécifiques postsynaptiques et provoquent une brève modification du potentiel de membrane de la cellule cible.

On divise les neurotransmetteurs en neurotransmetteurs à petite molécule et en neuropeptides.

Les neurotransmetteurs à petites molécules comprennent l'acétylcholine, les acides aminés, les amines biogènes, l'ATP et les autres purines ainsi que le monoxyde d'azote. Les neurotransmetteurs peptidiques sont des molécules de taille relativement plus grande, de 3 à 36 acides aminés, stockées dans les granules de sécrétion.

#### III.3.3.1. Les neurotransmetteurs à petite molécule

##### III.3.3.1.1. L'acétylcholine,

L'acétylcholine (ACh) est le plus étudié des neurotransmetteurs. Certains neurophysiologistes considèrent qu'elle appartient à une classe à part. L'ACh est libérée par de nombreux neurones du SNP et par certains neurones du SNC. Dans le SNC, les circuits cholinergiques interviennent dans l'éveil cortical, dans les fonctions liées à l'attention, à la concentration, à l'apprentissage et à la mémoire, ainsi que dans les fonctions qui exigent un sens de la stratégie. C'est pourquoi la perte de neurones cholinergiques est associée à la maladie d'Alzheimer.

La nicotine est une substance agoniste de l'acétylcholine et elle favorise sa libération. L'ACh a un effet excitateur dans certaines synapses, notamment les jonctions neuromusculaires, ou elle entraîne l'ouverture de canaux ioniques sensibles à un ligand, et par conséquent, la contraction musculaire.

#### III.3.3.1.2. Les acides aminés

Les acides aminés sont reconnus avant tout comme composants des protéines. Certains d'entre eux agissent toutefois comme neurotransmetteurs dans le SNC. Le glutamate et l'aspartate ont de puissants effets excitateurs. Presque tous les neurones excitateurs du SNC communiquent par l'intermédiaire du glutamate. Celui-ci joue ainsi un rôle important dans l'apprentissage et la mémoire. L'acide gamma-aminobutyrique (GABA) et la glycine sont d'importants neurotransmetteurs inhibiteurs. On retrouve uniquement le GABA dans le SNC. Environ la moitié des synapses inhibitrices de la moelle épinière utilisent la glycine et l'autre moitié, le GABA.

#### III.3.3.1.3. Les amines biogènes

Les amines biogènes sont des acides aminés modifiés. La noradrénaline, l'adrénaline, la dopamine et la sérotonine comptent parmi les amines biogènes les plus abondantes dans le système nerveux. Les amines biogènes sont excitateurs ou inhibitrices, selon la nature des récepteurs portés par la synapse.

La noradrénaline intervient dans le réveil, le rêve et la régulation de l'humeur.

L'adrénaline sert de neurotransmetteur pour un nombre plus restreint de neurones de l'encéphale

Les neurones de l'encéphale qui contiennent de la dopamine contribuent aux réponses émotionnelles, aux sensations de plaisir et aux comportements toxicomanogènes (dépendance). Les neurones qui libèrent de la dopamine interviennent aussi dans la régulation du tonus des muscles squelettiques et dans les mouvements provoqués par les contractions de ces muscles. Ainsi la raideur musculaire caractéristique de la maladie de Parkinson est due à la dégénérescence des neurones qui libèrent de la dopamine. L'une des formes de la schizophrénie est causée par une hyperstimulation des récepteurs de ce neurotransmetteur.

La sérotonine est concentrée dans les neurones d'une partie de l'encéphale appelé noyau du raphé. Elle interviendrait dans la perception sensorielle, la thermorégulation, la régulation de l'humeur, l'appétit et le déclenchement du sommeil.

#### III.3.3.1.4. Le monoxyde d'azote.

Le monoxyde d'azote, un gaz simple, est un neurotransmetteur majeur qui a des effets dans tout l'organisme. Une enzyme appelée NO synthase (NOS) catalyse la formation de NO à partir de l'arginine, un acide aminé. Se fondant sur la présence de NOS, les scientifiques estiment que plus de 2% des neurones de l'encéphale produisent du NO. Contrairement à tous les neurotransmetteurs connus jusqu'ici, le NO n'est pas synthétisé à l'avance ni emmagasiné dans des vésicules synaptiques. Il est plutôt élaboré à la demande et agit immédiatement et très brièvement avant de se transformer en produits inactifs. Selon certaines recherches, le NO jouerait un rôle dans la mémoire et l'apprentissage.

#### III.3.3.2. Les neuropeptides

Les neurotransmetteurs composés de 3 à 40 acides alignés réunis par des liaisons peptidiques sont appelés neuropeptides. Nombreux et largement répandus aussi bien dans le SNC que dans le SNP, les neuropeptides ont des effets tant excitateurs qu'inhibiteurs. Ils sont formés dans le corps cellulaire du neurone, enveloppés dans des vésicules et ainsi transportés jusqu'aux terminaisons axonales.

On recense de nombreux neuropeptides dont les enképhalines, endorphines, les dynorphines et les substances P.

La substance P, est libérée par les neurones qui transmettent l'influx nerveux douloureux depuis les récepteurs périphériques de la douleur jusqu'au système nerveux central. La substance P accentue alors la douleur perçue. On a également montré que la substance P contrecarre les effets de certaines substances neurotoxiques, ce qui laisse espérer qu'elle pourrait se révéler utile dans le traitement de la dégénérescence neuronale.

### III.3.4. L'encéphale

Résoudre une équation, ressentir la faim, rire : les processus nerveux indispensables au déclenchement de ces activités se produisent dans différentes régions de l'encéphale, la partie du système nerveux central contenue dans le crane. L'encéphale est l'un des plus gros organes du corps ; il comprend environ 100 milliards de neurones et au moins 10 fois plus de gliocytes. Il pèse près de 1300g. C'est dans l'encéphale que les sensations nouvelles sont enregistrées, comparées entre elles et évaluées par rapport à l'information déjà emmagasinée, que les décisions se prennent et que les actions s'amorcent. L'encéphale est aussi le siège de l'intellect, des émotions et de la mémoire. C'est également dans cet organe que s'élabore notre comportement à l'égard des autres(21).

L'encéphale est formé de quatre grandes régions :

- Le tronc cérébral qui prolonge la moelle épinière et comprend le bulbe rachidien, le pont et le mésencéphale
- Le cervelet
- Le diencephale qui surmonte le tronc cérébral ; il est formé principalement du thalamus, de l'hypothalamus et de la glande pinéale
- Le cerveau qui recouvre le diencephale et le tronc cérébral et constitue la plus grande partie de l'encéphale.

Le tronc cérébral

Le tronc cérébral est situé entre la moelle épinière et le diencephale. Il compte trois parties :

- Le bulbe rachidien, ou moelle allongée, prolonge la moelle épinière. Il constitue la partie inférieure du tronc cérébral. On retrouve au niveau du bulbe rachidien le centre cardio vasculaire et le centre bulbaire de la rythmicité. Le premier régit la fréquence et la force des battements du cœur ainsi que le diamètre des vaisseaux sanguins : le second fixe la fréquence respiratoire de base. La partie postérieure du bulbe abrite les noyaux associés aux sensations du toucher et de la vibration. D'autres noyaux régissent des réflexes tels que la déglutition, le vomissement, la toux, le hoquet ou l'éternuement.



- Le pont ou protubérance annulaire, est situé au-dessus de bulbe rachidien, à l'avant du cervelet. Les signaux responsables des mouvements volontaires prennent naissance dans le cortex cérébral. Ils sont acheminés vers plusieurs noyaux du pont, qui assure le relais et les fais parvenir au cervelet. Le pont contient aussi d'autres noyaux qui régissent la respiration.
- Le mésencéphale renferme plusieurs noyaux de substance grise, dont notamment la substantia nigra (substance noire), qui forme deux gros noyaux foncés. La détérioration des neurones qui s'y trouvent serait en cause dans la maladie de Parkinson.

### III.3.5. Le diencephale

Les principales régions du diencephale comprennent le thalamus, l'hypothalamus, et l'épithalamus.

Le thalamus constitue 80% du diencephale et forme les parois supérieure et latérale du troisième ventricule. Le thalamus contribue aux fonctions motrices en acheminant les influx nerveux depuis le cervelet et les noyaux gris centraux jusqu'à l'aire motrice primaire du cortex cérébral. Il transmet en outre les influx nerveux entre différentes zones du cerveau et il participe à la régulation des activités autonomes et au maintien de la croissance.

L'hypothalamus est une petite partie du diencephale située en dessous du thalamus et au-dessus de l'hypophyse. Même s'il est de petite taille, l'hypothalamus régit de nombreux processus physiologiques importants et constitue l'un des principaux régulateurs de l'homéostasie. Les principales fonctions de l'hypothalamus sont les suivantes :

- La régulation du SNA
- La régulation de l'hypophyse et la production hormonale
- La régulation des émotions et des comportements
- La régulation de l'ingestion d'aliments solides et de boissons
- La régulation de la température corporelle.
- La régulation des rythmes circadiens et des états de conscience.

### III.3.6. Le cervelet

Il est composé est composé de deux hémisphère situés à l'arrière du bulbe rachidien et du pont et en dessous de la partie postérieure de cerveau. La principale fonction du cervelet consiste à favoriser l'harmonisation et la coordination des enchainements complexes de contraction des muscles squelettique. Il assure la régulation de la posture et la coordination des mouvements et joue un rôle essentiel dans toutes activités musculaires précises. Si les mouvements accomplis ne correspondent pas aux gestes prévus, il détecte les écarts et envoie des signaux aux aires motrices du cortex cérébral grâce à ses liens avec les noyaux rouges et le thalamus. Ces messages contribuent à corriger les écarts constatés et aident à coordonner les mouvements et les enchainements complexes de contractions des muscles squelettiques.

