



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

PALLET Véronique
Bordeaux INP



3 Types de vieillissement cognitifs

Vieillissement normal : performances dans les normes

- par rapport aux sujets du même âge
- Par rapport aux sujets ayant le même niveau socio-éducatif.

Vieillissement à risque:

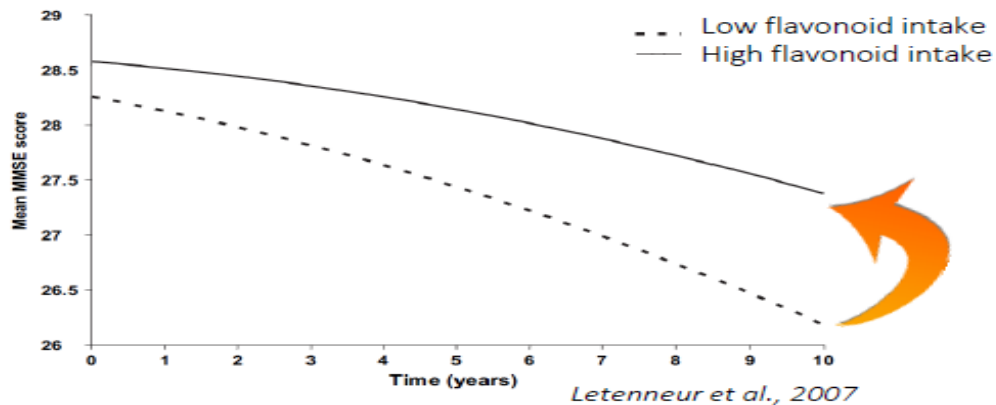
- MCI « Mild Cognitive Impairment » : sujets intermédiaires dont les troubles sont le plus souvent liés à des affections pathologiques et qui vont évoluer dans la majorité des cas vers une démence.

Vieillissement pathologique :

- démence neurodégénératives / vasculaires

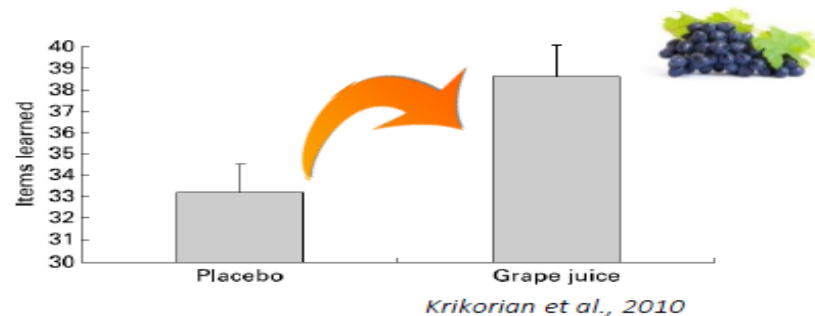


Evolution des fonctions cognitives entre 65 et 75 ans

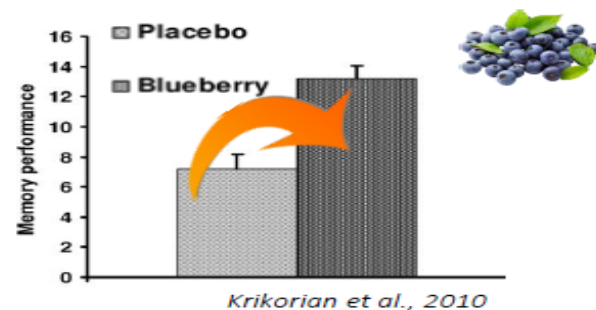


La consommation de petits fruits/flavonoïdes :
Ralentissement du déclin cognitif,
Meilleures fonctions cognitives
chez les sujets âgés

Performances d'apprentissage verbal (12 semaines de jus de raisin)



Performances de mémoire (12 semaines de jus de bleuet)



Carrefours de l'innovation
agricole



28 mars 2018
Espace de conférences | Paris



- Projet Franco-Canadien
- Financement: FUI (Fond Unique Interministériel)



Neurophenols is co-financed by European Union. Europe is committed in Aquitaine with the European Regional Development Fund (ERDF).





- ❖ Projet collaboratif franco-canadien (2011-2015)
- ❖ Laboratoires académiques : Phytochimie, neuroscience, neuropsychologie et nutrition
- ❖ Entreprises : Ingrédients actifs et compléments alimentaires
- ❖ Développement d'une formulation nutritionnelle de polyphénols **de bleuets et de raisins** avec un effet bénéfique sur le déclin cognitif chez l'homme et chez l'animal de compagnie.



