HAL
open science

Nutrition lipidique et déclin cognitif lié à l'âge, pour un bien vieillir du cerveau

Véronique Pallet, Sophie Layé

To cite this version:

Véronique Pallet, Sophie Layé. Nutrition lipidique et déclin cognitif lié à l'âge, pour un bien vieillir du cerveau. Innovations Agronomiques, 2013, 33, pp.47-67. 10.17180/xbfk-c340 . hal-02643345

HAL Id: hal-02643345

https://hal.inrae.fr/hal-02643345v1

Submitted on 31 Jan 2023

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

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

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

Innovations Agronomiques 33 (2013), 47-67

Nutrition lipidique et déclin cognitif lié à l'âge, pour un bien vieillir du cerveau

Pallet V. [1], **Layé S.** [1]

[1] UMR 1286 NutriNeuro « Nutrition et Neurobiologie Intégrée », INRA, Université Bordeaux Segalen, 146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux Cedex, France

Correspondance : sophie.laye@bordeaux.inra.fr

Résumé

Les dépenses de santé dans les années à venir sont déterminées par les conséquences du vieillissement cérébral sur la cognition et le développement de pathologies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer. Outre les risques génétiques et l'âge, les principaux facteurs de risque d'un mauvais vieillissement cérébral sont environnementaux. L'alimentation fait partie des nouvelles pistes de recherche pour le mieux vieillir du cerveau et retarder le développement d'altération de la cognition des personnes âgées. Basée sur différentes hypothèses physiopathologiques, les recherches se sont tournées vers la compréhension de l'importance de la nutrition lipidique et plus particulièrement du contenu en acides gras de la série $\omega 3$ et en vitamine A de l'alimentation dans le maintien des fonctions cognitives des sujets âgés. Dans cet article, nous développerons plus particulièrement les effets et les modes d'actions de ces nutriments sur le cerveau et leurs activités protectrices vis-à-vis du déclin cognitif lié à l'âge à partir des données précliniques, sur des modèles animaux et chez l'homme.

Mots-clés : Cerveau, vieillissement, vitamine A, acides gras polyinsaturés omega3, cognition, prévention

Abstract: Lipid nutrition and cognitive decline associated with age, for a successful aging brain

Health expenses in the next years will be determined by brain aging and its consequences on cognitive deficits and development of neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease. In addition to the genetic risk and age, the main risk factors for unhealthy brain aging are environmental. Nutrition is part of the new avenues of research for a better brain aging and delays the development of cognitive impairment in the elderly. Based on different pathophysiological hypotheses, lipid nutrition and especially the content of $\omega 3$ fatty acids and vitamin A, was recently identified as key for the maintaining of cognitive function in aged subjects. In this article, we will develop more particularly the effects and modes of action of these nutrients on the brain and their protective activities toward the cognitive decline associated with age from preclinical data in animal models and humans.

Keywords: brain, aging, vitamin A, omega 3 polyunsaturated fatty acid, cognition, prevention

1. Introduction

1.1 Vieillissement cognitif et dépendance des personnes âgées

Il est aujourd'hui bien admis que les dépenses de santé dans les années à venir seront très largement déterminées par les conséquences du vieillissement cérébral. L'étude PAQUID (QUID des Personnes Agées) estime que 17% des personnes âgées de 75 ans et plus sont atteintes de démence (Ramaroson *et al.,* 2003), ce qui représenterait environ 870.000 cas actuellement en France avec une

incidence de 220000 nouveaux cas par an (source : rapport à l'Office Parlementaire pour l'Evaluation des Politiques de Santé, juin 2005). La cause la plus fréquente de démence est la maladie d'Alzheimer

(MA), affection irréversible dans l'état actuel de nos connaissances puisque les seuls traitements disponibles sont purement symptomatiques (Walker *et al*., 2005). Les principaux facteurs de risque de la MA, l'âge et la possession de l'allèle ε4 du gène de l'apolipoprotéine E (apoE4) pour sa forme tardive ou sporadique, sont des facteurs de prédisposition qui n'offrent aucune possibilité de prévention. Il importe donc d'identifier des facteurs de risques environnementaux ayant une incidence sur le vieillissement cérébral et la MA, sur lesquels il serait possible d'agir. **L'alimentation fait partie des nouvelles pistes de recherche dont l'enjeu est la définition d'une politique nutritionnelle de santé publique destinée à retarder la dépendance des personnes âgées dans notre société moderne.**

Le déclin des performances cognitives au cours du vieillissement est un processus complexe dont les premiers signes sont perceptibles au milieu de la vie chez l'Homme (entre 35 et 65 ans), même en l'absence de processus neurodégénératifs spécifiques, et qualifié dans ce cas, de «déclin mnésique normal lié à l'âge». Le cerveau âgé présente de nombreuses modifications structurales et fonctionnelles qui sont responsables du déclin des aptitudes cognitives et motrices.

Certaines détériorations caractéristiques de la maladie d'Alzheimer sont fréquemment observées lors du vieillissement cérébral dit « normal ».

Il est couramment admis que la démence apparaîtrait comme un processus inévitable au-delà d'un certain âge, avec au cours du vieillissement un continuum entre déclin des fonctions cognitives « normales » et démence (Drachman,1994). La démence serait alors une exagération ou une accélération de ce vieillissement.

Ainsi, le vieillissement pathologique est imbriqué dans un processus non spécifique de vieillissement dit « normal » du cerveau qui conduit aussi à des troubles cognitifs, et la relation entre les deux processus n'est pas claire. La pertinence à différencier les deux processus dans l'expression des symptômes cognitifs est même controversée. Il a été montré que le vieillissement dit «normal» s'accompagne presque toujours de multiples lésions cérébrales, atrophiques, vasculaires, mais également de la présence de plaques amyloïdes, que l'on retrouve aussi dans la MA (Whalley *et al*., 2006). Cependant la densité de ces lésions est toujours bien moindre et leur répartition plus restreinte chez les sujets âgés sains.

Avant la survenue du stade de démence irréversible, le déclin cognitif progressif va se manifester par des atteintes cognitives légères qui atteignent environ 15 à 20% de la population âgée de 65 ans et plus, mais qui traduisent un état instable encore potentiellement améliorable dans son évolution naturelle par la mise en place d'une prévention secondaire (Petersen, 2004). Le déclin des fonctions cognitives lié à l'âge touche en particulier certains aspects de la mémoire comme la flexibilité comportementale permettant l'adaptation à des situations changeantes. Cette flexibilité comportementale repose sur l'intégrité de structures cérébrales particulières, l'hippocampe et le striatum. Une prévention primaire quant à elle, exercée durant la phase asymptomatique, s'adresse aux facteurs de risque sur lesquels on peut agir comme l'alimentation. Dans ce contexte la définition d'une stratégie de prévention nutritionnelle vise à éviter ou retarder l'évolution vers la démence et à favoriser ainsi le maintien d'un état cognitif satisfaisant chez les sujets âgés.

1.2 Nutrition et vieillissement cérébral

A l'inverse des effets délétères liés aux facteurs de risques sociaux et organiques (pathologie vasculaires) (Alexopoulos, 2005), il est aujourd'hui admis qu'une nutrition adaptée peut contribuer à retarder l'apparition de troubles cognitifs chez le sujet âgé (Bourre, 2005). C'est une voie de recherche

prometteuse basée sur différentes hypothèses physiopathologiques complémentaires impliquant des vitamines du groupe B (Stabler, 2003), le stress oxydant (Floyd et Hensley, 2002) ou les troubles métaboliques (Luchsinger *et al.,* 2004) mais également, des nutriments lipidiques tels que des acides gras de la série n-3 (Yoshida *et al*., 1998), ou encore la vitamine A (Feart *et al*., 2005), dont nous développerons plus particulièrement les effets et les modes d'actions dans la suite de cet article.

L'analyse épidémiologique des relations entre consommation de nutriments et déclin cognitif lié au vieillissement est complexe et fait l'objet d'une littérature abondante parfois contradictoire.

Ces dernières années, différentes études menées sur des modèles animaux ou chez l'homme ont montré que **certains nutriments pouvaient influencer spécifiquement des mécanismes moléculaires impliqués dans le fonctionnement cognitif** (revue dans Gomez-Pinilla, 2008). Des associations positives ont été mises en évidence entre la consommation d'aliments riches en AGPI n-3 et le déclin cognitif des sujets âgés. Par ailleurs, il a récemment été montré chez le rat qu'une supplémentation nutritionnelle en vitamine A à partir de l'âge adulte prévient la mise en place des troubles mnésiques liés au vieillissement (Touyarot *et al*., 2013. Cette vitamine liposoluble, joue un rôle clé dans l'étiologie de déficits mnésiques spécifiques associés au vieillissement et l'efficacité de ses dérivés est actuellement étudiée chez l'Homme dans le traitement de la maladie d'Alzheimer.

Les interactions entre les mécanismes d'action des AGPI n-3 et de la vitamine A dans les processus neurobiologiques impliqués dans les performances mnésiques sont de plus en plus évoquées dans la littérature (van Neerven *et al.,* 2008 ; Yu *et al.,* 2012). Les données suggèrent des mécanismes d'action complémentaires voir synergiques. A titre d'exemple, un régime riche en AGPI n-3 présente des effets positifs sur les processus cognitifs (Labrousse *et al*., 2012) et de façon analogue à la vitamine A, sur la régulation, via des récepteurs nucléaires, de l'expression de gènes impliqués dans la plasticité cérébrale chez les rongeurs (Wu *et al*., 2007).

Dans cet article, nous présenterons les données récentes sur l'efficacité et les modes d'actions de ces nutriments dans la prévention du déclin cognitif lié à l'âge.

2. La vitamine A

La vitamine A est une vitamine liposoluble, impliquée dans la vision, dans le maintien de l'intégrité des surfaces épithéliales, dans l'immunité, la reproduction ou encore la croissance et le développement (Blomhoff et Blomhoff, 2006). En dehors de son rôle dans la vision, la vitamine A agit principalement par l'intermédiaire de son métabolite l'acide rétinoïque (AR) qui, en se liant à des récepteurs nucléaires, régule l'expression de gènes dans les tissus cibles.

Il est depuis longtemps connu que les rétinoïdes et en particulier l'AR, jouent un rôle capital dans le développement du système nerveux central, mais ce n'est que plus récemment que leur action dans le cerveau adulte a retenu l'attention des scientifiques. Les données actuellement disponibles sur ce sujet suggèrent qu'une régulation très fine de l'expression des gènes cibles de l'AR est fondamentale pour des fonctions cérébrales optimales, telles que la plasticité synaptique, l'apprentissage et la mémoire à l'âge adulte mais aussi plus tard dans la vie. Plus récemment encore, des données provenant de plusieurs études mettent en évidences l'implication de la voie de signalisation des rétinoïdes dans l'étiologie de la (MA).