### III.3.7. Le cerveau

Le cerveau se compose du cortex cérébral (une couche superficielle de substance grise), d'une région interne de substance blanche cérébrale et de noyaux de substance grise situés à l'intérieur de la substance blanche. C'est grâce à lui que nous pouvons lire, écrire et parler, faire des calculs et composer de la musique, inventer quelque chose ou nous rappeler le passé et planifier l'avenir.

## IV. Le vieillissement

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. Il est la résultante des effets intriqués de facteurs génétiques (vieillissement intrinsèque) et de facteurs environnementaux auxquels est soumis l'organisme tout au long de sa vie. Il s'agit d'un processus lent et progressif qui doit être distingué des manifestations des maladies. L'état de santé d'une personne âgée résulte habituellement des effets du vieillissement et des effets additifs de maladies passées (séquelles), actuelles, chroniques ou aiguës.

Du point de vue biologique, le vieillissement est le produit de l'accumulation d'un vaste éventail de dommages moléculaires et cellulaires au fil du temps. Celle-ci entraîne une dégradation progressive des capacités physiques et mentales, une majoration du risque de maladie et, enfin, le décès.

Mais ces changements ne sont pas linéaires, ne répondent pas à une logique claire et n'ont que peu de rapport avec l'âge de la personne en années. Alors qu'à 70 ans, certaines personnes jouissent encore d'une très bonne santé et de solides capacités fonctionnelles, d'autres, au même âge, sont fragiles et ont besoin de beaucoup d'aide (22).

Les recherches sur le vieillissement normal montrent que les personnes âgées sont souvent considérées comme moins performantes que les personnes plus jeunes lorsqu'elles accomplissent des tâches qui sollicitent le fonctionnement de la mémoire, de l'attention, des capacités visio-spatiales, du langage ou encore des fonctions exécutives.

## IV.1. Vieillessement cérébrale

Ce déclin est relié aux changements que produit le vieillissement sur le système nerveux sur les plans neuroanatomique (diminution de la masse du cerveau), neurophysiologique (diminution du nombre et de la taille des neurones et perte de l'efficacité des contacts synaptiques) et neurochimique (diminution de la concentration de neurotransmetteurs, notamment, la dopamine) (23)

Les symptômes du vieillissement normal sont résumés dans le Tableau 2(24). Du point de vue intellectuel, des troubles de mémoire, une diminution de la flexibilité intellectuelle et un rétrécissement du champ de conscience apparaissent avec l'âge. Du point de vue émotionnel, le sujet âgé devient déprimé, un peu apathique. De plus, des troubles moteurs (surtout des troubles de la marche), des chutes, de l'incontinence urinaire apparaissent, et aussi de l'ouïe et de la vue. En bref, au cours du vieillissement normal, les années accumulent sans fin les déficits cités dans le Tableau 2

Intellectuel	Troubles de la mémoire Diminution de la flexibilité intellectuelle Rétrécissement du champ de conscience
Émotionnel	Dépression Apathie
Moteur	Troubles de la marche Chutes
Autres	Incontinence urinaire Surdité Cécité

Tableau 2 Symptômes d'un vieillissement non pathologique

Le vieillissement normal se traduit par une diminution du poids du cerveau d'environ 2 % par décennie. L'IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) met en évidence cette évolution normale sous le terme « atrophie cortico-sous-corticale. » Mais il n'y a aucun rapport entre la perte des fonctions intellectuelles et l'atrophie du cerveau, et en moyenne, on perd tous 10 % du poids du cerveau entre 50 et 100 ans.

La perte neuronale due au vieillissement est modérée : la mort neuronale est très faible. Surtout, il y a des différences majeures entre les individus. Quand elle est observée à l'autopsie, elle est surtout due à des maladies neurodégénératives débutantes. Les neurones ne disparaissent pas avec l'âge, mais ils ne sont pas en bonne forme. Par rapport au sujet jeune, le sujet âgé a les dendrites comportant des épines en petit nombre et de petites tailles, à l'image d'un arbre en automne qui perd ses feuilles par rapport à l'été. Les terminaisons des dendrites sont altérées, et, avec le temps, les épines disparaissent.

Le vieillissement entraîne une très grande baisse de la connectivité parce que les terminaisons nerveuses souffrent puis disparaissent. Mais le tronc de l'arbre, le corps cellulaire, reste en place.

Au cours du vieillissement, une prolifération du matériel dendritique est observée, qui finit par disparaître. Il s'agit d'une compensation physiologique qui se traduit par une repousse compensatrice des dendrites.

À côté des neurones se trouvent des cellules qu'on appelle cellules gliales ou astrocytes. La plasticité neuronale qui résulte de la repousse compensatrice des dendrites est due à ces cellules gliales qui sont plus nombreuses que les neurones dans le cerveau et qui sécrètent des facteurs trophiques permettant ces repousses neuronales. Si dans le vieillissement on ne parle habituellement que de neurones, il faut savoir que ces cellules gliales sont presque deux fois plus nombreuses ; il faut en tenir compte car elles jouent un rôle important de protection (25).

## IV.2. Vieillesse des cellules neuronales

Des cellules, comme les cellules nerveuses ont un taux de renouvellement très faible. Ces cellules ont « l'âge » de l'organe auquel elles appartiennent. En comparaison avec d'autres organes, le cerveau représente un cas particulier car la plupart des neurones sont des cellules postmitotiques qui ont perdu la capacité de se diviser et ne peuvent être remplacées (26).

### IV.2.1. La Lipofuscine

Le vieillissement des cellules neuronales se caractérise particulièrement par l'accumulation de lipofuscine. La lipofuscine est un pigment qui résulte de la dégradation des organites cellulaires et qui encrasse la cellule (27).

La formation de lipofuscine est liée à l'activité enzymatique oxydante et à la peroxydation lipidique induite par des radicaux libres (28). Elle semble entraver le bon fonctionnement de la cellule et diminuer ses capacités. En effet l'un des effets dramatiques de la lipofuscine est sa capacité à diminuer la dégradation protéasomique et lysosomale. En utilisant la capacité enzymatique et l'espace lysosomal, il réduit la capacité de dégradation lysosomale.

D'autre part, le protéasome est inhibé par la lipofuscine, peut-être en raison de la liaison des complexes protéasomiques dans les tentatives de dégradation inopérantes. (29)

La lipofuscine est donc directement capable de diminuer la protéolyse cellulaire par inhibition du renouvellement protéasomal, (30). Une autre raison de la toxicité de la lipofuscine est le remplissage graduel de l'espace cytoplasmique au cours du temps, résultant d'abord en une diminution de la capacité fonctionnelle cellulaire, plus tard dans la mort cellulaire apoptotique. Le volume occupé par la lipofuscine peut atteindre des valeurs maximales d'environ 40 % Dans le cytoplasme des cellules animales âgées ou jusqu'à 75% dans les neurones moteurs des centenaires humains(31).

La lipofuscine est impliqué dans les lipofuscinoses cérébriques neuronales. Les lipofuscinoses cérébriques neuronales (NCL) sont un groupe de maladies

neurologiques dégénératives. Les maladies sont héréditaires autosomiquement récessives et se caractérisent par l'accumulation de cytoïde fluorescent et de lipofuscine dans les cellules neuronales du cerveau et dans les cellules extraneuronales. C'est une maladie qui touche les jeunes enfants (32).

D'autres études sont nécessaires pour comprendre les événements mécanistes de la formation de la lipofuscine. En effet beaucoup de phénomène concernant la formation de la lipofuscine et son implication dans le fonctionnement cellulaire reste à vérifier. La connaissance de ces phénomènes nous permettra d'avancer sur la compréhension du vieillissement de certaines cellules.

#### IV.2.2. Les Radicaux libres

Les célèbres radicaux libres sont des éléments fabriqués par les mitochondries lors de la production d'énergie. Cette production met en jeu de nombreuses réactions chimiques à partir d'oxygène et d'hydrogène. Ces réactions produisent des produits intermédiaires : les radicaux libres. Ils sont avides d'électrons et vont en trouver au sein de molécules saines. Cette attaque, ou stress oxydatif, est favorisée par le tabac, les rayons UV, la pollution et une consommation excessive de sucres et de graisses.

La présence de radicaux libres entraîne une attaque particulière des acides gras des membranes cellulaires et une importance de la fréquence des altérations de l'ADN (délétions, mutations) accompagné d'anomalies de réparation de l'ADN avec l'âge (ADN mitochondrial).

Les ROS sont une catégorie de radicaux libres et sont impliqués dans plusieurs maladies aiguës ou chroniques, ainsi que dans le processus de vieillissement.

Les études comparatives animales indiquent en effet que les dommages oxydatifs et la production mitochondriale de ROS sont inversement corrélés avec la longévité. La restriction calorique, qui retarde le processus de vieillissement des animaux de laboratoire, diminue la production mitochondriale de ROS. En outre, le degré d'insaturation des acides gras membranaires (c'est-à-dire, leur sensibilité à la peroxydation lipidique) est également inversement corrélé avec la longévité, suggérant

qu'une des principales cibles des ROS est plus résistante chez les animaux de grande longévité (33).

Au niveau des cellules du cerveau, il existe de plus en plus de preuves que la microglie activée produit des espèces réactives excessives d'oxygène (ROS) pendant le vieillissement et l'hypoxie, ce qui entraîne une production excessive de médiateurs pro-inflammatoires par le facteur nucléaire  $\kappa$ B- (NF- $\kappa$ B-) L'interleukine-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), le facteur de nécrose tumorale  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) et l'interleukine-6 (IL-6) (34).