Formulation du produit



In vitro études précliniques



In vivo étude préclinique (souris)



In vivo étude préclinique (chien)



Etude clinique

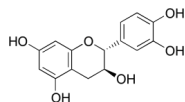


Raisin (France)

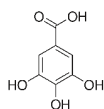
Vitis vinifera



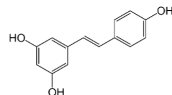
Monomers of flavan-3-ols (catechin)



Phenolic acids (*gallic acid*)



Stilbenes (*resveratrol*)

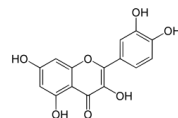


Bleuet (Canada)

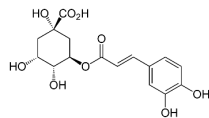
Vaccinium angustifolium



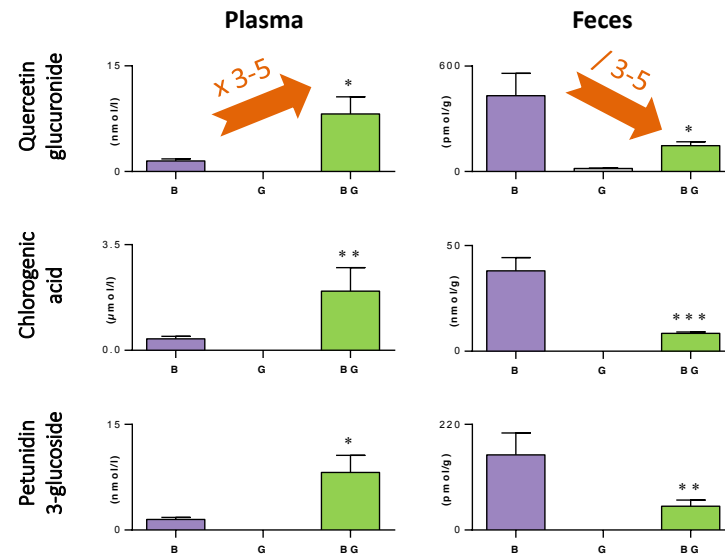
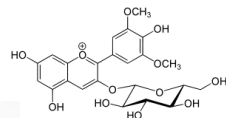
Flavonols + glycosides (*quercetin*)



Phenolic acids (*chlorogenic acid*)



Anthocyanins (*malvidin 3-glucoside*)

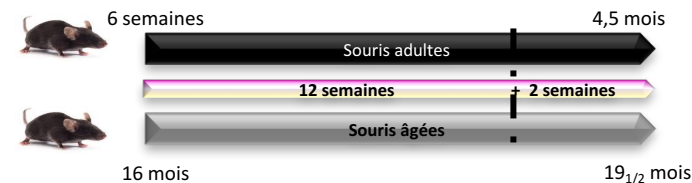
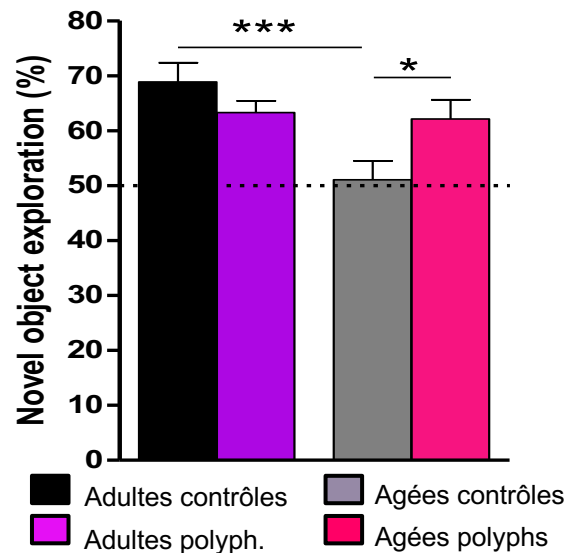
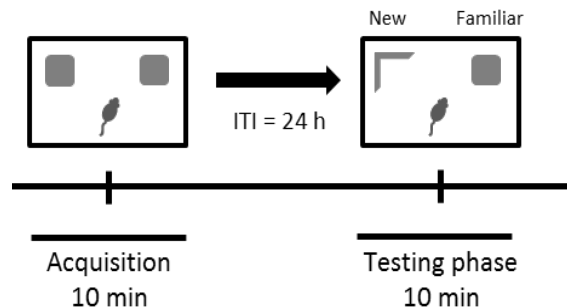