2.1 Métabolisme et voie de signalisation de la vitamine A

Pour les mammifères supérieurs la vitamine A provient exclusivement de l'alimentation : soit sous forme de vitamine préformée (dans sa forme majoritaire il s'agit de rétinol estérifié .par des acides gras comme le palmitate de rétinol par exemple) dans les produits animaux, ou bien sous forme de

caroténoïdes provitaminiques tels que le β-carotène, α-carotène, β-cryptoxanthine, présents dans les aliments d'origine végétale. L'ester de rétinol (RE) est hydrolysé avant d'être absorbé au niveau intestinal. Il est ensuite reformé dans les cellules de la muqueuse par la Lécithine rétinol acyltransférase (LRAT), le RE résultant de cette catalyse est incorporé dans les chylomicrons puis absorbé via le système lymphatique. Dans des conditions nutritionnelles normales, la plupart de la vitamine A de l'organisme est stockée dans le foie (essentiellement sous forme de rétinyl ester) pour une part dans les hépatocytes et pour la majorité sous forme de gouttelettes lipidiques dans les cellules étoilées du foie (encore appelées cellules de Ito). En fonction des besoins de l'organisme, le RE est hydrolysé et le flux de rétinol libéré du foie sous forme complexé à la «Retinol Binding Protein» (RBP4) est très finement régulé de manière à maintenir une concentration de rétinol plasmatique constante (2 µmol/L).

Au-delà des besoins immédiats, la vitamine A alimentaire sert à constituer des réserves hépatiques qui pourront ensuite être utilisées au cours des périodes d'apports insuffisants. Au niveau de la cellule cible, la RBP est reconnue par un récepteur trans-membranaire nommé STRA6, qui permet l'entrée du rétinol dans la cellule. Celui-ci peut alors subir un métabolisme oxydatif qui se **déroule en deux étapes** donnant du rétinal (aussi appelé rétinaldéhyde) puis de l'AR, métabolite actif de la vitamine A.

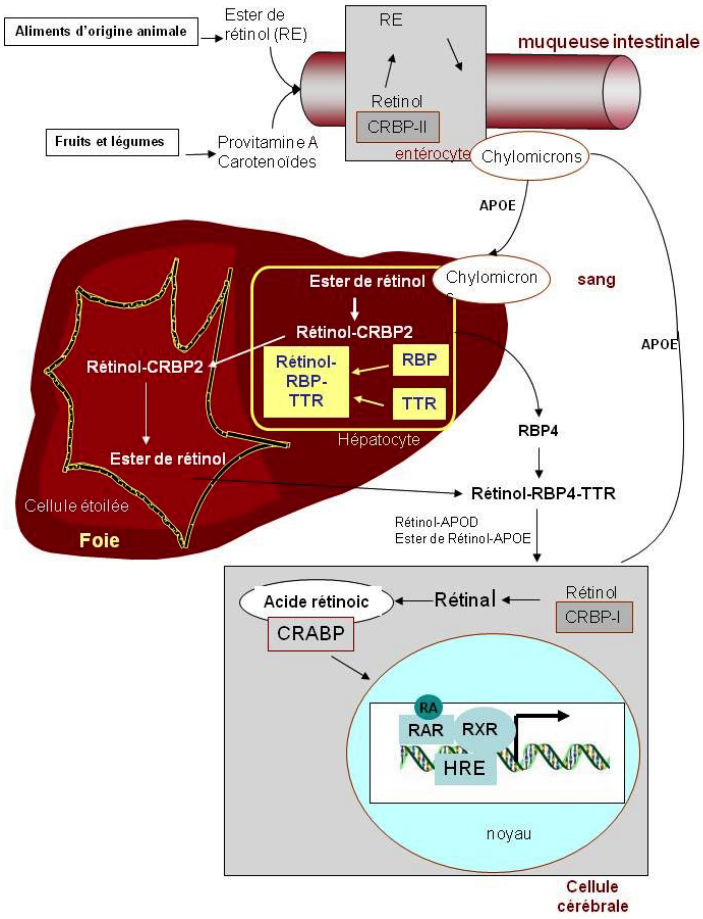

Figure 1 : Métabolisme et mode d'action de la vitamine A

Notons que le Cytochrome P450 26 (CYP26) assure le catabolisme de l'AR tout-*trans* spécifiquement, et contribue ainsi au contrôle du signal rétinoïde (Harrisson, 2012). Le fait que l'AR active des facteurs de transcription nucléaires a été découvert en 1987. Il existe deux types de récepteurs de l'AR : les récepteurs RAR (Retinoic Acid Receptor) qui peuvent lier l'AR tout-*trans* et l'AR 9-*cis* et les RXR (Retinoid X Receptor) dont l'affinité est élevée pour l'AR 9-*cis*, mais plus faible pour l'*AR* tout-*trans* (Chambon, 1996). Notons de plus, que plus récemment, il a été démontré que certains acides gras,

dont le DHA (acide docosahexaénoïque C22 :6 n-3), sont également des ligands du RXR, qu'ils lient avec une affinité comparable à l'acide rétinoïque lui-même (de Urquiza *et al*., 2000). Pour chacun de ces deux récepteurs (RAR et RXR), trois types de protéines ont été isolées, codées par trois gènes distincts : RAR α, β, γ et RXR α, β, γ (Chambon, 1996). En présence de leur ligand et en association avec des co-activateurs ou co-répresseurs, ces récepteurs, sous forme d'homodimères de RXR, ou d'hétérodimères RAR-RXR régulent positivement ou négativement l'expression de leurs gènes cibles. Beaucoup plus récemment une action non génomique de l'AR a été mise en évidence (Chen et Napoli, 2008).

2.2 Vitamine A et vieillissement cognitifs

2.2.1 Métabolisme de la vitamine A au cours du vieillissement

Une forte perturbation du métabolisme de la vitamine A apparaît au cours du vieillissement. Elle peut conduire à des concentrations élevées de cette vitamine dans le foie (van der Loo *et al*., 2004) alors que dans le même temps la capacité de l'organisme à mobiliser les réserves hépatiques de rétinol et à les utiliser efficacement semble fortement affectée chez l'homme âgé (Azais-Braesco *et al*., 1995).

Il en résulte une diminution de la biodisponibilité cellulaire en acide rétinoïque qui se traduit chez l'animal âgé, dans plusieurs tissus cibles, (foie, cerveau) par une baisse d'activité de la voie de signalisation des rétinoïdes (Pallet *et al*., 1997 ; Enderlin *et al*., 1997). Cette baisse d'activité des rétinoïdes, dans les tissus cibles, a également été mise en évidence chez l'homme âgé, alors même que le niveau de rétinol circulant demeure, dans la plupart des cas, régulé autour de 2µml/L, y compris juste après une prise alimentaire (Feart *et al*., 2005).

2.2.2 La vitamine A participe au maintien des performances de mémoire tout au long de la vie :

L'étude des effets du statut en vitamine A ou en AR dans le cerveau adulte et plus particulièrement au cours du vieillissement est cruciale. En effet, un ensemble de données a montré que des modifications du statut en rétinoïdes induisent des modifications dans l'expression des protéines neuronales cibles et en conséquence, affectent le maintien des processus neurobiologiques dans le cerveau adulte (Shearer *et al*., 2012).

Les astrocytes semblent jouer un rôle crucial dans le maintien d'un niveau suffisant d'AR dans le cerveau des rongeurs (Shearer *et al*., 2012). Cependant, il semble clair que les neurones hippocampiques humains assurent leur propre synthèse endogène puisque les enzymes spécifiques de la synthèse d'AR, ainsi que les RAR y sont fortement exprimés. Au regard de l'importance de la taille de l'hippocampe humain, il est probable que la fourniture de l'AR par diffusion à partir des astrocytes serait inadaptée et insuffisante (Fragoso *et al*., 2012).

Des modifications génétiques de souris induisant un déficit de l'activité de la voie de signalisation RAR/RXR, entraînent une altération de la potentialisation à long terme (une forme de plasticité synaptique) ainsi que des déficits substantiels des performances mnésique dépendantes de l'hippocampe, mis en évidence dans un test de mémoire spatial (Chiang *et al*., 1998) ou évaluée par un test de reconnaissance sociale (Nomoto *et al*., 2012).

Des co-mutations du RAR avec soit RXR soit RXR, induisent également, chez la souris adulte, des déficits de locomotion typiques d'atteintes du striatum et effectivement associés à une diminution des récepteurs dopaminergiques (de type D1 ou D2) dans les neurones striataux (Kresel *et al*., 1998). Enfin, il est maintenant admis que le baisse d'activité cellulaire de la vitamine A (hypoexpression des récepteurs nucléaires de l'AR) joue un rôle clé dans l'étiologie d'altération de la plasticité neuronale, et de déficits mnésiques spécifiques de mémoire relationnelle associés au vieillissement (Touyarot *et al*., 2013 ; Etchamendy *et al*., 2001).

2.2.3 Le modèle de carence en vitamine A

Le rôle des rétinoïdes dans les processus de mémoire a été confirmé en utilisant un modèle de carence en vitamine A, modèle de prédilection pour induire une diminution de la biodisponibilité de l'AR et étudier ses répercussions fonctionnelles dans le cerveau.

L'induction dirigée, par la carence en vitamine A, chez un animal jeune, d'une hypoactivité de la voie des rétinoïdes semblable à celle observée au cours du vieillissement conduit à l'apparition de déficits de mémoire et d'apprentissage comparables à ceux observés chez l'animal âgé (Etchamendy *et al*., 2003). Ce modèle a en outre étayé les données faisant le lien entre l'AR et la plasticité hippocampique. En résumé, la carence en vitamine A conduit à une diminution du volume de l'hippocampe (Ghenimi *et al.,* 2009), une altération de la plasticité hippocampique (LTP et LTD), une diminution de la neurogenèse hippocampique (Bonnet *et al*., 2008). L'ensemble de ces atteintes est corrigé par administration d'AR via l'induction de ses gènes cibles.

Il existe donc une relation étroite entre le niveau d'activité cérébrale de la voie d'action des rétinoïdes, l'expression de gènes cible codant pour des protéines neuronales impliquées dans certains processus de plasticité, et les performances mnésiques au cours du vieillissement. Une régulation précise de l'expression des gènes contrôlés par les rétinoïdes est donc fondamentalement importante pour le fonctionnement optimal du cerveau et pour le maintien des performances de mémoire tout au long de la vie.

2.3 La vitamine A et la prévention du déclin cognitif lié à l'âge

Une administration chronique d'AR à des animaux âgés, permettant de restaurer la voie de signalisation de l'AR à un niveau normal supprime sélectivement les déficits de mémoire liés à l'âge. L'utilisation d'antagonistes spécifiques des RAR a permis de faire la démonstration de leur implication dans cet effet bénéfique (Etchamendy *et al*., 2001)

De manière plus intéressante en matière de prévention du déclin cognitif, nous avons montré chez les rongeurs, qu'une supplémentation nutritionnelle en vitamine A à partir de l'âge adulte limite la détérioration de la neurogenèse hippocampique liée à l'âge et est suffisante pour prévenir, ou différer, l'apparition des déficits de mémoire au cours du vieillissement (Touyarot *et al*., 2013 ; Mingaud *et al*., 2008).