Des antioxydants, comme des enzymes (la super oxyde dismutase, les catalases) et les vitamines A, C et E neutralisent les radicaux libres en leur fournissant les électrons dont ils ont besoin. Avec l'âge, l'équilibre, entre radicaux libres et antioxydants, est rompu, les radicaux libres viennent attaquer la membrane cellulaire et l'ADN.



## IV.3. Vieillesse pathologique du cerveau

### IV.3.1. Parkinson

La maladie de parkinson est une dégénérative, touchant les sujets de plus de 50 ans. Elle est d'origine inconnue et caractérisée par une dégénérescence progressive des neurones dopaminergiques nigrostriés, responsable d'un déséquilibre biochimique et fonctionnel au sein des boucles motrices extrapyramidales (35)

### IV.3.2. Epidémiologie

La maladie de parkinson est la plus fréquente des maladies neuro-dégénératives après la maladie d'Alzheimer.

Les Syndromes parkinsoniens ont pour fréquence 150 pour 100.000 habitants soit 100.000 patients en France. 90% sont des maladies dégénératives et 10% sont liés aux neuroleptiques.

1.5% des plus de 65 ans sont atteints de la maladie et 0.4 % des plus de 40 ans sont atteints de la maladie. Sa fréquence augmente exponentiellement avec l'âge. Elle débute dans 70% des cas entre 45 et 70 ans (âge moyen 55 ans), mais il existe des formes juvéniles et des formes tardives.

La maladie de parkinson existe dans le monde entier mais serait moins fréquente en Chine et en Afrique.

Les facteurs d'environnement pourraient jouer un rôle car :

- Les Noirs d'origine africaine des USA ont la même prévalence que les blancs américains
- Les Chinois émigrés à Formose ont la même prévalence que la population autochtone.

Mortalité importante de 2 à 5 fois celle de la population du même âge

### IV.3.3. Physiopathologie

La maladie de parkinson est une maladie dégénérative caractérisée par la perte progressive des neurones dopaminergique qui constituent la voie nigrostriales. Le déficit en dopamine striale qui en résulte est à l'origine de la symptomatologie caractéristique de cette maladie.

Diminution des taux de dopamine dans le striatum, suite à une dégénérescence des neurones dopaminergique (corps cellulaires dans la substance noire, terminaisons dans le striatum).

Ces neurones dopaminergiques assurent un contrôle inhibiteur sur les neurones GABAergiques du striatum, lesquels sont sous un contrôle excitateur cholinergique.

Les stigmates neuropathologiques se caractérisaient par la présence de corps de Lewy.

La cause de la maladie de parkinson est encore inconnue

### IV.3.4. Formes cliniques de la maladie

#### Forme du début :

Les signes peuvent être unilatéraux ou dissociés (forme tremblante, pure, unilatérale, forme axiale). Le tremblement est souvent inaugural, puis les signes extrapyramidaux s'installent en plusieurs mois.

#### Il existe 4 signes cliniques principaux :

- La triade parkinsonienne : on parle de syndromes extrapyramidaux devant la présence de 2 ou 3 signes de la triade appelés parkinsonien (Tremblement de repos, akinésie, rigidité ou hypertonie)

-L'instabilité Posturale

## 1 Le tremblement de repos

- spécifique ; il représente l'un des motifs de consultation les plus fréquents
- Disparaît pendant le sommeil
- Présent très souvent dans la maladie de parkinson idiopathique

## 2-L'akinésie

- Difficulté d'initiation d'un geste volontaire ou automatique.
- Lenteur d'exécution et d'amplitude des gestes fins
- Diminution du timbre de la voix, troubles de déglutition
- Au stade évolué, l'akinésie est responsable de troubles de la marche et des chutes.

## 3-La rigidité ou hypertonie extrapyramidale

- Résistance généralisée aux mouvements passifs
- Prédomine aux fléchissements des membres et à l'axe, imposant une silhouette caractéristique.
- Roue dentée: phénomène perçu au niveau du tendon, du biceps et au poignet, lors des mouvements flexion/extension répétés, l'hypertonie apparaît puis cède par à-coups.
- Reste stable et homogène tout le long de la mobilisation passive, contrairement à l'hypertonie pyramidale spastique, qui se renforce d'autant plus que l'étirement passif est rapide.
- Entraîne une augmentation du réflexe de posture perceptible au niveau du tendon du jambier antérieur

## 4-Troubles de la Posture

- Simple instabilité posturale dans les situations particulières (passage étroit, escabeau, demi-tour rapide), mauvaise résistance à la Poussée avec déséquilibre
- Rétropulsion avec comme conséquence parfois révélatrice les chutes
- Véritable piétinement sur place.
- S'observent après plusieurs années d'évolution.

### IV.3.5. Diagnostique

Le diagnostic est avant tout clinique :

- La présence des signes moteurs (au moins 2 des quatre) et l'existence d'une asymétrie,
- L'absence d'une autre étiologie et une réponse positive à la L-DOPA.

Au besoin, on s'aidera de quelques examens complémentaires pour déterminer les causes éventuelles des syndromes parkinsoniens (médicaments, vasculaires, tumeurs etc.).

Les examens anatomopathologiques post-mortem rendent un diagnostic certain : -

Diminution du nombre des neurones principalement dans la substance noire

- Présence d'inclusions intracellulaires : corps de Lewy.

Le formes clinique

1-Formes akinéto-hypertoniques: le tremblement est absent.

2-Formes tremblantes de la MP : le tremblement est prédominant.

3-Formes unilatérales : n'intéressent qu'un hémicorps (hémiparkinson).

### IV.3.6. Traitement

Le but du traitement est corriger durablement les symptômes surtout moteurs. Le déficit en dopamine et augmentation acétylcholine justifie les traitements du type agonistes dopaminergiques et anticholinergiques. Il n'existe pas de traitement curatif ou protecteur.

#### 1-Précurseur de la dopamine : La L-dopa

Reste la plus efficace, traverse la barrière hémato-méningée vers les noyaux gris

- Traitement substitutif, fait augmenter la quantité présynaptique de dopamine
- L'utilisation simultanée d'un inhibiteur périphérique de la décarboxylase (bensérazide dans le Modopar® ou la carbidopa dans Sinemet®) permet de limiter ainsi les effets secondaires (nausées, palpitations, érythème cutané)

- Efficace sur tous les signes de la triade mais moins efficace sur les troubles d'élocution, de posture et de l'équilibre.
- Parmi les antiparkinsoniens, seul la L-dopa est réellement efficace sur l'akinésie
- L-dopa associée au Parlodel ont une action sur le tremblement (inconstant et retardé)

Complications motrices dans 86% des cas après la Période lune de miel de 5-10 ans :

- Fluctuations d'efficacité dans la journée
- Diminution d'activité
- Signes de surdosage : mouvements anormaux

## 2-Les agonistes dopaminergiques

Agissent sur les récepteurs dopaminergiques post-synaptiques

Efficacité : légèrement inférieure que celle de la L-dopa, elle s'épuise progressivement avec le temps, mais sans fluctuations motrices ou de mouvements anormaux involontaires.

Il en existe deux types : Agonistes ergotés et agonistes non ergotés.

## 3 Autre médicament

- inhibiteurs de la dégradation de la dopamine
  - ICOMT : inhibiteur de la catéchol-O-méthyltransférase
  - IMAO-B (inhibiteur de la monoamine oxydase B) :
- L' amantadine (Mantadix®)
- Les anticholinergiques (Artane®, Parkinane®, Lepticur®)

## IV.4. Syndrome démentiel

### IV.4.1. Définitions selon l'OMS :

La démence est un syndrome, généralement chronique ou évolutif, dans lequel on observe une altération de la fonction cognitive (capacité d'effectuer des opérations de pensée), plus importante que celle que l'on pourrait attendre du vieillissement normal. Elle affecte la mémoire, le raisonnement, l'orientation, la compréhension, le calcul, la capacité d'apprentissage, le langage et le jugement. La conscience n'est pas touchée. Une détérioration du contrôle émotionnel, du comportement social ou de la motivation accompagne souvent, et parfois précède, les troubles de la fonction cognitive (36).

Le syndrome démentiel (SD) est causé par un ensemble de maladies et de traumatismes qui affectent principalement ou dans une moindre mesure le cerveau, comme la maladie d'Alzheimer ou l'accident vasculaire cérébral. La démence est un problème majeur de santé publique en raison de l'augmentation de l'espérance de vie. La maladie d'Alzheimer est la cause de démence la plus fréquente (60-70%) après 65 ans.

Dans le monde, 18 millions de personnes souffrent de démence dont 12 millions sont atteints de maladie d'Alzheimer. L'incidence et la prévalence augmentent avec l'âge et chez les femmes > 75 ans

### IV.4.2. Signe clinique de démence :

1-Troubles mnésiques : surtout des faits récents

2-Syndrome dépressif

3-Troubles du comportement et du caractère

4-Episode de confusion

5-Baisse du rendement intellectuel et social

6-Troubles du langage

Affection neurodégénérative du SNC est caractérisée par une détérioration progressive et durable des fonctions cognitives et des lésions neuropathologiques spécifiques (plaques séniles et dégénérescence neuro-fibrillaire) (35).

En l'absence de critères biologiques et iconographiques spécifiques, son diagnostic est essentiellement clinique après exclusion d'autres causes d'une démence, surtout les SD curables ou traitables.

Le diagnostic clinique ne peut être qu'un diagnostic probable. La prudence s'impose avant de faire état de ce diagnostic, synonyme de dégradation irréversible et inexorable, au patient et à son entourage.