Carrefours de l'innovation
agricole



28 mars 2018
Espace de conférences | Paris

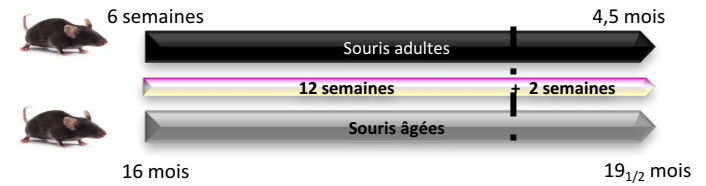
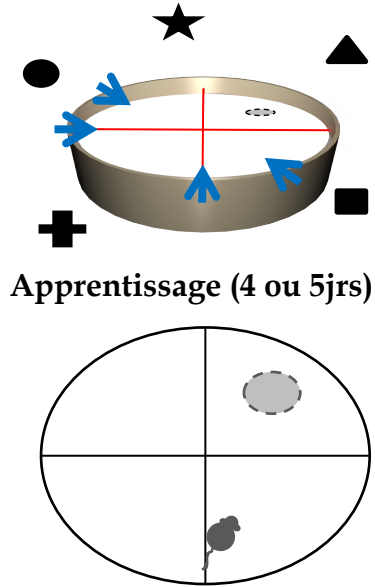
Mémoire de reconnaissance d'objet



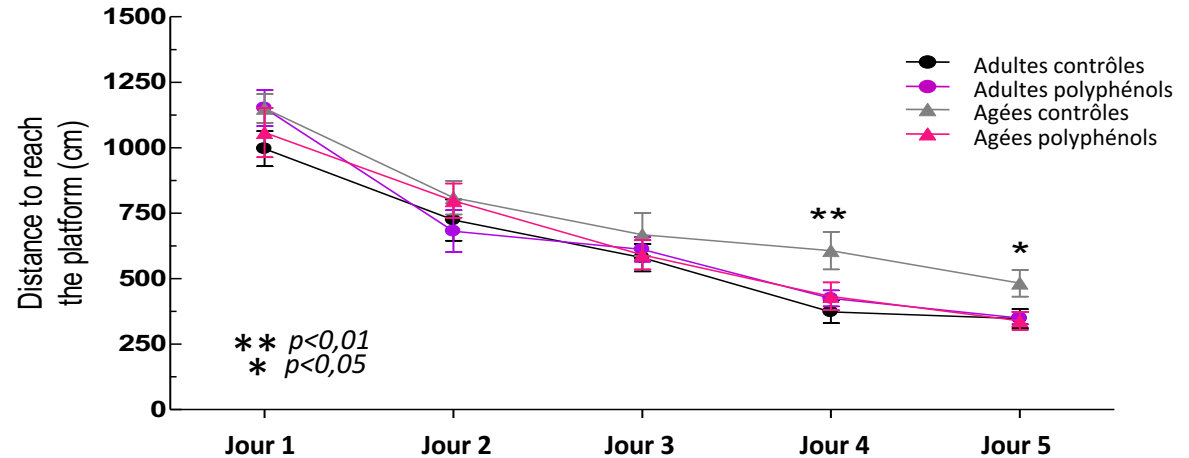
PEGB : 500 mg/g d'aliments



Mémoire spatiale de référence



PEGB : 500 mg/g d'aliments



- ❖ L'âge altère les capacités d'apprentissage.
- ❖ PEGB améliore les capacités d'apprentissage au cours du vieillissement



Mémoire et apprentissage dépendant de l'hippocampe

- ❖ La consommation de PEGB normalise les déficits d'apprentissage spatial chez l'animal âgée
- ❖ La consommation de PEGB améliore la mémoire de reconnaissance d'objet
- La consommation de PEGB a un effet bénéfique sur la mémoire dépendante de l'hippocampe

Bensalem et al. J Nutritional sci. 2018



- Etude randomisée en double aveugle (n=190 sujets)
- Bi-centrique France et Québec (50%-50%)
- Critères d'inclusion :
 - Age : 60 à 70 ans
 - $20 \leq \text{IMC} \leq 30$
 - $26 < \text{MMSE} \leq 29$
- Critères d'exclusion :
 - consommation de compléments alimentaires
 - - Dépression, schizophrénie, démence...
 - Traitement affectant la cognition (anti dépresseurs etc...)
 - Consommation d'alcool > 2 verres / jours
 - Haut niveau d'activité physique (> 5h/ semaine)
- Restrictions alimentaires conseillées :
 - Aliments riches en polyphénols : petits fruits ≤ 2 portions /sem., thé ≤ 1 tasse /jr, chocolat noir $\leq 140\text{g/sem.}$
 - Aliments riches en Oméga-3 (poissons, algues...) ≤ 3 portions / sem