2.4. Rétinoides et maladie d'Alzheimer (MA) :

Depuis plusieurs années, des données issues d'études expérimentales ont conforté des arguments en faveurs d'un rôle de l'hypoactivité de la voie de signalisation de l'AR dans l'étiologie de la MA.

2.4.1 L'AR régule des gènes impliqués dans la maladie d'Alzheimer

Des données issues de plusieurs études séparées, apportent des arguments en faveur d'un rôle de la voie de signalisation de l'acide rétinoïque dans l'étiologie de la maladie d'Alzheimer. Dès 2003, Goodman a rapporté les liens génétiques entre cette voie de signalisation et la MA, en mettant en évidence que les loci les plus fréquemment trouvés modifiés chez les sujets atteints de la maladie étaient systématiquement situés sur des clusters très proches de gènes codant pour des protéines ayant un rôle majeur dans le métabolisme et la signalisation des rétinoïdes qu'il s'agisse des récepteurs nucléaires eux-mêmes, de protéines de transport ou encore impliquées dans son catabolisme (Goodman et Pardee, 2003). Une diminution de la concentration de rétinol sérique a, par ailleurs, été révélée chez les patients Alzheimer, ainsi qu'une diminution de l'expression cérébrale de l'activité de la retinaldéhyde désydrogénase, enzyme impliquée dans la production de l'AR (Corcoran *et al*., 2004). Une réduction de la biodisponibilité de l'AR liée à l'âge ou à la dérégulation de gènes codant pour des

protéines du métabolisme des rétinoïdes et entrainant des altérations dans l'expression de gènes cibles de ceux-ci, pourrait alors être fortement impliquée dans l'étiologie de la forme tardive (ou sporadique) de la MA (Goodman et Pardee, 2003 ; Carratu *et al*., 2012).

Parmi les gènes potentiellement régulés par l'AR, on trouve ceux impliqués dans le clivage pathologique de la protéine précurseur de l'amyloïde (l'amyloid protein precursor (APP)) qui conduit à la libération des peptides dit Aβ (Figure 2). Ceci est crucial dans la mesure où des étapes clés de la production des peptides amyloïdes sont de ce fait contrôlées par ces protéines dont l'expression est elle-même régulée par l'AR. C'est en particulier le cas de l'APP, la -site APP cleaving enzyme(BACE1 or -secretase), les présenilines 1 et 2 (PS1 et PS2), deux protéines du complexe γ–secrétase ainsi que ADAM 10 (protéine impliquées dans la voie physiologique du clivage de l'APP).

Enfin, c'est aussi le cas du gène de la protéine tau encore appelée MAPT (microtubules-associated-protein tau), et qui est la protéine prépondérante dans la formation des enchevêtrements neurofibrillaires ou encore le cas de la choline acetyltransferase dont l'activité décline très rapidement au cours de la maladie (Ono et Yamada, 2012). Certains gènes impliqués dans le catabolisme des peptides Aβ ont aussi été montrés comme étant sous contrôle de l'AR. C'est en particulier le cas de l'insulin degrading enzyme (IDE), et de l'apolipoprotéine E (ApoE) dont la variation allélique est connue comme étant, à ce jour, le plus important facteur de susceptibilité pour la MA (Ono et Yamada, 2012).

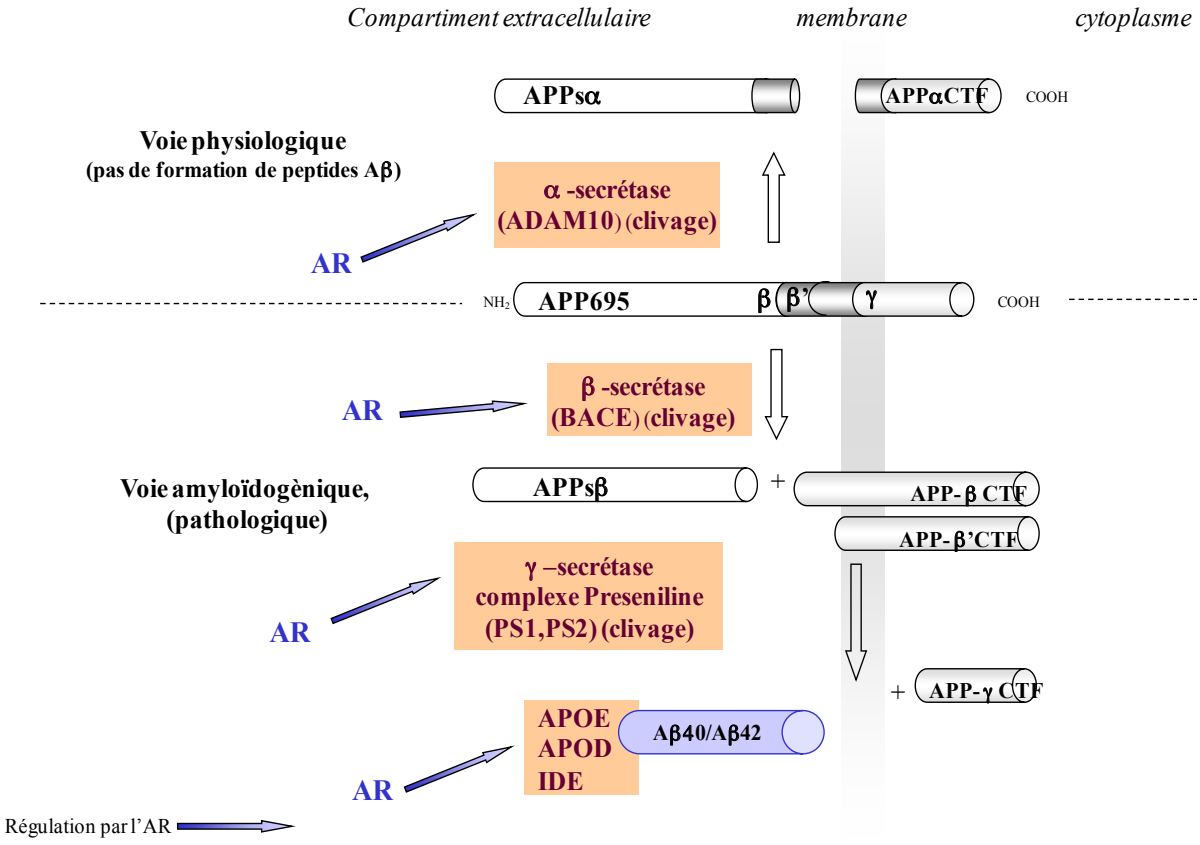

Figure 2 : Régulation de l'amyloïdogenèse par l'acide rétinoïque

2.4.2. Effets thérapeutiques de l'AR

Un ensemble de résultats d'études pharmacologiques, portant sur des modèles animaux de la maladie d'Alzheimer et obtenus soit avec l'AR *tout-trans*, soit avec des rétinoïdes de synthèse déjà utilisés en

thérapeutique humaine, convergent pour démontrer l'efficacité d'un traitement ciblant la stimulation de l'activité de la voie de signalisation de l'AR dans le cerveau dans le traitement de la MA. Globalement, ces données montrent que l'utilisation des rétinoïdes, par voie pharmacologique, induit une forte régression des lésions cérébrales qui se caractérise par une diminution des dépôts amyloïdes, des enchevêtrements neurofibrillaires, mais également par une réduction très significative de l'activation microgliale et de la neuroinflammation. Ces effets bénéfiques sont accompagnés d'une récupération des performances de mémoire et d'apprentissage en générale évaluée dans la piscine de Morris (Lerner *et al*., 2012). Le cas particulier du Bexarotène, puissant agoniste des RXR est à souligner. En effet, ce rétinoïde de synthèse déjà approuvé par la Food and Drug Administration aux Etats Unis, présente des effets très convaincants au niveau préclinique. Son administration orale à des souris transgéniques (APP/PS1 Tg mice), en stimulant plusieurs hétérodimères impliquant le RXR, facilite la clearance contrôlée par APOE, des peptides Aβ et stimule leur phagocytose par les cellules microgliales. L'efficacité de ce composé se traduit aussi par une correction rapide des déficits cognitifs, sociaux et olfactifs (Cramer *et al*., 2012).

2.5 Résultats des études épidémiologiques

En dépit des nombreux résultats suggérant le bénéfice potentiel des rétinoïdes dans le traitement de la MA ou plus généralement vis-à-vis du déclin cognitifs lié à l'âge, il n'y a, à notre connaissance, que très peu d'études sur la relation entre cognition et statut en rétinoïdes chez l'Homme. Tout d'abord, une diminution du rétinol sérique a été mis en évidence chez des personnes atteintes de MCI (Mild Cognitive Impairment) ou de MA et cette diminution augmente corrélativement avec la sévérité du déclin cognitifs (Shearer *et al.,* 2012). Cependant les données sont contradictoires et plusieurs études épidémiologiques font état d'aucune association entre le rétinol sérique et la MA (Lopes da Silva *et al*., 2013). Il est vrai qu'on a pu montrer chez l'animal que ce marqueur de statut en vitamine A n'est pas pertinent de l'activité dans les tissus cibles (Feart *et al*., 2005). Un essai clinique utilisant le tamibarotène (AM80) est actuellement en cours au Japon (Université d'Osaka), sur des patients atteints de la MA. Cet essai, mentionné dans la revue récente de Fukasawa *et al*., est basé sur les effets pharmacologiques de ce rétinoïde de synthèse observés chez l'animal, au niveau préclinique (Fukasawa *et al*., 2012).

Le potentiel des rétinoïdes, naturels ou synthétiques, administrés par voie pharmacologique ou par voie nutritionnelle, à corriger ou prévenir le déclin cognitif lié à l'âge suggère que le besoin en vitamine A serait augmenté au cours du vieillissement et deviendrait ainsi plus important chez le sujet âgé que chez l'adulte. Aujourd'hui, sur les bases de données très anciennes, les ANC français pour la vitamine A mais également, les Dietary Reference Intakes (DRI) des Etats Unis ou les Nutrient Requirement Values en Europe, ne sont pas modifiés ou même diminuent avec l'âge. Sachant que le cerveau âgé est mal pourvu en vitamine A provenant de réserves devenues difficiles à mobiliser, et sachant aussi qu'il est à même d'utiliser la vitamine A alimentaire nouvellement absorbée, il semble aujourd'hui nécessaire d'étudier chez l'homme l'efficacité d'une supplémentation nutritionnelle en vitamine A sur le maintien des performances cognitives.