Les critères cliniques de probabilité répertoriés sont :

- SD suspecté à la clinique, confirmé par les tests psychométriques, associé à
- L'atteinte d'au moins deux fonctions cognitives : langage, fonctions vision-spatiales et exécutives
- Début insidieux et évolution progressive et irréversible des troubles cognitifs
- Age d'installation entre 40 et 90 ans
- L'absence d'autres causes de démence pouvant rendre compte de troubles cognitifs progressifs.

## IV.5. La maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer est une affection neurodégénérative du SNC caractérisée par une détérioration progressive et durable des fonctions cognitives et des lésions neuropathologiques spécifiques (plaques séniles et dégénérescence neuro-fibrillaire)

C'est une démence dégénérative primaire, d'étiologie inconnue. C'est une affection organique avec troubles des fonctions intellectuelles, en particulier de la mémoire, de l'orientation spatiale, associant une aphasie, une apraxie constructive et une anosognosie(35)(37).

### Facteurs de risque

Age avancé : par tranche de 5 ans après 65 ans

Sexe féminin : risque plus élevé de développer la MA particulièrement après 75 ans

Etre porteur de l'allèle e4 du gène codant pour l'apolipoprotéine e.

### IV.5.1. Physiopathologie

Aucune lésion n'est propre à la maladie d'Alzheimer car elles peuvent se retrouver dans le vieillissement normal mais une dégénérescence neuro-fibrillaire et un nombre excessif de plaques séniles dans le cortex et substance grise sous-corticale nous donne un diagnostic formel. Il faut noter que les sujets malades peuvent présenter un déficit cholinergique de certaines aires sous-corticales qui peut atteindre 90% à un stade avancé.

- Les plaques séniles sont formées d'une accumulation de dépôts extracellulaires de peptides amyloïde. La formation d'amyloïde semble avoir un rôle central dans la pathogénie de la maladie. La répartition de ces plaques est essentiellement dans la zone corticale postérieure.
- Les dégénérescences neuro-fibrillaires sont constituées de l'accumulation intra cytoplasmique de protéines du cytosquelette (protéines Tau et ubiquitine) anormalement phosphorylées, groupées en paires de filaments



hélicoïdaux. Elles sont peu spécifiques, apparaîtraient plus tard que les plaques séniles, et précèdent probablement la mort cellulaire.

Une perte neuronale est observé sur les cellules cholinergiques, et à moindre degré chez les cellules glutaminergiques

Le processus spécifique de la mort neuronale résulte de plusieurs facteurs. En effet les métaux lourds, l'apolipoprotéine E ainsi que les radicaux libres jouent un rôle notamment en favorisant la formation de plaques séniles

### IV.5.2.Clinique

L'aspect clinique prédominant est occupé par les troubles de mémoire, habituellement les plus précoces, d'installation insidieuse et progressive, et se manifestant sous forme d'oubli des faits récents dont la fréquence et l'importance dans la vie quotidienne vont finir par alerter la famille (moins souvent le patient).

Mais la MA est associé d'autres déficits cognitifs comme notamment Troubles de la lecture, de l'écriture, du dessin en perspective, l'orientation temporo-spatiale, le jugement, le raisonnement et le syndrome aphaso-praxo-gnosique.

### IV.5.3.Traitement

Il n'existe à ce jour aucun traitement curatif de la MA, mais de nombreuses aides et thérapeutiques existent. Les objectifs recherchés dans le traitement de la MA est :

- Améliorer les fonctions cognitives, humeur et troubles du comportement
- Réduire le stress lié à la maladie et les causes de stress
- Préserver le plus longtemps possible l'autonomie fonctionnelle (se nourrir, s'habiller, se laver, aller aux toilettes, se déplacer), les liens et échanges sociaux
- Maintenir et améliorer la qualité de vie
- Retarder le passage en institution
- Aider, soulager et préserver la santé mentale et physique des aidants.

La prise en charge est du type non médicamenteux et non médicamenteux.

## Traitement médicamenteux

### 1 Visant à améliorer les troubles de la mémoire

- Les inhibiteurs centraux de l'acétylcholinestérase

Le but est de compenser l'effondrement de l'acétylcholine, neuromédiateur impliqué dans les processus mnésiques. Trois molécules sont actuellement disponibles en France : le donépézil (Aricept®), la rivastigmine (Exelon®) et la galantamine (Reminyl®).

- La mémantine (Ebixa®).
- Dérivé de l'amantadine, agit comme antagoniste non compétitif des récepteurs N-méthyl-d-aspartate du glutamate
- Module la transmission glutamatergique et atténuerait le phénomène d'exototoxicité.

### 2 Médicaments des troubles psycho-comportementaux

Ces troubles sont responsables en grande partie de l'altération de la qualité de vie du malade et de son entourage, précipitant la mise en institution. Leur utilisation doit être guidée au mieux par les échelles psycho-comportementales, notamment le NPI (Neuro Psychiatric Inventory). Les troubles fréquents à traiter sont les dépressions, troubles d'agitations et d'hallucinations, ou bien des troubles d'apathies.

## V. L'étude pre-clinique

Le projet est une étude de l'efficacité du RSV associé au bol d'air jacquier sur le vieillissement cérébral chez le rat âgé.

Ces travaux ont consistés à étudier l'effet de l'association des deux traitements déjà existants sur le marché, sur l'évolution du fonctionnement cérébral d'un rongeur âgé et traité pendant 5 mois. Cette étude préclinique est réalisée en deux étapes.

- La première étape est celle du traitement et de l'étude comportementale
- La deuxième étape est celle des tests étudiants et comparants l'état du vieillissement cérébral chez les rats traités et contrôles.

### **Animaux:**

Comme indiqué précédemment, le projet est réalisé chez le rat âgé.

Le modèle de rat choisi est le rat WISTAR âgé connu aussi sous la dénomination RjHan:WI. Le WISTAR est une souche non consanguine polyvalente utilisée dans toutes les disciplines de la recherche médicale et biologique. Sa longévité en fait un modèle de choix pour les études de long terme, notamment pour les études de vieillissement.

Le fournisseur des animaux est le laboratoire *janvier-labs*.

L'étude est réalisé sur un nombre de 32 rats âgés de 6 mois au commencement de l'étude.

### **Lieu :**

Le projet s'est déroulé sur plusieurs laboratoires et centres.

Le laboratoire principal accueillant le projet est le laboratoire de biotechnologie et génie génétique de la faculté de pharmacie à Marseille. Le projet est réalisé sous la direction du Dr Eric SEREE qui a supervisé l'ensemble du projet et acteurs nécessaires à sa réalisation.

Tout au long de l'étude, les rats ont été logés au sein du laboratoire de pharmacologie de la faculté de pharmacie de Marseille sous la supervision du Professeur Benjamin GUILLET.

Les tests nécessaires à l'étude ont été réalisés sur plusieurs sites :

- Laboratoire de génie génétique faculté de pharmacie Marseille
- Laboratoire de pharmacologie faculté de pharmacie Marseille
- CERIMED (Centre Européen de Recherche en Imagerie Médicale) Marseille

## V.1. Bol d'air jacquier

L'appareil Bol d'Air<sup>®</sup> sert à transformer les molécules volatiles issues du composé terpénique spécial Bol d'Air<sup>®</sup> pour réaliser un nébulisât très fin et agréable à respirer. Il est constitué d'un réservoir pour le concentré terpénique, d'un processus électrique de catalyse et d'une corolle d'inhalation. Un flux d'air génère un barbotage libérant les molécules les plus volatiles de l'hydrodistillat (essentiellement des alpha et bêtapinènes). L'air chargé de ces molécules aromatiques, passe dans un dispositif dans lequel elles sont transformées en peroxydes terpéniques porteurs d'oxygène : c'est la peroxydation (38)

### **Principe de fonctionnement du Bol d'Air Jacquier<sup>®</sup>**

Par l'intermédiaire d'un flux d'air qui génère un barbotage dans le liquide terpénique, l'appareil permet l'extraction de la partie la plus volatile, essentiellement des  $\alpha$  et des  $\beta$  pinènes (Analyse CPG, Lab. CEDRA, 2004). En passant par un dispositif de peroxydation, la double liaison entre deux atomes de carbone s'ouvre pour accueillir une molécule d'oxygène, soit directement, soit par l'intermédiaire d'une oxydation simple.

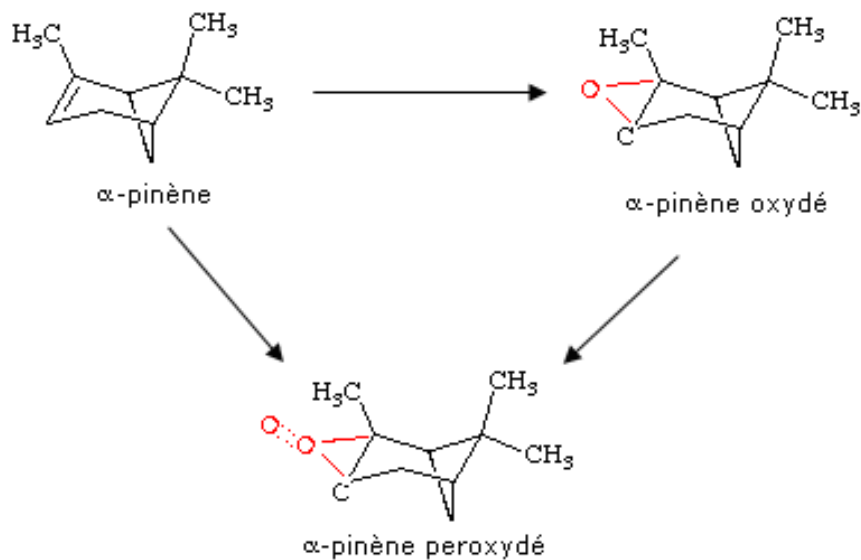


Figure 4 Oxydation et peroxydation des terpènes

Oxydation et peroxydation des terpènes (René Jacquier, pers. com.). Au départ, la peroxydation se faisait par passage des pinènes dans une flamme d'hydrogène. Rapidement, en raison du risque pour tout-un-chacun de posséder cette véritable bombe incendiaire qu'est l'hydrogène pressurisé, les appareils à moteurs électriques ont été créés par René Jacquier et le laboratoire Holiste, dans les années 1990. Outre une sécurité renforcée, le nouveau procédé permet une peroxydation accrue des pinènes. Dans les modèles BAJ<sup>®</sup> ou Swingair<sup>®</sup> (destinés aux particuliers) et Epicéa<sup>®</sup> ou Aériale<sup>®</sup> (destinés aux professionnels), les flux de pinènes passent à travers un arc électrique pour être peroxydés. Le dernier modèle professionnel, Aéro<sup>®</sup>, bénéficie d'un nouveau procédé de peroxydation actuellement sous brevet (Brevet INPI n°07/02162). Il permet une peroxydation encore plus généralisée des molécules.

La molécule peroxydée dans l'organisme

D'après René Jacquier, les terpènes peroxydés, inhalés en sortie de l'appareil, « peuvent en partie se décharger d'un oxygène au fond des alvéoles pulmonaires, assurant un effet antiseptique léger »

Légende : double liaison =  
liaison à faible valence ::  
oxygène O  
hémoglobine Hb  
pinènes R

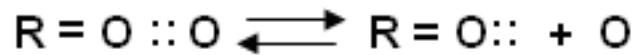
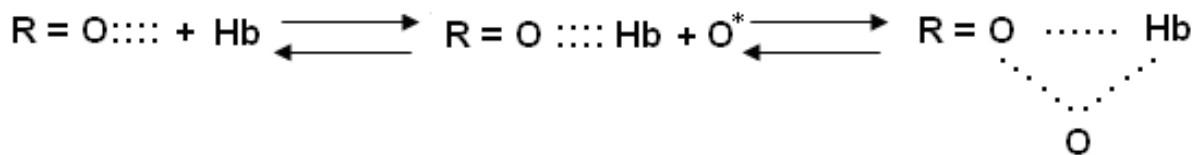


Figure 5. Libération de l'oxygène au fond des poumons

(d'après René Jacquier, 1981 a).

« Cependant, la majorité des terpènes peroxydés ( $R = O::O$ ) passe dans le sang. En présence du fer organique héminique, il se décompose. Sous cette forme, il peut s'unir, par une liaison faible, à l'hémoglobine. Le nouveau complexe ainsi formé, le biocatalyseur, parcourt l'organisme par le biais de la circulation sanguine. Dans ce complexe (= le biocatalyseur, i.e.  $R = O::Hb$ ), l'oxygène se présente sous forme tétravalente et il est très réactif. Cette instabilité permet au complexe de capturer un nouvel oxygène (issu de la respiration), mais aussi de le redonner aux cellules, sous une forme active, naissante ».



\* = oxygène issu de la respiration

Figure 6. Libération et recapture de l'oxygène dans le sang (d'après René Jacquier, 1981 a).

## V.2. Phase de traitement

### Conditions

L'étude est répartie en 4 conditions :

- Traitement par Resveratrol
- Traitement par bol d'air jacquier
- Traitement par association du bol d'air jacquier et du Resveratrol
- Rats control

### Répartition de rats

Les 32 rats sont répartis en 8 cages et par groupe de 4 par cage. Pour chaque condition de traitement, il y avait 2 cages de 4 rats. Donc pour cette étude 8 rats par conditions ont été traités.

### Adaptation

Une période d'adaptation de 7 jours a été observée avant tout début de traitements.

## V.3. Traitement au Resveratrol :

Chaque cage traitée au RSV s'est vue placée un biberon, d'un volume de 700 mL contenant une solution de RSV à une concentration de 50 mg/L ad libitum, à la place du biberon d'eau habituelle. La préparation de la solution s'est réalisée de la manière suivante ; 50 mg de RSV ont été dissout dans 1 mL d'éthanol ; puis cette solution de RSV et d'éthanol est transvasée dans 999 mL d'eau pour obtenir une solution finale de RSV à 50mg/ml. La solution intermédiaire de RSV est dissoute dans l'éthanol pour améliorer la solubilité du RSV dans l'eau et donc éviter tout problème de cristallisation. Les propriétés de réaction à la lumière du RSV a nécessité l'utilisation de biberons opaque a la lumière.

Pour garantir la stabilité du produit, un changement de solution est réalisé trois fois par semaine. Ces changements ont eu lieu le Lundi, Mercredi et Vendredi.

## V.4. Traitement au bol d'air jacquier :

Les rats ont été traités dans une cage fermée hermétiquement, avec une entrée pour l'inhalateur et une sortie d'air vers l'extérieur pour l'aération. Ce mécanisme permet une inhalation optimale du produit. Les 16 rats traités au bol d'air jacquier ont été placés ensemble dans la cage hermétique pour éviter toutes variations de résultats. Les traitements se sont fait progressivement pour permettre aux rats de s'habituer au produit.

Le traitement s'est réalisés de la manière suivante ; les 16 rats ont été placé dans la cage et fermé hermétiquement.

La première semaine, les rats ont été placés dans l'enceinte fermée pendant 2 minutes. Sur les deux minutes, le bol d'air jacquier a été mis en marche pendant 1 minute puis pendant la deuxième minutes, les rats ont continué à inhaler le produit sans mis en marche de l'appareil. La semaine suivante la manipulation a été réalisée avec deux minutes de mis en marche de l'appareil plus une minute d'inhalation sans mis en marche de l'appareil. Pour les semaines suivantes et jusqu'à la fin de l'étude, la manipulation consistait en un traitement de trois minutes, deux minutes de mis en marche du bol d'air jacquier ainsi qu'une minute d'inhalation sans inhalateur.

La fréquence du traitement des rats était de 5 jours par semaines, du lundi au vendredi.

## V.5. Observation comportemental

Les observations faites durant les cinq mois de traitements sont les suivantes.

### *V.5.1. Semaine d'adaptation*

Durant la semaine d'adaptation, aucun problème majeur n'est a déploré sauf une petite agressivité chez certain rat. L'adaptation s'est déroulée de manière satisfaisante.

### *V.5.2. Traitement au bol d'air jacquier*

Durant le traitement au bol d'air jacquier, les rats traités ont eu un comportement différent des rats contrôles. En effet alors que les rats témoins ne développaient pas



de comportement particulier dans l'enceinte fermé hermétiquement, les rats traités se comportaient de manière différente. Durant la mise en marche de l'appareil les rats ont tendance à se regrouper d'une manière flagrante sous l'arrivée du produit d'inhalation. Pendant les minutes suivant l'arrêt du traitement, une augmentation de l'agitation des rats a été observée comparé aux rats contrôles.

#### *V.5.3. Traitement au Resveratrol*

Aucun changement notable entre les rats traités et les rats témoins n'a été observé.

#### Problème rencontrés

Durant les cinq mois de l'étude, certains problèmes sont à déplorer :

- Le 2 mai 2015, par cause d'agressivité d'un rat, un rat a subi une chirurgie réparatrice sur une blessure de 3 centimètres. Le rat agressif a été isolé pour éviter tout autre problème. Le rat est issu de la cage traitée au bol d'air jacquier.
- Le 13 mai 2015, un rat issu de la cage témoin a développé une tumeur entraînant son euthanasie rat après confirmation du vétérinaire responsable
- Le 8 juin 2015, un rat issu de la cage traitée au bol d'air jacquier isolé pour cause de d'agressivité et de blessure retrouvé sur les autres rats de la cage.
- Le 26 juin, mort naturelle d'un rat. Le total des pertes s'élève à 6.5% sachant que la valeur normale des pertes de rat âgé de 6 mois à 1 an est comprise entre 5 et 10%

## **V.6. Données**

Certaines données, au-delà des observations, ont été recueillies durant les cinq mois de traitement.

Ces données sont le poids des rats ainsi que le volume d'eau ou de solution bu.

L'évolution du poids est représentée sur la graphique suivant :

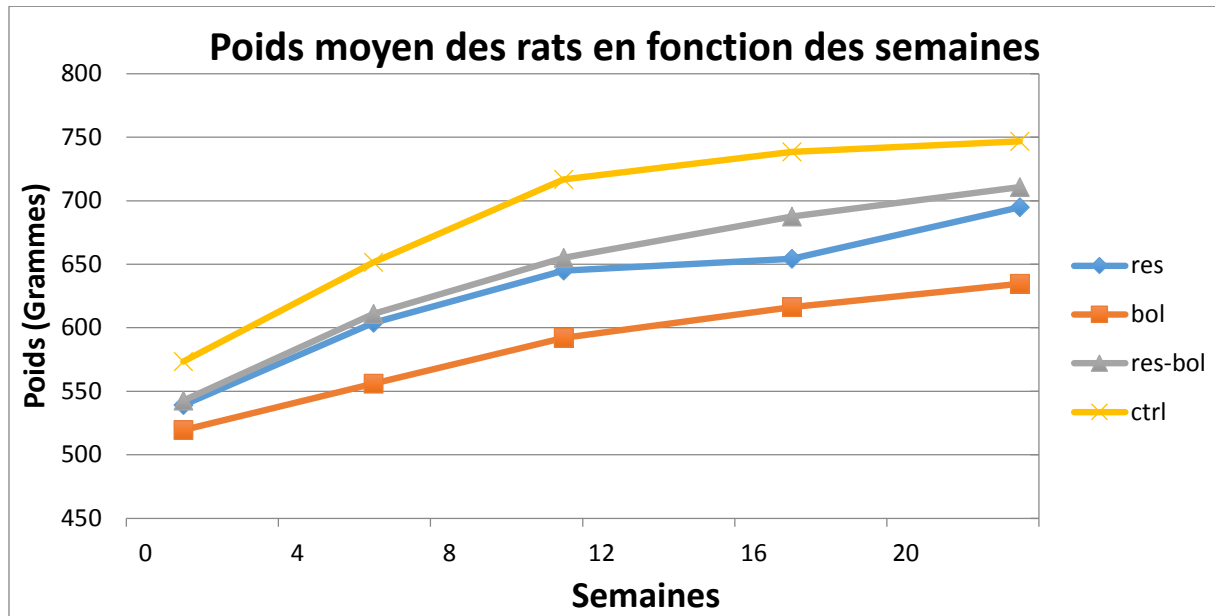


Figure 7 - Evolution du poids des rats au cours des traitements

Il y a une très légère différence de l'augmentation du poids en fonction des conditions. En effet les rats traités au RSV ont vu leur poids augmenté de 28%, les rats traités au RSV et au bol d'air jacquier de 30%, les rats traités au bol d'air jacquier 22% et les contrôles de 30%