3. Les acides gras polyinsaturés (AGPI)

Les acides gras polyinsaturés (AGPI) ω3 sont bien connus pour leur rôle bénéfique dans le système cardiovasculaire adulte, mais de nombreuses données épidémiologiques et cliniques indiquent qu'ils protègent aussi vis à vis du déclin cognitif lié à l'âge et du développement de pathologies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer. Au cours de l'enfance, les AGPI n-3 sont nécessaires au développement normal du cerveau, alors qu'au cours du vieillissement ils jouent un rôle protecteur et de maintien des fonctions cérébrales.

3.1 Apports nutritionnels et métabolisme

L'acide linoléique (18:2 ω6, LA) et l'acide α-linolénique (18:3 ω3, ALA) sont des acides gras indispensables car les mammifères ne possèdent pas les enzymes nécessaires à leur synthèse *de novo* et doivent les consommer pour les apporter à l'organisme (Holman, 1998 ; Spector, 1999).

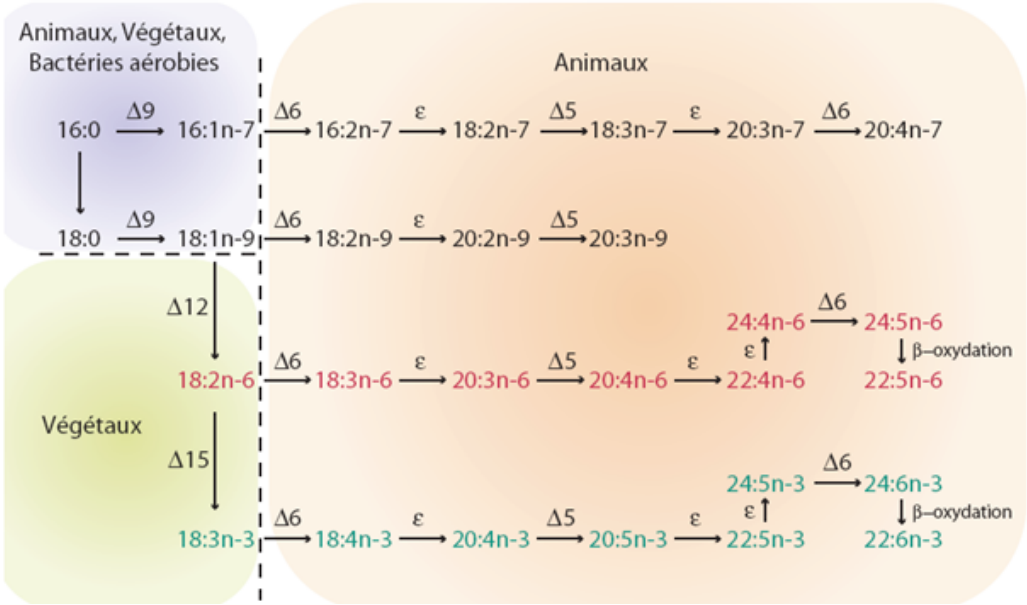

Figure 3 : Biosynthèse des acides gras polyinsaturés

LA et ALA sont les précurseurs de l'acide arachidonique (20:4 ω6, AA) et de l'acide eicosapentaénoïque (20:5 ω3, EPA) et l'acide docosahexaénoïque (22:6 ω3, DHA), les principaux AGPI à longue chaîne (LC) trouvés dans le cerveau ALA et LA ne sont pas présents dans les mêmes aliments, sont en compétition pour l'utilisation des enzymes nécessaires à la biosynthèse des AGPI LC qui possèdent des propriétés physiologiques distinctes. Ainsi le ratio alimentaire ω6/ω3 et la forme des AGPI consommé sont importants. Avec le temps, les habitudes alimentaires ont évolué vers une consommation accrue d'aliments riches en AGPI ω6 et pauvres en ω3 (Simopoulos, 2002). Ainsi, le ratio ω6/ω3 est passé de 1 à près de 20 dans les pays industrialisés (Simopoulos, 2002 ; Raper *et al*., 1992). Les apports nutritionnels conseillés par l'Afssa (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments) sont de 4% du contenu énergétique pour le LA et 0,8% pour l'ALA pour un rapport ω6/ω3 proche de 5 (Afssa, 2000). En France, le ratio ω6/ω3 est compris entre 12 et 20 ce qui se caractérise par un apport important en LA (4,2%) présent dans de nombreuses huiles et un apport faible en ALA (seulement 0,37%) présent dans certains légumes verts, le soja et les noix, et en EPA et DHA, dont la source alimentaire principale est le poisson gras (saumon, maquereau, thon) (James *et al*., 2000). En raison du faible taux de conversion de l'ALA en DHA, l'apport nutritionnel recommandé en DHA est de 0,05% de la ration énergétique, soit 120 mg/jour (Afssa, 2000) chez l'adulte.

Les AGPI LC sont nécessaires au fonctionnement cellulaire. Ils sont incorporés dans les phospholipides membranaires et influencent la fluidité membranaire et les interactions protéiques. Ils sont les précurseurs de très nombreux médiateurs lipidiques impliqués dans la physiologie et les réponses inflammatoires et ils régulent l'expression de gènes du métabolisme, des facteurs de croissance et la neurogénèse en agissant sur des récepteurs nucléaires (Mobraten *et al*., 2013 ; Lengqvist *et al*., 2004) (Calder, 2006 ; Kliewer *et al*., 1997).

3.2 AGPI et cerveau

Après le tissu adipeux, le cerveau et la rétine sont les organes qui contiennent le plus d'acides gras (50 à 60% du poids sec du cerveau est constitué de lipides), principalement des AGPI (35% des lipides du cerveau) (Sastry, 1985 ; Lauritzen, 2001). L'AA et le DHA sont les AGPI majoritaires des membranes neuronales où ils sont incorporés dans les phosphatidyléthanolamines (PE) et les phosphatidylcholines (PC) (Satry, 1985 ; Yehuda *et al*., 1999). Les neurones ne possèdent pas les enzymes élongases et désaturases nécessaires à la synthèse des AGPI LC à partir de leurs précurseurs.

Chez les rongeurs, un apport par l'alimentation de 4,6% d'ALA suffit pour couvrir les besoins du cerveau en DHA et la mémoire (Igarashi *et al*., 2007 ; Moranis *et al*., 2012). Chez l'Homme, une très faible partie des précurseurs LA et ALA est convertie dans le foie sous forme LC (3% et 1,4% respectivement) (Plourde et Cunnane, 2007). Ainsi, la couverture des besoins du cerveau en AA et DHA nécessite que ces derniers soient consommés préformés en plus des précurseurs.

3.2.1 Rôle des AGPI dans les fonctions cérébrales

Le rôle des AGPI n-3 dans le cerveau et les fonctions cognitives a été étudié chez les rongeurs et les macaques non humains nourris avec des diètes déséquilibrées en AGPI ω3 pendant une ou plusieurs générations. Lorsque le régime alimentaire est pauvre en ALA, les taux de DHA diminuent dans le cerveau, en particulier dans les structures comme l'hippocampe et le cortex préfrontal qui sont clés pour la cognition (Moranis *et al*., 2012 ; Lafourcade *et al*., 2011). Ceci a pour conséquence de limiter l'hydrolyse du DHA membranaire des neurones et la synthèse de dérivés lipidiques (Igarashi *et al*., 2007 ; Rao *et al*., 2007). De plus, la diminution de DHA dans le cerveau se fait au profit de l'AA et de l'acide docosapentaénoïque (DPAω6, 22:5 n-6) (Moriguchi *et al*., 2004 ; Ward *et al*., 1996).

L'altération de la mobilisation du DHA neuronal et/ou l'augmentation d'AGPI LC ω6 pourraient être impliquées dans les troubles cognitifs qui apparaissent chez les rongeurs ayant consommés des diètes aux teneurs faibles en AGPI ω3. La substitution du DHA par de l'AA et du DPA n-6 a des conséquences sur les propriétés biophysiques de la membrane des neurones et entraîne des perturbations du métabolisme des neurotransmetteurs (dopamine, sérotoine, acétylcholine), de la neurogénèse et entraine des déficits cognitifs, notamment de mémoire (Luchtman et Song, 2013). En revanche, la supplémentation de rongeurs adultes ou âgés avec des régimes enrichi en huile de poisson (riche en EPA et DHA) augmente la neurogénèse (Crupi *et al*., 2013), la neurotransmission et la libération de monoamine et acétylcholine (Chalon *et al*., 1998 ; Favreliere *et al*., 2003) et améliore la mémoire (Labrousse *et al*., 2012 ; Arsenault *et al*., 2012). Les AGPI ω3 et ω6 jouent un rôle dans la plasticité synaptique impliqués dans les processus cognitifs. Ainsi, dans le cerveau adulte, l'AA et le DHA sont nécessaires à la potentialisation à long terme hippocampique, un processus de renforcement synaptique très étudié pour son rôle probable derrière plusieurs types de mémoire (Williams *et al*., 1989 ; Fujita *et al*., 2001).

3.2.2 Rôle des AGPI dans la cognition

De nombreuses études expérimentales montrent l'implication des AGPI ω3 issus de l'alimentation dans les fonctions cognitives. Les souris soumises à un régime dépourvu d'AGPI ω3 depuis 2 générations présentent un déficit d'apprentissage dans une tâche de discrimination de la luminosité associée à une récompense. Si le régime carencé est remplacé par un régime riche en ALA, la performance d'apprentissage est rétablie (Okaniwa *et al*., 1996). Il a été proposé que cet effet pourrait être du à une baisse du turnover des vésicules synaptiques dans la région CA1 de l'hippocampe, suggérant une atteinte hippocampique par la carence en AGPI ω3 (Yoshida *et al*., 1997). En revanche, les résultats obtenus avec le test de la piscine de Morris sont contradictoires. L'étude menée par Frances et collaborateurs indique que les souris carencées en AGPI ω3 depuis le sevrage sont capables de réaliser un apprentissage spatial, bien que leur performance en fin d'apprentissage reste inférieure à celle des témoins (Frances *et al*., 1996). Les expériences menées par l'équipe de Wainwright sur des

rats carencés sur trois générations n'ont pas mis en évidence de déficit d'apprentissage dans le labyrinthe aquatique. Il est toutefois intéressant de noter que les animaux carencés sont plus rapides que les témoins dans la version indicée du test, ne sollicitant pas l'hippocampe (Wainwright *et al*., 1994).