Données recueillies sur les volumes :

	Volume par jour et par rat (ml)	Concentration de Resveratrol mg/ J
res	25	1,25
bol	24	0
res-bol	23	1,14
ctrl	24	0

Tableau 3 – Volumes et quantités de Resveratrol consommés

Il n'y a pas de différence entre les volumes consommés par les rats. La présence de RSV dans l'eau de boisson n'influence pas la prise d'eau de boisson.

La quantité de RSV pris par jour et par rat est d'environ 1.20mg.

## V.6. Phase de test

Le deuxième parti du projet est l'étude du vieillissement cérébral. Cette étude est réalisée en trois étapes :

- Test cognitif
- Imagerie
- Biologie moléculaire

Le test cognitif réalisé lors de ce projet est le test du nouvel objet ou test de reconnaissance d'objet. Ce test nous donnera des indications sur l'état de la mémoire et de l'apprentissage du rat.

Le test d'imagerie réalisé est l'étude de la perfusion cérébrale. Ce test nous donnera des indications sur l'activité cérébrale du rat après une stimulation par un test du nouvel objet.

Le test de biologie moléculaire consiste à étudier l'état inflammatoire ainsi que le niveau des ROS au niveau du cérébral. L'étude est aussi réalisée sur des organes différents du cerveau. Cela nous permettra d'analyser des facteurs indirects du vieillissement cérébral.

## V.6.1. Test de reconnaissance d'objet

### V.6.1.1.Principe et protocole

Le test de reconnaissance d'objet est particulièrement utile pour étudier la mémoire déclarative chez les rongeurs car il fait appel à leur préférence naturelle pour un nouvel objet par rapport à un objet familier. Cette tâche évalue la capacité du rat à reconnaître un nouvel objet par rapport à un objet familier dans un environnement connu. Les animaux contrôles passent classiquement plus de temps à explorer le nouvel objet, ce qui reflète ainsi l'utilisation de processus de mémoire et d'apprentissage. L'absence de différence dans l'exploration des objets peut être interprétée comme un déficit de mémoire. L'appareil pour ce test consiste en une enceinte carrée entourée entièrement de cloisons noires et posées sur un sol noir pour éliminer tout indice du champ visuel de la souris.

Le protocole, le test est divisé en 3 phases :

- une phase de familiarisation (l'animal est libre d'explorer l'espace sans la présence d'objets),
- une phase d'entraînements (l'animal est en présence de deux objets similaires) et
- une phase de test (l'expérimentateur introduit un nouvel objet à la place d'un objet familier).

Durant l'expérience, les rats sont soumis à :

- 1 session de familiarisation de 10 minutes,
- 1 mise au repos dans la cage de 15 minutes,
- 2 sessions d'apprentissage de 3 minutes chacune,
- 1 phase de test de 3 minutes

Le temps d'interaction entre l'animal et l'objet est comptabilisé grâce au logiciel *Ethovision*

### V.6.1.2. Résultats

Le résultat du test de reconnaissance d'objet est exprimé de différentes manières.

La première donnée explorée lors de ce test est la fréquence moyenne d'exploration des objets par les rats. Ce résultat nous donne le nombre exploration par rat sur un objet durant le temps d'exploration de 3 minutes.

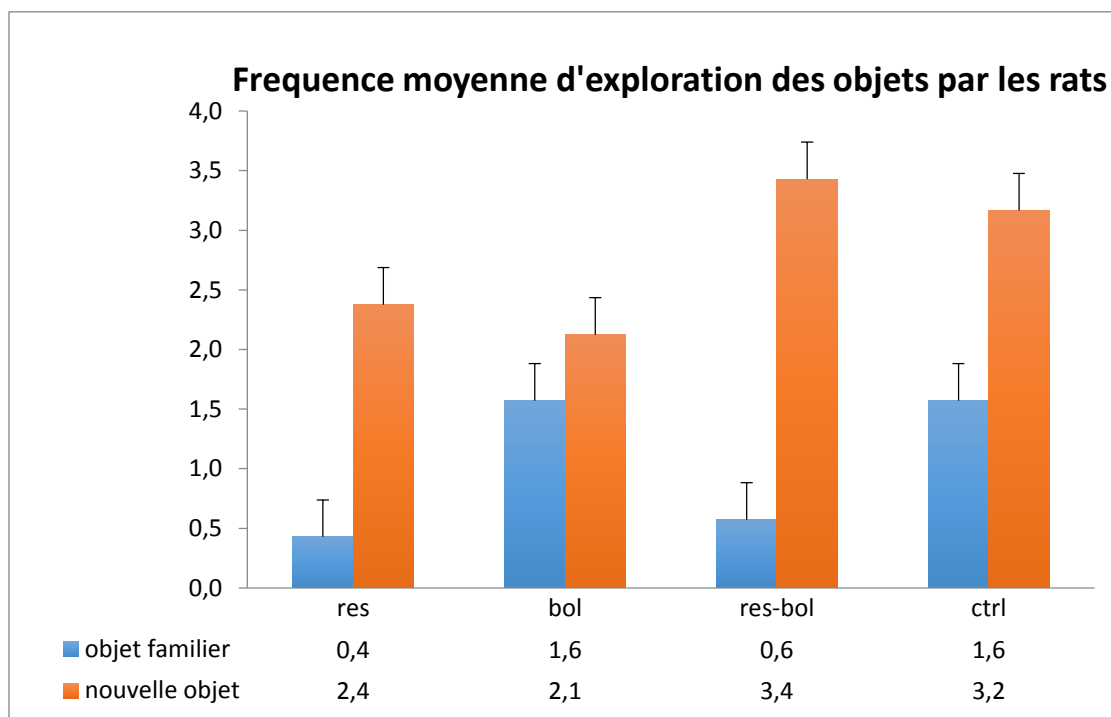


Figure 8 - Fréquence d'exploration des objets selon les conditions

L'observation fait sur ce graphique est la suivante :

Sur les résultats obtenus pour les quatre conditions, il y a une forte affinité du rat pour le nouvel objet. Cela sous-entend une mémorisation de l'objet familier et une volonté de découvrir le nouvel objet. L'état de la mémoire ainsi que l'apprentissage est convenable.

Deux conditions ressortent avec des valeurs supérieures aux autres. Les rats traités au RSV et les rats recevant l'association du bol d'air jacquier et du RSV montre une plus faible fréquence d'exploration de l'objet familier que les deux autres conditions

Cela nous donne une indication sur l'état de la mémoire ainsi que l'état d'apprentissage des rats âgée traité lors des 5 mois.

La deuxième donnée exploré lors de ce test est le temps moyen d'exploration des objets par les rats.

Comme pour le résultat précédent, cette donnée permet de nous donner des indications sur l'état de mémorisation ainsi que l'état d'apprentissage. Pour mieux apprécier les résultats, il est courant d'exprimer les résultats sous forme de Discrimination index :