Aucune différence n'est observée dans le labyrinthe aquatique entre des groupes de rats nourris avec différents taux d'AA et DHA (Wainwright *et al*., 1999). Plus récemment, Moriguchi et collaborateurs ont montré que la baisse du DHA cérébral observée chez les rats carencés sur trois générations s'accompagne d'une baisse des performances d'apprentissage dans le labyrinthe aquatique (Moriguchi *et al*., 2000). Dans une autre expérience, Moriguchi et Salem ont soumis les rats carencés de la 3e génération à un régime contenant des quantités adéquates d'ALA et de DHA dès la naissance, dès le sevrage (3 semaines) ou à l'âge de 7 semaines. Le rétablissement des AGPI ω3 dans le régime à la naissance et lors du sevrage mais pas à 7 semaines, permet de retrouver des performances d'apprentissage spatial équivalentes à celles des animaux témoins dans le labyrinthe aquatique (Moriguchi et Salem, 2003). Les travaux de Lim et collaborateurs montrent qu'un déficit similaire de l'apprentissage spatial chez des rats carencés en AGPI ω3 dès la naissance est associé à une baisse du DHA et une augmentation du DPA ω6 dans le cerveau (Lim *et al*., 2005). Ces résultats ont été retrouvés avec une carence pendant une seule génération (Moranis *et al*., 2012). Ces études soulignent l'importance de l'apport en AGPI ω3 alimentaire durant la période périnatale dans l'incorporation du DHA cérébral et dans leur impact sur les performances cognitives. Enfin, les études menées chez l'Homme suggèrent que les AGPI ω3 sont susceptibles d'améliorer les performances cognitives alors que leur diminution est associée à des troubles mnésiques. Par exemple, la supplémentation en AGPI ω3 diminue le temps de réaction des sujets sains dans des tâches impliquant des processus attentionnels alors que la diminution des taux de DHA sérique ou l'augmentation de l'apport alimentaire en AGPI ω6 au détriment des AGPI ω3 est associée à des troubles cognitifs (Connor *et al*., 1990 ; Suzuki *et al*., 1998 ; Kyle *et al*., 1999 ; Gamoh *et al*., 2001 ; Ikemoto *et al*., 2001; Catalan *et al*., 2002). Chez l'Homme quelques travaux mettent en évidence un rôle du DHA dans l'amélioration de la mémoire de sujets adultes sains (Stonehouse *et al*., 2013).

3.3 AGPI et vieillissement cérébral

La consommation d'aliments riches en AGPI ω3 diminue avec l'âge et est généralement en dessous des recommandations. Au cours du vieillissement, le taux et le remplacement des AGPI cérébraux diminue, en particulier dans l'hippocampe, le cortex, le striatum et l'hypothalamus (Yehuda *et al*., 2002). La teneur cérébrale en DHA et AA diminue chez les rats sénescents présentant des altérations cognitives et de la PLT dans l'hippocampe (Favreliere *et al*., 2003 ; McGahon *et al*., 1999 ; Ulmann *et al*., 2001). Chez les souris transgéniques SAMP8 dont le vieillissement est accéléré, le DHA diminue avec l'âge tandis que la peroxydation lipidique augmente (Petursdottir *et al*., 2007). De plus, la conversion des précurseurs LA et ALA en leurs dérivés à longue chaîne devient encore moins efficace. En effet, l'activité des désaturases responsables de la conversion des précurseurs LA et ALA en leurs dérivés à longue chaîne respectifs, et notamment l'activité de la Δ6 désaturase, diminue avec l'âge dans le foie et le cerveau (Kumar *et al*., 1999 ; Bourre et Piciotti , 1992). Les voies de synthèse des phospholipides sont elles aussi altérées avec l'âge, freinant ainsi l'incorporation des AGPI LC au sein des membranes (Ilincheta de Boschero *et al*., 2000). La combinaison et l'interaction de ces différentes altérations associées au vieillissement contribuent à réduire la teneur en DHA dans le cerveau des personnes âgées, c'est-à-dire à diminuer l'index de fluidité membranaire. Ceci accentue davantage l'importance de l'apport alimentaire en DHA.

Plusieurs travaux suggèrent que la baisse des taux cérébraux en DHA associée au vieillissement entraîne des troubles de la cognition. Au sein d'une cohorte de personnes âgées, la teneur membranaire en AGPI ω3 dans les érythrocytes ainsi que la consommation d'AGPI ω3 sont

inversement corrélées au déclin cognitif associé à l'âge (Heude *et al*., 2003 ; Tan *et al*., 2012). La consommation de compléments alimentaires d'huile de poisson associée à un taux élevé d'AGPI ω3 dans les érythrocytes sont liés à de meilleures performances cognitives chez les sujets âgés (Whalley *et al*., 2004 ; Yurko-Mauro *et al*., 2010).

Pourtant, un certain nombre d'études rapportent une absence d'effet des supplémentations en AGPI ω3 sur la cognition de sujets âgés (Sinn *et al*., 2012 ; Danglour *et al*., 2010). Ces différences pourraient être liée à la présence d'allèle du gène ApoE4 (apolipoprotéine E4), un transporteur de lipides qui est un facteur de risque de la maladie d'Alzheimer ou aux dose et durée de supplémentation en AGPI ω3 (Plourde *et al*., 2009 ; Cunnane *et al*., 2013).

De plus en plus d'études épidémiologiques démontrent un lien entre la consommation d'AGPI ω3 et la diminution du risque de démence. C'est le cas de la Rotterdam Study qui rapporte que l'incidence de la démence, en particulier celle de type Alzheimer, est réduite chez les sujets consommant du poisson régulièrement (Kalmijn *et al*., 1997). Une relation similaire entre une consommation de poisson élevée et une réduction du déclin cognitif est retrouvée au sein d'un groupe de personnes âgées issues de la cohorte Zutphen Elderly Study (Kalmijn *et al*., 1997) ainsi que dans l'étude PAQUID (Larrieu *et al*., 2004 ; Barberger-Gateau *et al*., 2002). Les données obtenues lors du Chicago Health and Aging Project confirment cette association puisque là encore, la consommation de poisson est associée à un ralentissement du déclin cognitif et protège du développement de démence de type Alzheimer (Morris *et al*., 2003). Enfin, les résultats de la cohorte des Trois Cités montrent que la consommation hebdomadaire de poisson réduit le risque de développement de la maladie d'Alzheimer (Barberger-Gateau *et al*., 2007).

L'importance des teneurs en AGPI ω3 dans le développement de pathologies neurodégénératives associées à l'âge est confirmée par les études épidémiologiques réalisées chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer présentant une diminution des taux de DHA plasmatiques (Conquer *et al*., 2000 ; Tully *et al*., 2003) et membranaires cérébraux (Soderberg *et al*., 1991 ; Prasad *et al*., 1998). Ces résultats restent cependant controversés puisque que d'autres études rapportent une augmentation (Pamplona *et al*., 2005) ou pas de variation (Skinner *et al*., 1993) des taux de DHA cérébraux. Néanmoins, de nombreuses études réalisées chez l'animal proposent un effet neuroprotecteur du DHA ou de ses métabolites *via* la réduction de la toxicité du peptide β amyloïde (A β), impliqué dans la formation des plaques séniles retrouvées chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer (Mukherjee et Bagchi, 2004). Ainsi, la pré-administration de DHA chez des rats infusés avec le peptide A β, protège de l'apoptose neuronale, restaure les taux de DHA cérébraux et atténue les troubles de l'apprentissage développés par les animaux ne recevant pas de DHA (Hashimoto *et al*., 2002). De plus, la supplémentation alimentaire en EPA durant 1 mois atténue l'altération de la PLT induite par l'injection i.c.v. de peptide β-amyloïde chez le rat âgé (Minogue, 2007). Au contraire, la déplétion en DHA est à l'origine d'un déficit en phosphatidylinositol 3-kinase, retrouvé chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer, et d'une aggravation des déficits comportementaux dans le modèle de souris Alzheimer (Tg2576) (Lim *et al*., 2005). L'utilisation du modèle de souris Tg2576 a permis de démontrer que l'apport alimentaire en DHA cible directement la production du peptide A β résultant en une diminution de la formation de plaques amyloïdes. Ainsi, les souris Tg2576 âgées soumises à un apport alimentaire enrichi en DHA pendant 4 mois présentent une diminution de 70% de la production du peptide A β en comparaison des souris contrôles. En accord avec ce résultat, l'analyse immunohistochimique du cerveau de ces souris révèle une diminution du nombre de plaques amyloïdes de 40-50%, particulièrement au niveau de l'hippocampe et du cortex pariétal (Lim *et al*., 2005).

Le vieillissement cérébral s'accompagne d'une baisse de la teneur en AGPI ω3 ainsi que d'une production chronique à bas bruit de cytokines inflammatoires, qui sont connues pour altérer la cognition (Labrousse *et al*., 2012 ; Laye, 2013 ; Laye, 2010). Les AGPI n-3 sont de puissants anti-inflammatoires (Figure 4).

IL-1β: interleukine 1 beta, IL-6: interleukine 6, TNFα: tumor necrosis factor alpha, IL-10 interleukine 10, NFKB: nuclear factor kappa B, ERK1/2: extracellular signal-regulated kinase 1/2, LPS: lipopolysaccharide, EPA: acide éicosapentaénoique, DHA: acide docosahéxaénoique, ND: non-déterminé, ↓ diminution de l'expression, ↑ augmentation de l'expression, – pas de changement d'expression

Etudes épidémiologiques

	Apport en AGPI ω3	Pathologies inflammatoires	Effets bénéfiques	Absence d'effet
	AGPI ω3 LC	Asthme Psoriasis Sclérose en plaque	Dyerberg and Bang., 1979; Kromann and Green, 1980	pour revues: Simopoulos, 2002; Yaqoob, 2003
	Supplémentation en huile de poisson EPA DHA	Arthrite rhumatoïde	James and Cleland., 1997; Kremer, 2000	
		Maladie inflammatoire chronique intestinale	Belluzzi et al., 1996; Nieto et al., 2002; Teitelbaum and Allan Walker, 2001	
		Sclérose en plaque	Stewart and Bowling, 2005; Weinstock-Guttman et al., 2005	

Expérimentations

Chez l'Homme	Apport en AGPI ω3	Stimulus immun	Cytokines inflammatoires				Voies de signalisations	
			IL-1β	IL-6	TNFα	IL-10	NFKB	ERK 1/2
Ex vivo								
leucocytes	Compléments alimentaires en huile de poisson EPA DHA AGPI ω3	LPS	↓	↓	↓	↑	ND	ND
érythrocytes			ou —	ou —	ou —	ou —	ND	ND
monocytes								
In vitro								
THP1	EPA et DHA	LPS	↓	↓	↓	ND	↓	ND
Cellules endothéliales	EPA et DHA	LPS ou TNFα	ND	↓	ND	ND	ND	ND
Chez l'animal								
In vivo								
Rat et souris Dosage plasmatique	Huile de poisson	LPS	↓	↓	↓	↑	ND	ND
Ex vivo								
Monocytes et macrophages activés Rat et souris	Régime enrichi en huile de poisson	LPS	↓	↓	↓	ND	ND	ND
Monocytes et macrophages quiescents	AGPI ω3	LPS	↑	ND	↑	ND	ND	ND
In vitro								
Macrophages de souris	EPA AGPI ω3 LC	LPS	ND	ND	↓	ND	↓	↓

Figure 4 : Effets des AGPI sur l'inflammation

L'élévation d'IL-6 plasmatique induits par l'injection d'IL-1β chez le rat sont atténués par un régime enrichi en huile de poisson (Miguelez *et al*., 2006). Cependant, d'autres études rapportent une augmentation du TNF α plasmatique en réponse au LPS i.p. chez des souris consommant des huiles riches en AGPI ω3 (Chavali *et al*., 1998).

Chez l'Homme, la supplémentation avec des gélules d'huile de poisson durant 3 à 4 semaines atténue la réponse fébrile mais n'affecte pas les concentrations plasmatiques de cytokines chez des volontaires sains recevant une injection intraveineuse de LPS (Michaeli *et al*., 2007), tandis que l'administration d'huile de poisson par voie intraveineuse 24 et 48 heures avant l'injection de LPS atténue la production de TNF α plasmatique et augmente la fièvre (Pluess *et al*., 2007). De plus, un régime enrichi en EPA atténue les altérations de la mémoire spatiale induites par l'injection centrale d'IL-1β chez le rat (Song et Horrobin, 2004). L'effet inhibiteur du LPS sur la PLT hippocampique disparaît chez les rats recevant

un régime enrichi en EPA ou lorsque les tranches d'hippocampe sont traitées *in vitro* avec de l'EPA, auquel cas cet effet est associé à une diminution de la production d'IL-1β dans l'hippocampe (Lonergan *et al*., 2004). L'effet protecteur de l'EPA sur l'altération de la PLT induite par l'A β est associé à une inhibition de l'expression d'IL-1β dans l'hippocampe (Minogue *et al*., 2007).

L'ensemble de ces données suggère que les AGPI ω3 issus de l'alimentation limitent les effets centraux des cytokines inflammatoires en situation de stimulation de l'immunité innée. Certains travaux se sont intéressés à l'impact des AGPI issus de l'alimentation sur l'élévation des cytokines inflammatoires associée à l'âge et leurs conséquences fonctionnelles.

Meydani et collaborateurs ont montré que la supplémentation en AGPI ω3, chez la femme âgée, atténue les taux de cytokines (IL-1β, IL-6 et TNF α) produites par les leucocytes sanguins stimulés *in vitro* (Meydani *et al*., 1991). De plus, la production de prostaglandines par les monocytes a été inversement corrélée avec le taux d'EPA dans les leucocytes issus de sujets âgés ayant consommé des compléments alimentaires contenant différentes doses d'EPA (Rees *et al*., 2006). Une étude menée chez des personnes âgées a montré que les sujets dépressifs ayant un ratio plasmatique ω6/ω3 élevé présentent des taux de TNF α et d'IL-6 plus élevés, amenant les auteurs à conclure qu'une alimentation avec un ratio ω6/ω3 élevé pourrait constituer un facteur de risque de troubles de la cognition (Kiecolt-Glaser *et al*., 2007).

Les sujets âgés supplémentés en EPA/DHA présentent une amélioration des processus inflammatoires et de la longueur des télomères, un marqueur de sénescence cellulaire (Kiecolt-Glaser *et al*., 2013). L'ensemble de ces résultats suggère que les AGPI ω3 issus de l'alimentation peuvent moduler la production des cytokines cérébrales dans la mesure où celles-ci sont le reflet des cytokines produites à la périphérie. Les seuls travaux permettant de mesurer directement l'impact des AGPI ω3 sur la production cérébrale de cytokines inflammatoires ont été réalisés chez les rongeurs. Il a été montré que l'altération de la PLT s'accompagne d'une augmentation de la concentration d'IL-1β et de l'activation microgliale dans l'hippocampe du rat âgé, et que l'ensemble de ces altérations est atténué par un apport en EPA (Lynch *et al*., 2007). Enfin, une supplémentation avec un régime enrichi en EPA/DHA, mais pas ALA restaure les déficits de mémoire et l'expression de facteurs inflammatoires dans le cerveau de souris âgées (Labrousse *et al*., 2012 ; Moranis *et al*., 2012) (Figure 5).

Ces données suggèrent que les AGPI ω3 issus de l'alimentation ont un impact sur le statut inflammatoire des sujets âgés et pourraient ainsi moduler les troubles de la cognition associés.

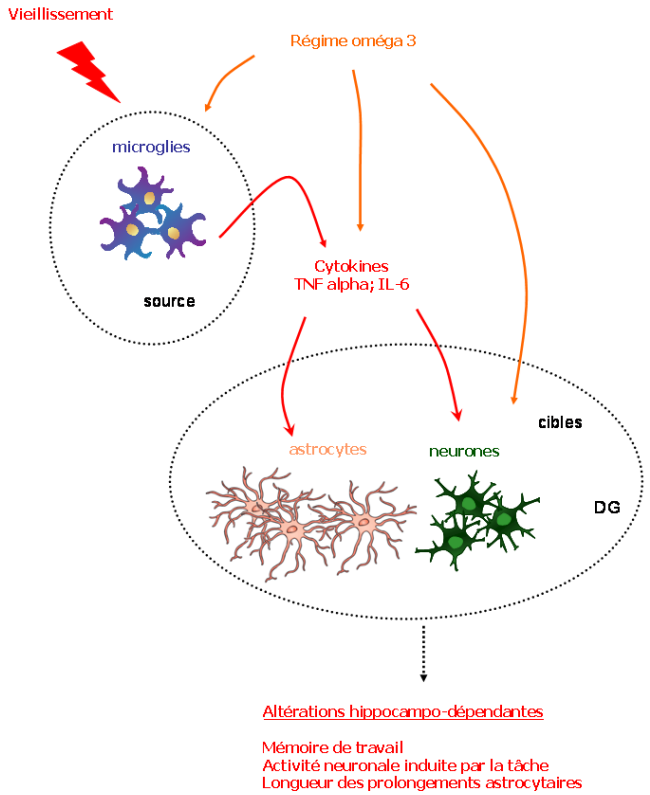

Figure 5 : Effets des AGPI sur la neuroinflammation et la mémoire de souris âgés

AGPI ω3 LC: acide gras poly insaturés oméga 3 à longue chaine, CD11b: cluster de différenciation 11b: IL-1β: interleukine 1 beta, IL-6: interleukine 6, TNFα: tumor necrosis factor alpha, HPC: hippocampe, DG: gyrus denté, ↑ augmentation, ↓ diminution, ⊖ limite

Conclusion

Acides gras à longues chaines de la série ω3 et Vitamine A, nutriments lipidiques et liposolubles, ont en commun d'être aujourd'hui reconnus comme exerçant un rôle fondamental dans les processus neurobiologiques qui sous entendent les performances de mémoire et d'apprentissage. Il apparaît que le maintien de leur fonctionnalité cérébrale est, de manière comparable à nombre d'hormones, conditionné par des étapes d'activation métabolique cruciales pour garantir une bonne biodisponibilité de leurs métabolites actifs dans le cerveau. On sait aujourd'hui que le vieillissement s'accompagne d'un affaiblissement graduel et inexorable de ces métabolismes, diminution qui contribue à l'étiologie du déclin cognitif normal et pathologique. Dans une démarche de prévention nutritionnelle visant au maintien d'un état cognitif satisfaisant chez le sujet âgé, il nous semble aujourd'hui capital d'accroitre l'effort de recherche en faveur d'une meilleure définition des apports conseillés pour ces nutriments pour la population des séniors.

Références bibliographiques

Afssa, Apports nutritionnels conseillés pour la population française, 2000. T. Doc, Editor, Paris.

Alexopoulos G.S., 2005. Depression in the elderly. Lancet 365, 9475, 1961-1970.

Arsenault D., *et al.*, 2012. Dietary intake of unsaturated fatty acids modulates physiological properties of entorhinal cortex neurons in mice. J Neurochem 122, 2, 427-443.

Azais-Braesco V., *et al.*, 1995. Vitamin A status in the institutionalized elderly. Critical analysis of four evaluation criteria: dietary vitamin A intake, serum retinol, relative dose-response test (RDR) and impression cytology with transfer (ICT). Int J Vitam Nutr Res 65, 3, 151-161.

Barberger-Gateau P., *et al*., 2002. Fish, meat, and risk of dementia: cohort study. Bmj 325, 7370, 932-933.

Barberger-Gateau P., *et al*., 2007. Dietary patterns and risk of dementia: The Three-City cohort study. Neurology 69, 20, 1921-1930.

Beydoun M.A., *et al*., 2007. Plasma n-3 fatty acids and the risk of cognitive decline in older adults: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. Am J Clin Nutr 85, 4, 1103-1111.

Blomhoff R., Blomhoff H.K., 2006. Overview of retinoid metabolism and function. J Neurobiol 66, 7, 606-630.

Bonnet E., *et al*., 2008. Retinoic acid restores adult hippocampal neurogenesis and reverses spatial memory deficit in vitamin A deprived rats. PLoS ONE 3, 10, p. e3487.

Bourre J.M., 2005. Dietary omega-3 Fatty acids and psychiatry: mood, behaviour, stress, depression, dementia and aging. J Nutr Health Aging 9, 1, 31-38.

Bourre J.M., Piciotti M., 1992. Delta-6 desaturation of alpha-linolenic acid in brain and liver during development and aging in the mouse. Neurosci Lett 141, 1, 65-68.

Brain Uptake and Utilization of Fatty Acids: Applications to Peroxisomal Biogenesis Disorders. Proceedings and abstracts of an international workshop. Bethesda, Maryland, USA. March 2-4, 2000. Journal of molecular neuroscience : MN, 2001. 16, 2-3, 87-342.

Calder P.C., 2006. n-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. Am J Clin Nutr 83, 6 Suppl, 1505S-1519S.

Carratu M.R., *et al*., 2012. Are retinoids a promise for Alzheimer's disease management? Curr Med Chem 19, 36, 6119-6125.

Chambon P., 1996. A decade of molecular biology of retinoic acid receptors. Faseb J 10, 9, 940-954.

Chalon S., *et al*., 1998. Dietary fish oil affects monoaminergic neurotransmission and behavior in rats. J Nutr 128, 12, 2512-2519.

Chavali S.R., *et al*., 1998. Increased production of TNF-alpha and decreased levels of dienoic eicosanoids, IL-6 and IL-10 in mice fed menhaden oil and juniper oil diets in response to an intraperitoneal lethal dose of LPS. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 59, 2, 89-93.

Chavali S.R.,Zhong W.W., Forse R.A., 1998. Dietary alpha-linolenic acid increases TNF-alpha, and decreases IL-6, IL-10 in response to LPS: effects of sesamin on the delta-5 desaturation of omega6 and omega3 fatty acids in mice. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids,58, 3, 185-191.