$$DI = (TN - TF)/(TN * TF)$$

DI= discrimination index

TN= nouvelle objet

TF= objet familier

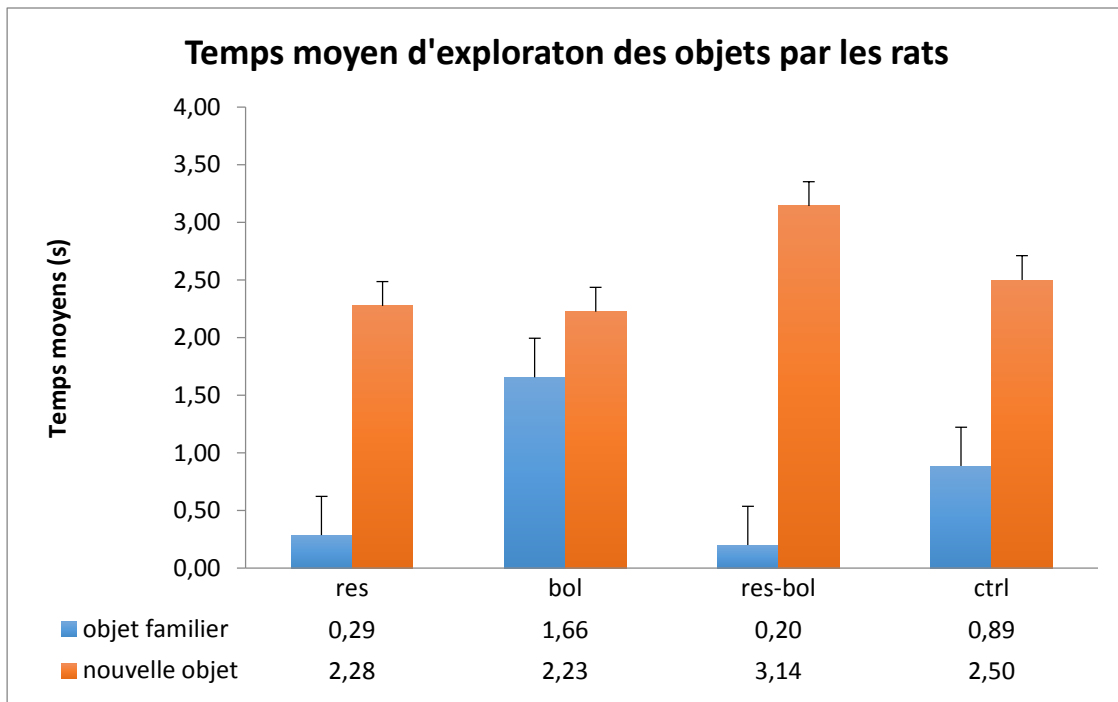


Figure 9 - Temps moyen d'exploration des objets selon les conditions

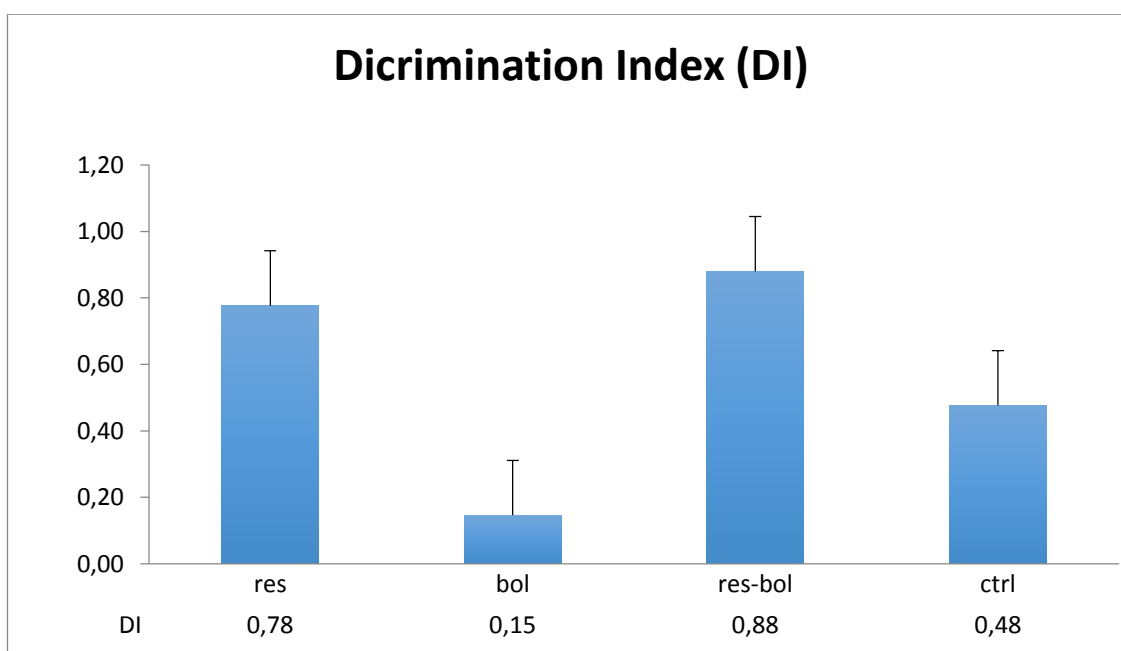


Figure 10 - Résultats du test de reconnaissance d'objet exprimé en DI (Discrimination index)



L'observation faite de ce graphique est la suivante :

Sur les résultats obtenus pour les quatre conditions, il y a une affinité du rat pour le nouvel objet. Cela sous-entend, comme dans le cas précédent, la présence d'une activité de mémorisation de l'objet familier et une volonté de découvrir le nouvel objet.

Lorsque l'on compare les 4 conditions, nous observons que deux conditions ressortent avec des valeurs supérieures aux autres. Les rats de ces conditions sont les rats traités par l'association du bol d'air jacquier et de RSV et les rats traités par le RSV seul.

Cela montre une plus grande affinité pour le nouvel objet chez les rats traités par association du RSV et du bol d'air jacquier et chez les rats traités par le RSV que chez les rats contrôles. Ces résultats sont comparables aux résultats de la fréquence d'exploration.

#### *V.6.1.3. Conclusion*

Pour conclure sur les tests d'apprentissages, nous pouvons indiquer une meilleure mémorisation ainsi qu'un meilleur apprentissage des rats âgés traités au RSV et chez les rats traités par association du RSV et du bol d'air jacquier.

## V.6.1. Test d'imagerie

Le test d'imagerie utilisé est la SECT-CT (Single photon emission computed tomography) ou en français TEMP (tomographie d'émission monophotonique). Ce test permet de quantifier la perfusion cérébrale en injectant un radio marqueur, le  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO.

### V.6.1.1. Principe

*Définition du MeSH* : Méthode de tomographie calculée qui emploie les radionucléides qui émettent un photon simple d'une énergie donnée. L'appareil-photo est tourné 180 ou 360 degrés autour du patient pour capturer des images aux positions multiples le long de l'arc. L'ordinateur est alors utilisé pour reconstruire les images transaxiales, sagittales, et coronales de la distribution à trois dimensions des radionucléides dans l'organe.

#### **Radio marqueur**

Le radio marqueur utilisé est le  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO (Technetium). Ces radio-marqueurs sont des amines lipophiles diffusant passivement à travers la (Barrière hémato Encephalique) Leurs fixations reflètent la perfusion cérébrale locale. La période courte du Technetium (6 h) et leur élimination rapide par voie urinaire les rendent peu irradiants. Ils subissent une transformation dans le cerveau qui les rend « inaptés » à traverser la BHE. La transformation est un passage d'une forme lipophile a une forme hydrophile. Leur rétention intracérébrale est longue.

#### **Lieu**

Les tests d'imageries ont été réalisés au sein du CERIMED Centre Européen de Recherche en Imagerie Médicale situé à Marseille avec l'équipe du Professeur Benjamin GUILLET.

## Protocole

Le protocole utilisé lors de l'analyse de la perfusion cérébral est le suivant.

- Injection de 25 Megabecquerel,
- 1h d'attente pour une diffusion du radio-marqueur
- Durant l'heure d'attente, réalisation d'un test du nouvel objet pour avoir une activation cérébral.
- Analyse à la SPECT-CT centré sur ma boîte crânienne et le cerveau

### V.6.1.2. Résultats

Le résultat est donné sous forme de graphique. Ce graphique permet de donner la quantification ce l'activité dans la région cérébrale exprimé en MBq/mm<sup>3</sup>

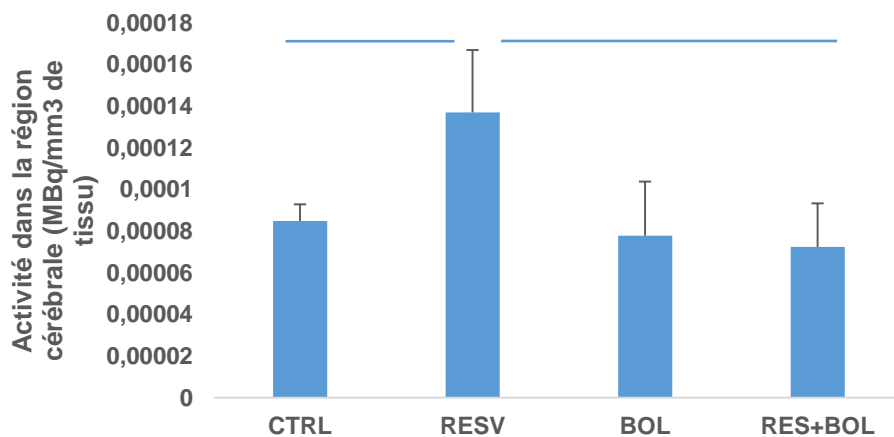
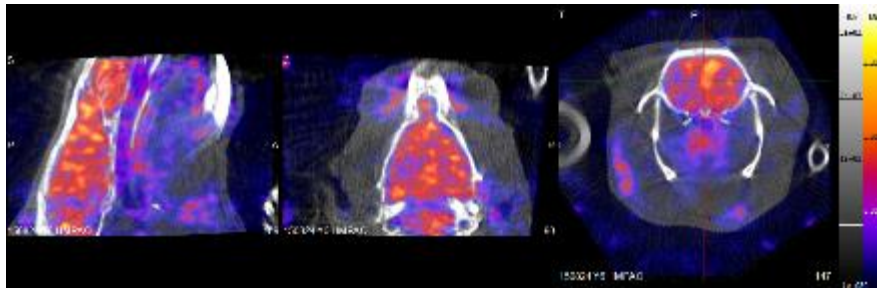


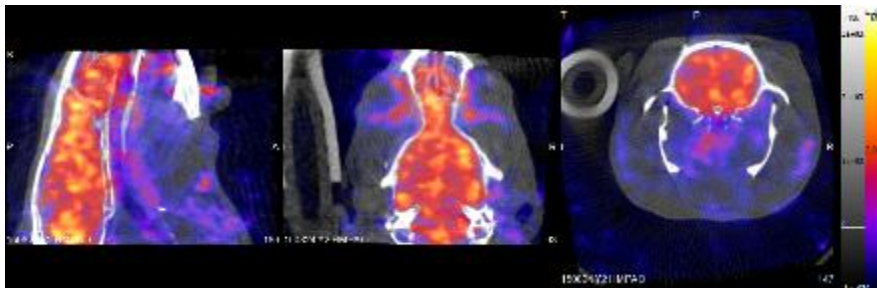
Figure 11 - Representation graphique de la perfusion cerebral selon les conditions

L'observation faite de ce graphique est une différence d'activité cerebral entre les conditions. En effet il y a une plus grande activité cerebral chez les rats traités par RSV comparé aux 3 autres condition. Les resultat de l'association du RSV et du bol d'air jacquier montrent une activité cerebral comparable aux resultats contrôles. Cela peut montrer une inhibition du RSV par le bol d'air jacquier.