Chen N, Napoli J.L., 2008. All-trans-retinoic acid stimulates translation and induces spine formation in hippocampal neurons through a membrane-associated RARalpha. Faseb J 22, 1, 236-245.

Chiang M.Y., *et al*., 1998. An essential role for retinoid receptors RARbeta and RXRgamma in long-term potentiation and depression. Neuron 21, 6, 1353-1361.

Corcoran J.P., So P.L., Maden M., 2004. Disruption of the retinoid signalling pathway causes a deposition of amyloid beta in the adult rat brain. Eur J Neurosci 20, 4, 896-902.

Cramer P.E., *et al*., 2012. ApoE-directed therapeutics rapidly clear beta-amyloid and reverse deficits in AD mouse models. Science 335, 6075, 1503-1506.

Crupi R., Marino A., Cuzzocrea S., 2013. n-3 fatty acids: role in neurogenesis and neuroplasticity. Curr Med Chem 20, 24, 2953-2963.

Cunnane S.C., *et al*., 2013. Docosahexaenoic acid homeostasis, brain aging and Alzheimer's disease: Can we reconcile the evidence? Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 88, 1, 61-70.

Dangour A.D., *et al*., 2010. Effect of 2-y n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation on cognitive function in older people: a randomized, double-blind, controlled trial. Am J Clin Nutr 91, 6, 1725-1732.

de Urquiza A.M., *et al*., 2000. Docosahexaenoic acid, a ligand for the retinoid X receptor in mouse brain. Science 290, 5499, 2140-2144.

Drachman D.A., 1994. If we live long enough, will we all be demented? Neurology 44, 9, 1563-1565.

Enderlin V., *et al*., 1997. Aging decreases the abundance of retinoic acid (RAR) and triiodothyronine (TR) nuclear receptor mRNA in rat brain: effect of the administration of retinoids. FEBS Lett 412, 3, 629-632.

Etchamendy N., *et al*., 2001. Alleviation of a selective age-related relational memory deficit in mice by pharmacologically induced normalization of brain retinoid signaling. J Neurosci 21, 16, 6423-6429.

Etchamendy N., *et al*., 2003. Vitamin A deficiency and relational memory deficit in adult mice: relationships with changes in brain retinoid signalling. Behav Brain Res 145, 1-2, 37-49.

Favreliere S., *et al*., 2003. DHA-enriched phospholipid diets modulate age-related alterations in rat hippocampus. Neurobiol Aging 24, 2, 233-243.

Feart C., *et al*., 2005. Aging affects the retinoic acid and the triiodothyronine nuclear receptor mRNA expression in human peripheral blood mononuclear cells. Eur J Endocrinol152, 3, 449-458.

Feart C., *et al*., 2005. Decreased expression of retinoid nuclear receptor (RAR alpha and RAR gamma) mRNA determined by real-time quantitative RT-PCR in peripheral blood mononuclear cells of hypothyroid patients. J Mol Endocrinol 34, 3, 849-858.

Feart C., *et al*., 2005. Differential effect of retinoic acid and triiodothyronine on the age-related hypo-expression of neurogranin in rat. Neurobiol Aging 26, 5, 729-738.

Floyd R.A., Hensley K, 2002. Oxidative stress in brain aging. Implications for therapeutics of neurodegenerative diseases. Neurobiol Aging 23, 5, 795-807.

Fontani G., *et al*., 2005. Cognitive and physiological effects of Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation in healthy subjects. Eur J Clin Invest 35, 11, 691-699.

Fragoso Y.D., *et al*., 2012. High expression of retinoic acid receptors and synthetic enzymes in the human hippocampus. Brain Struct Funct 217, 2, 473-483.

Frances H., *et al*., 1996. Influence of a dietary alpha-linolenic acid deficiency on learning in the Morris water maze and on the effects of morphine. Eur J Pharmacol 298, 3, 217-225.

Fujita S., *et al*., 2001. Docosahexaenoic acid improves long-term potentiation attenuated by phospholipase A(2) inhibitor in rat hippocampal slices. Br J Pharmacol 132, 7, 1417-1422.

Fukasawa H., *et al*., 2012. Tamibarotene: a candidate retinoid drug for Alzheimer's disease. Biol Pharm Bull, 35, 8, 1206-1212.

Geleijnse J.M., Giltay E.J., Kromhout D., 2012. Effects of n-3 fatty acids on cognitive decline: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in stable myocardial infarction patients. Alzheimers Dement 8, 4, 278-287.

Ghenimi, N., *et al*., 2009. Vitamin A deficiency in rats induces anatomic and metabolic changes comparable with those of neurodegenerative disorders. J Nutr 139, 4, 696-702.

Goodman A.B., Pardee A.B., 2003. Evidence for defective retinoid transport and function in late onset Alzheimer's disease. Proc Natl Acad Sci U S A, 100, 5, 2901-2905.

Gomez-Pinilla F., 2008. Brain foods: the effects of nutrients on brain function. Nat Rev Neurosci 9, 7, 568-578.

Harrison E.H., 2012. Mechanisms involved in the intestinal absorption of dietary vitamin A and provitamin A carotenoids. Biochim Biophys Acta 1821, 1, 70-77.

Hashimoto M., *et al*., 2002. Docosahexaenoic acid provides protection from impairment of learning ability in Alzheimer's disease model rats. J Neurochem 81, 5, 1084-1091.

Heude B., Ducimetiere P., Berr C., 2003. Cognitive decline and fatty acid composition of erythrocyte membranes--The EVA Study. Am J Clin Nutr, 77, 4, 803-808.

Holman R.T., 1998. The slow discovery of the importance of omega 3 essential fatty acids in human health. J Nutr 128, 2 Suppl, 427S-433S.

Igarashi M., *et al*., 2007. Upregulated liver conversion of alpha-linolenic acid to docosahexaenoic acid in rats on a 15 week n-3 PUFA-deficient diet. J Lipid Res 48, 1, 152-164.

Igarashi M., *et al*., 2007. Dietary n-3 PUFA deprivation for 15 weeks upregulates elongase and desaturase expression in rat liver but not brain. J Lipid Res 48, 11, 2463-2470.

Ilincheta de Boschero M.G., *et al*., 2000. Alternative pathways for phospholipid synthesis in different brain areas during aging. Exp Gerontol 35, 5, 653-668.

James M.J., Gibson R.A., Cleland L.G., 2000. Dietary polyunsaturated fatty acids and inflammatory mediator production. Am J Clin Nutr 71, 1 Suppl, 343S-348S.

Kalmijn S., *et al*., 1997. Dietary fat intake and the risk of incident dementia in the Rotterdam Study. Ann Neurol 42, 5, 776-782.

Kalmijn S., *et al*., 1997. Polyunsaturated fatty acids, antioxidants, and cognitive function in very old men. Am J Epidemiol 145, 1, 33-41.

Kavanagh T., Lonergan P.E., Lynch M.A., 2004. Eicosapentaenoic acid and gamma-linolenic acid increase hippocampal concentrations of IL-4 and IL-10 and abrogate lipopolysaccharide-induced inhibition of long-term potentiation. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 70, 4, 391-397.

Kiecolt-Glaser J.K., *et al*., 2007. Depressive symptoms, omega-6:omega-3 fatty acids, and inflammation in older adults. Psychosom Med 69, 3, 217-224.

Kiecolt-Glaser, J.K., *et al*., 2013. Omega-3 fatty acids, oxidative stress, and leukocyte telomere length: A randomized controlled trial. Brain Behav Immun 28, 16-24.

Kliewer S.A., *et al*., 1997. Fatty acids and eicosanoids regulate gene expression through direct interactions with peroxisome proliferator-activated receptors alpha and gamma. Proc Natl Acad Sci USA 94, 9, 4318-4323

Krezel W., *et al*., 1998. Impaired locomotion and dopamine signaling in retinoid receptor mutant mice. Science 279, 5352, 863-867.

Kumar V.B., *et al*., 1999. Changes in membrane fatty acids and delta-9 desaturase in senescence accelerated (SAMP8) mouse hippocampus with aging. Life Sci 65, 16, 1657-1662.

Labrousse V.F., *et al*., 2012. Short-term long chain omega3 diet protects from neuroinflammatory processes and memory impairment in aged mice. PLoS One 7, 5, e36861.

Lafourcade, M., *et al*., 2011. Nutritional omega-3 deficiency abolishes endocannabinoid-mediated neuronal functions. Nat Neurosci 14, 3, 345-350.

Larrieu S., *et al*., 2004. Nutritional factors and risk of incident dementia in the PAQUID longitudinal cohort. J Nutr Health Aging 8, 3, 150-154.

Lauritzen L., *et al*., 2001. The essentiality of long chain n-3 fatty acids in relation to development and function of the brain and retina. Prog Lipid Res 40, 1-2, 1-94.

Laye S., 2013. What do you eat? Dietary omega 3 can help to slow the aging process. Brain Behav Immun 28, 14-15.

Laye S., 2010. Polyunsaturated fatty acids, neuroinflammation and well being. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 82, 4-6, 295-303.

Lengqvist J., *et al*., 2004. Polyunsaturated fatty acids including docosahexaenoic and arachidonic acid bind to the retinoid X receptor alpha ligand-binding domain. Mol Cell Proteomics 3, 7, 692-703

Lerner A.J., *et al*., 2012. Retinoids for treatment of Alzheimer's disease. Biofactors 38, 2, 84-89.

Lim G.P., *et al*., 2005. A diet enriched with the omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid reduces amyloid burden in an aged Alzheimer mouse model. J Neurosci 25, 12, 3032-3040.

Lim S.Y., *et al*., 2005. N-3 fatty acid deficiency induced by a modified artificial rearing method leads to poorer performance in spatial learning tasks. Pediatr Res 58, 4, 741-748.

Lim S.Y., Hoshiba J., Salem N. Jr., 2005. An extraordinary degree of structural specificity is required in neural phospholipids for optimal brain function: n-6 docosapentaenoic acid substitution for docosahexaenoic acid leads to a loss in spatial task performance. J Neurochem 95, 3, 848-857.

Lonergan P.E., *et al*., 2004. Neuroprotective actions of eicosapentaenoic acid on lipopolysaccharide-induced dysfunction in rat hippocampus. J Neurochem 91, 1, 20-29.

Lopes da Silva S., *et al*., 2013. Plasma nutrient status of patients with Alzheimer's disease: Systematic review and meta-analysis. Alzheimers Dement. doi: 10.1016/j.jalz.2013.05.1771

Luchsinger J.A., *et al*., 2004. Hyperinsulinemia and risk of Alzheimer disease. Neurology 63, 7, 1187-1192.

Luchtman D.W., Song C., 2013. Cognitive enhancement by omega-3 fatty acids from child-hood to old age: findings from animal and clinical studies. Neuropharmacology 64, 550-565.