Les images suivantes montrent la différence d'activité cérébrale sur une image radiographique. Sur ces images montrant une boîte crânienne de rat control comparé à une boîte crânienne de rat traité au RSV. Au niveau de la boîte crânienne du rat traité au RSV, des taches plus concentrées et plus vives sont présentes indiquant une plus grande activité cérébrale.



Rat Contrôle



Rat Resveratrol

Figure 12 - Images radiographiques activité cérébrales selon 2 conditions

## VI. Conclusion

Les propriétés du Resveratrol sur la protection du vieillissement cérébral était connu bien avant ces travaux de recherche pré-clinique. En effet à travers les propriétés anti oxydantes et anti-radicalaires au niveau cérébral, nous pouvions déduire qu'une protection du cerveau contre une évolution non pathologique ou pathologique au cours du temps est fortement envisageable.

L'étude menée complète les résultats biologiques par des résultats comportementaux et d'imageries médicales. Cette étude menée nous a permis de faire avancer nos connaissances sur le domaine du Resveratrol et de la protection du vieillissement cérébral. En effet l'étude montre d'une part que les sujets traités au Resveratrol sur le long terme développent une plus grande activité cérébrale, que la moyenne, par une perfusion cérébrale plus grande. Et montre d'autre part que les sujets traités au Resveratrol sur le long terme développent une plus grande capacité d'apprentissage et de mémorisation.

Sur le marché des compléments alimentaires, le Resveratrol est très présent. Plusieurs laboratoires se disputent le marché des antioxydants et présente le Resveratrol comme molécule miracle ou molécule a tout faire. Le Resveratrol est vendu dans les officines comme antiinflammatoire, régulateur des maladies métabolique ou bien même comme anti âge. Les résultats de notre étude pré-clinique ne calmera pas cette bataille et ne peux que les inciter à continuer à promouvoir ce produit pour encore plus d'indication.

## Bibliographie

1. Baur JA, Sinclair DA (2006) Therapeutic potential of Resveratrol : the in vivo evidence. *Nat Rev Drug Discov* 5: 493-506. doi:10.1038/nrd2060
2. Harikumar KB, Aggarwal BB (2008) Resveratrol : a multitargeted agent for age-associated chronic diseases. *Cell Cycle* 7: 1020-1035.
3. Pirola L, Fröjdö S (2008) Resveratrol : one molecule, many targets. *IUBMB Life* 60: 323-332. doi:10.1002/iub.47
4. Primikiri NI, Roubelakis-Angelakis KA. (2008) Indications for post-translational regulation of *Vitis vinifera* L. arginine decarboxylase. *Plant Mol Biol.* 2001 Apr;45(6):669-78.
5. Harikumar KB, Aggarwal BB (2008) Resveratrol : a multitargeted agent for age-associated chronic diseases. *Cell Cycle* 7: 1020-1035.
6. Merillon J-M, Fauconneau B, Teguo PW, Barrier L, Vercauteren J, et al. (1997) Antioxidant Activity of the Stilbene Astringin, Newly Extracted from *Vitis vinifera* Cell Cultures. *Clin Chem* 43: 1092-1093.
7. Nonomura S, Kanagawa H, Makimoto A. Chemical constituents of polygonaceous plants. I. studies on the components of Ko-J O-Kon. (*Polygonum Cuspidatum* SIEB. ET ZUCC. *Yakugaku Zasshi.* 83:988-90
- 7.1 Jennifer Burns, Takao Yokota, Hiroshi Ashihara, Michael E. J. Lean, (2002) and Alan Crozier. Plant Foods and Herbal Sources of Resveratrol *J. Agric. Food Chem.* 50: 3337-3340
8. S. Renaud, L.M. de Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease *Lancet*, 344 (1994), pp. 1719–1723
9. M.H. Criqui, B.L. Ringel (1994) Does diet or alcohol explain the French paradox? *Lancet*, 344 (1994), pp. 1719–1723
10. De la Lastra CA, Villegas I. (2005) Resveratrol as an anti-inflammatory and anti-aging agent: mechanisms and clinical implications. *Mol Nutr Food Res.* 49(5):405-30.

11. Feng Y-H, Zou J-P, Li X-Y (2002) Effects of Resveratrol and ethanol on production of pro-inflammatory factors from endotoxin activated murine macrophages. *Acta Pharmacol. Sin.* 23: 1002-1006.
12. Cho D-I, Koo N-Y, Chung WJ, Kim T-S, Ryu SY, et al. (2002) Effects of Resveratrol -related hydroxystilbenes on the nitric oxide production in macrophage cells: structural requirements and mechanism of action. *Life Sci.* 71: 2071-2082.
13. Poulsen MM, Fjeldborg K, Ornstrup MJ, Kjær TN, Nøhr MK, Pedersen SB. Resveratrol and inflammation: Challenges in translating pre-clinical findings to improved patient outcomes. *Biochim Biophys Acta.* 6:1124-3
14. Manna SK, Mukhopadhyay A, Aggarwal BB (2000) Resveratrol suppresses TNF-induced activation of nuclear transcription factors NF-kappa B, activator protein-1, and apoptosis: potential role of reactive oxygen intermediates and lipid peroxidation. *J. Immunol* 164: 6509-6519.
15. Holmes-McNary M, Baldwin AS (2000) Chemopreventive Properties of trans-Resveratrol Are Associated with Inhibition of Activation of the Ikb Kinase. *Cancer Research* 60: 3477 -3483.
16. Wang J1, Ho L, Zhao Z, Seror I, Humala N, Dickstein DL, Thiyagarajan M, Percival SS, Talcott ST, Pasinetti GM. (2006) Moderate consumption of Cabernet Sauvignon attenuates Abeta neuropathology in a mouse model of Alzheimer's disease. *FASEB J.* 20, 2313–2320.
17. Rahvar M, Nikseresht M, Shafiee SM, Naghibalhossaini F, Rasti M, Panjehshahin MR, Owji AA. Effect of oral Resveratrol on the BDNF gene expression in the hippocampus of the rat brain *Neurochem Res.* 36:761-5
18. Le Corps humain Comprendre notre organisme et son fonctionnement. Edition Québec Amérique 2008

19. Jean Cambier Maurice Masson Catherine Masson Henri Dehen (2012) Neurologie Edition Elsevier Masson
20. Anatomie et Physiologie Humaines. PP1 and WORLD ASSOCIATION of PLANETARIAN HEALTH.
21. Tortora, Gerard J. 2009 Manuel d'anatomie et de physiologie humaine. Editeur : De Boeck.
22. Vieillissement et santé Aide-mémoire N°404 Septembre 2015 <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs404/fr/>
23. Ska, Bernadette ; Joannette, Yves ; Vieillissement normal et cognition, Med Sci (Paris), 2006, Vol. 22, N° 3; p. 284-287 ; DOI : 10.1051/medsci/2006223284
24. Yves Agid ; Vieillissement cérébral ou maladie dégénérative.
25. Marion Fossard (2013) Le Vieillissement cognitif : changements cérébraux et qualité de vie.
26. Gilissen EP, Leroy K4, Yilmaz Z, Kövari E, Bouras C, Boom A, Poncelet L, Erwin JM, Sherwood CC, Hof PR, Brion JP. (2016 ) A neuronal aging pattern unique to humans and common chimpanzees. Brain Struct Funct. Jan;221(1):647-64.
27. Brett R. Dumbauld Christopher J. Langdon (2006) Use of extractable lipofuscin as an age biomarker to determine age structure of ghost shrimp (*Neotrypaea californiensis*) populations in West Coast estuaries
28. Sitte N, Huber M, Grune T, Ladhoff A, Doecke WD, Von Zglinicki T, Davies KJ. (2000) Proteasome inhibition by lipofuscin/ceroid during postmitotic aging of fibroblasts. FASEB J. 14(11):1490-8.
30. Bertrand Friguet (2006) Oxidized protein degradation and repair in ageing and oxidative stress J.febslet 03.028



31. Yin D. (1996) Biochemical basis of lipofuscin, ceroid, and age pigment-like fluorophores. *Free Radic Biol Med.*;21(6):871-88.
32. Jung T, Bader N, Grune. Lipofuscin: formation, distribution, and metabolic consequences. *Ann N Y Acad Sci.* 2007 Nov;1119:97-111.
33. Éric Fontaine. (2008) Radicaux libres et vieillissement. *Cahiers de Nutrition et de Diététique* p110-p115
34. Zhou Wu, Janchun Yu, Aiqin Zhu, and Hiroshi Nakanishi. (2016) Nutrients, Microglia Aging, and Brain Aging *Oxid Med Cell Longev.* 2016: 7498528.
35. A. Itani, E. Khayat. *Neurologie* 5eme edition 2011. Edition KB Medecine
36. La démence Aide-mémoire N°362 Mai 2017 <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs362/fr/>
37. Docteur Olivier MOREAUD *Maladie d'Alzheimer* Octobre 2004
38. Mercier B, Prost J, Prost M. (2008) Antioxidant activity of Bol d'Air Jacquier breathing sessions in Wistar rats--first studies. *Int J Occup Med Environ Health* 21:31-

## SERMENT DE GALIEN

*Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :*

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.*

*Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.*