Lynch A.M., *et al*., 2007. Eicosapentaenoic acid confers neuroprotection in the amyloid-beta challenged aged hippocampus. Neurobiol Aging 28, 6, 845-855.

McGahon B.M., *et al*., 1999. Age-related changes in synaptic function: analysis of the effect of dietary supplementation with omega-3 fatty acids. Neuroscience 94, 1, 305-314.

Mingaud F., *et al*., 2008. Retinoid hyposignaling contributes to aging-related decline in hippocampal function in short-term/working memory organization and long-term declarative memory encoding in mice. J Neurosci 28, 1, 279-291.

Meydani, S.N., *et al*., 1991. Oral (n-3) fatty acid supplementation suppresses cytokine production and lymphocyte proliferation: comparison between young and older women. J Nutr 121, 4, 547-555.

Michaeli B., *et al*., 2007. Effects of fish oil on the neuro-endocrine responses to an endotoxin challenge in healthy volunteers. Clin Nutr 26, 1, 70-77.

Miguelez M., *et al*., 2006. Effects of acute or chronic omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acid treatment on behavioral, neuroendocrine and cytokine changes elicited by exogenous interleukin-1beta challenge. J Neuroimmunol 181, 1-2, 19-28

Minogue A.M., *et al*., 2007. Modulation of amyloid-beta-induced and age-associated changes in rat hippocampus by eicosapentaenoic acid. J Neurochem 103, 3, 914-926.

Mobraten K., *et al*., 2013. Omega-3 and omega-6 PUFAs induce the same GPR120-mediated signalling events, but with different kinetics and intensity in Caco-2 cells. Lipids Health Dis 12, 101.

Moranis A., *et al*., 2012. Long term adequate n-3 polyunsaturated fatty acid diet protects from depressive-like behavior but not from working memory disruption and brain cytokine expression in aged mice. Brain Behav Immun 26, 5, 721-731.

Moriguchi T., *et al*., 2004. Effects of an n-3-deficient diet on brain, retina, and liver fatty acyl composition in artificially reared rats. J Lipid Res 45, 8, 1437-1445

Moriguchi T., Greiner R.S., Salem N. Jr., 2000. Behavioral deficits associated with dietary induction of decreased brain docosahexaenoic acid concentration. J Neurochem 75, 6, 2563-2573.

Moriguchi T., Salem N. Jr., 2003. Recovery of brain docosahexaenoate leads to recovery of spatial task performance. J Neurochem 87, 2, 297-309.

Morris M.C., *et al*., 2003. Dietary fats and the risk of incident Alzheimer disease. Arch Neurol 60, 2, 194-200.

Morris M.C., *et al*., 2003. Consumption of fish and n-3 fatty acids and risk of incident Alzheimer disease. Arch Neurol 60, 7, 940-946.

Morris M.C., *et al*., 2005. Fish consumption and cognitive decline with age in a large community study. Arch Neurol 62, 12, 1849-1853.

Mukherjee A., Bagchi B., 2004. Contact pair dynamics during folding of two small proteins: chicken villin head piece and the Alzheimer protein beta-amyloid. J Chem Phys 120, 3, 1602-1612.

Nomoto M., *et al*., 2012. Dysfunction of the RAR/RXR signaling pathway in the forebrain impairs hippocampal memory and synaptic plasticity. Mol Brain 5, 8.

Okaniwa Y., *et al*., 1996. A high linoleate and a high alpha-linolenate diet induced changes in learning behavior of rats. Effects of a shift in diets and reversal of training stimuli. Biol Pharm Bull 19, 4, 536-540.

Ono K., Yamada M., 2012. Vitamin A and Alzheimer's disease. Geriatr Gerontol Int 12, 2, 180-188.

Pallet V., *et al*., 1997. Aging decreases retinoic acid and triiodothyronine nuclear expression in rat liver: exogenous retinol and retinoic acid differentially modulate this decreased expression. Mech Ageing Dev 99, 2, 123-136.

Petersen R.C., 2004. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. J Intern Med 256, 3, 183-194.

Petursdottir A.L., *et al*., 2007. Lipid peroxidation in brain during aging in the senescence-accelerated mouse (SAM). Neurobiol Aging 28, 8, 1170-1178.

Plourde M., *et al*., 2009. Plasma n-3 fatty acid response to an n-3 fatty acid supplement is modulated by apoE epsilon4 but not by the common PPAR-alpha L162V polymorphism in men. Br J Nutr 102, 8, 1121-1124.

Pluess T.T., *et al*., 2007. Intravenous fish oil blunts the physiological response to endotoxin in healthy subjects. Intensive Care Med 33, 5, 789-797.

Prasad M.R., *et al*., 1998. Regional membrane phospholipid alterations in Alzheimer's disease. Neurochem Res 23, 1, 81-88.

Ramaroson H., *et al*., 2003. Prevalence of dementia and Alzheimer's disease among subjects aged 75 years or over: updated results of the PAQUID cohort. Rev Neurol (Paris) 159, 4, 405-411.

Rao J.S., *et al*., 2007. Dietary n-3 PUFA deprivation alters expression of enzymes of the arachidonic and docosahexaenoic acid cascades in rat frontal cortex. Mol Psychiatry 12, 2, 151-157.

Raper N.R., Cronin F.J., Exler J., 1992. Omega-3 fatty acid content of the US food supply.J Am Coll Nutr 11, 3, 304-308.

Rees D., *et al*., 2006. Dose-related effects of eicosapentaenoic acid on innate immune function in healthy humans: a comparison of young and older men. Am J Clin Nutr 83, 2, 331-342.

Sastry P.S., 1985. Lipids of nervous tissue: composition and metabolism. Prog Lipid Res 24, 2, 69-176.

Shearer K.D., *et al*., 2012. A vitamin for the brain. Trends Neurosci 35, 12, 733-741

Simopoulos A.P., 2002. The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids. Biomed Pharmacother 56, 8, 365-379.

Solfrizzi V., *et al*., 2006. Dietary intake of unsaturated fatty acids and age-related cognitive decline: a 8.5-year follow-up of the Italian Longitudinal Study on Aging. Neurobiol Aging 27, 11, 1694-1704.

Sinn N., *et al*., 2012. Effects of n-3 fatty acids, EPA v. DHA, on depressive symptoms, quality of life, memory and executive function in older adults with mild cognitive impairment: a 6-month randomised controlled trial. Br J Nutr 107, 11, 1682-1693.

Soderberg M., *et al*., 1991. Fatty acid composition of brain phospholipids in aging and in Alzheimer's disease. Lipids 26, 6, 421-425.

Song C., Horrobin D., 2004. Omega-3 fatty acid ethyl-eicosapentaenoate, but not soybean oil, attenuates memory impairment induced by central IL-1beta administration. J Lipid Res 45, 6, 1112-1121.

Stabler S.P., 2003. Vitamins, homocysteine, and cognition. Am J Clin Nutr 78, 3, 359-360.

Stonehouse W., *et al*., 2013. DHA supplementation improved both memory and reaction time in healthy young adults: a randomized controlled trial. Am J Clin Nutr 97, 5, 1134-1143.

Spector A.A., 1999. Essentiality of fatty acids. Lipids 34 Suppl, S1-3.

Tan Z.S., *et al*., 2012. Red blood cell omega-3 fatty acid levels and markers of accelerated brain aging. Neurology 78, 9, 658-664

Touyarot K., *et al*., 2013. A mid-life vitamin A supplementation prevents age-related spatial memory deficits and hippocampal neurogenesis alterations through CRABP-I. PLoS One 8, 8, e72101.

Ulmann L., *et al*., 2001. Brain and hippocampus fatty acid composition in phospholipid classes of aged-relative cognitive deficit rats. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 64, 3, 189-195.

van der Loo B., *et al*., 2004. Age-related changes of vitamin A status. J Cardiovasc Pharmacol 43, 1, 26-30

van Neerven S., Kampmann E., Mey J., 2008. RAR/RXR and PPAR/RXR signaling in neurological and psychiatric diseases. Prog Neurobiol 85, 4, 433-451.

Wainwright P.E., *et al*., 1994. Brain and behavioral effects of dietary n-3 deficiency in mice: a three generational study. Dev Psychobiol 27, 7, 467-487.

Wainwright P.E., *et al*., 1999. Water maze performance is unaffected in artificially reared rats fed diets supplemented with arachidonic acid and docosahexaenoic acid. J Nutr 129, 5, 1079-1089.

Walker L.C., *et al*., 2005. Emerging prospects for the disease-modifying treatment of Alzheimer's disease. Biochem Pharmacol 69, 7, 1001-1008.

Ward G., *et al*., 1996. Artificial rearing of infant rats on milk formula deficient in n-3 essential fatty acids: a rapid method for the production of experimental n-3 deficiency. Lipids 31, 1, 71-77.

Whalley L.J., Dick F.D., McNeill G., 2006. A life-course approach to the aetiology of late-onset dementias. Lancet Neurol 5, 1, 87-96.

Whalley L.J., *et al*., 2004. Cognitive aging, childhood intelligence, and the use of food supplements: possible involvement of n-3 fatty acids. Am J Clin Nutr 80, 6, 1650-1657.

Williams J.H., *et al*., 1989. Arachidonic acid induces a long-term activity-dependent enhancement of synaptic transmission in the hippocampus. Nature 341, 6244, 739-742.

Wu A., Ying Z., Gomez-Pinilla F., 2007. Omega-3 fatty acids supplementation restores mechanisms that maintain brain homeostasis in traumatic brain injury. J Neurotrauma 24, 10, 1587-1595.

Yamashima T., 2008. A putative link of PUFA, GPR40 and adult-born hippocampal neurons for memory. Prog Neurobiol 84, 2, 105-115.

Yehuda S., *et al*., 2002. The role of polyunsaturated fatty acids in restoring the aging neuronal membrane. Neurobiol Aging 23, 5, 843-853.

Yehuda S., Rabinovitz S., D.I. Mostofsky D.I., 1999. Essential fatty acids are mediators of brain biochemistry and cognitive functions. J Neurosci Res 56, 6, 565-570.

Yoshida S., et al., 1997. Synaptic vesicle ultrastructural changes in the rat hippocampus induced by a combination of alpha-linolenate deficiency and a learning task. J Neurochem 68, 3, 1261-1268.

Yoshida S., Sato A., Okuyama H., 1998. Pathophysiological effects of dietary essential fatty acid balance on neural systems. Jpn J Pharmacol 77, 1, 11-22.

Yu S., *et al*., 2012. Retinoic acid induces neurogenesis by activating both retinoic acid receptors (RARs) and peroxisome proliferator-activated receptor beta/delta (PPARbeta/delta). J Biol Chem 287, 50, 42195-42205.

Yurko-Mauro K., *et al*., 2010. Beneficial effects of docosahexaenoic acid on cognition in age-related cognitive decline. Alzheimers Dement 6, 6, 456-464.