Caractéristiques au début de l'étude n= 190 sujets

	MV	mean	(SD)	n (%)
Age (years)	0	64.66	(2.91)	
Gender	0			
Men				55 (28.9)
Women				135 (71.1)
Investigation center	0			
France				95 (50.0)
Québec				95 (50.0)
Education years	0			
< 15 years				114 (60.0)
≥ 15 years				76 (40.0)
PASE	10	141.36	(54.52)	
MMSE	0	28.14	(0.79)	
WMS <i>immediate recall</i>	0	18.65	(4.67)	
WMS <i>delayed recall</i>	0	7.94	(3.12)	
BMI (kg/m ²)	0	24.71	(2.24)	

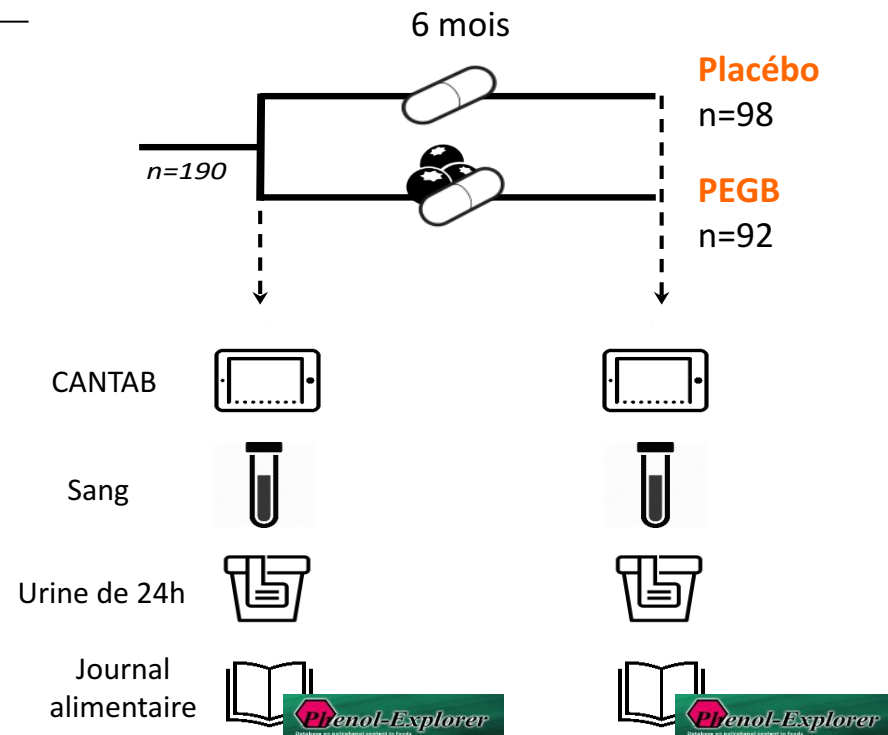
MV: missing value, n: frequency, SD: standard deviation.

BMI: Body Mass Index, MMSE: Mini-Mental State Examination, PASE:

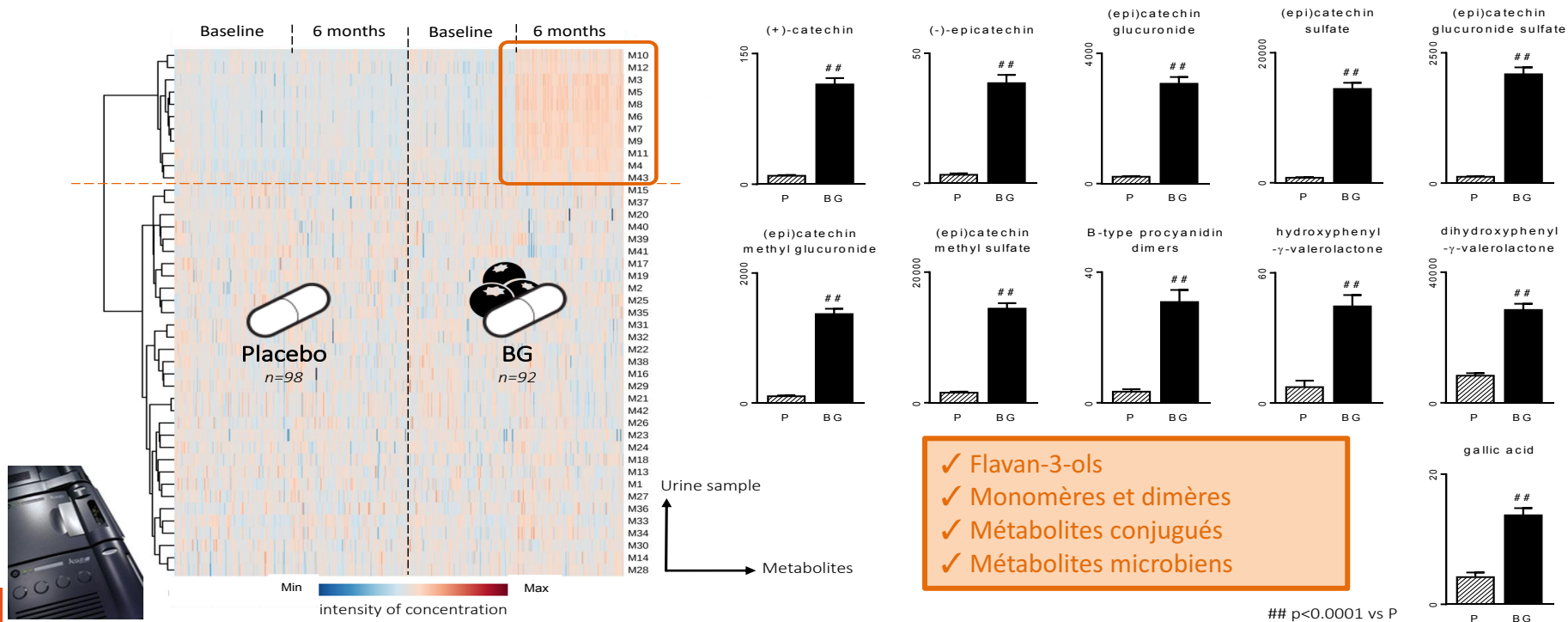
Physical Activity Scale for the Elderly, WMS: Wechsler Memory Scale.



- Supplémentation 600mg de PEGB ou placebo
- Durée : 6 mois (évaluation t=0 et t=6 mois)
- Evaluation des performances cognitives (Batterie CANTAB) :
 - PAL = mémoire épisodique **critère principal**
 - VRM (mémoire de reconnaissance verbale) rappel immédiat et différé, rappel libre (18 mots)
 - SSP (spatial span) et reverse SSP (mémoire de travail)
- Mesures biologiques : rythme cardiaque, pression sanguine, hématologie, cholestérol, triglycéridémie, glycémie...
- Analyse métabolomique ciblant les polyphénols (urines, UHPLC-MS/MS)
- Journal alimentaire (consommation de polyphénols)



Identification des métabolites phénolique dans les urines de 24h ($\mu\text{g/L}$)

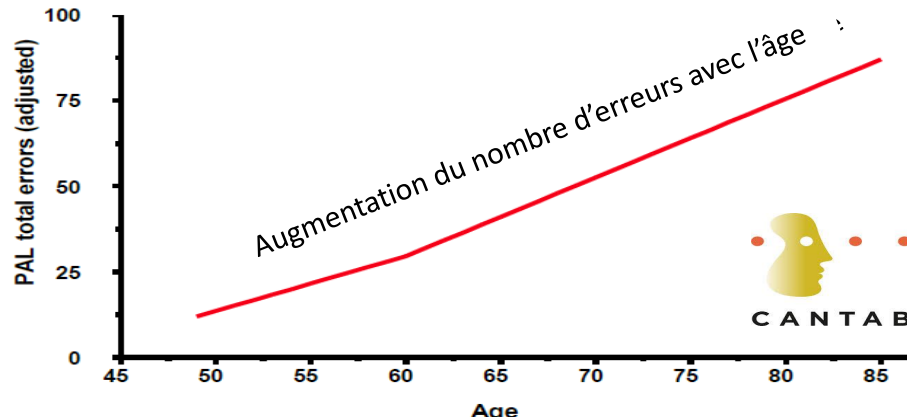


PAL : Paired Associates Learning test

Le critère principal est le PAL total errors adjusted

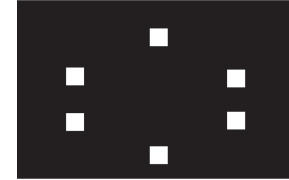
Il évalue la **mémoire épisodique** = association d'un événement dans le temps et l'espace.

Les performances évaluées au PAL dépendent de l'intégrité fonctionnelle du lobe temporal et de l'hippocampe.

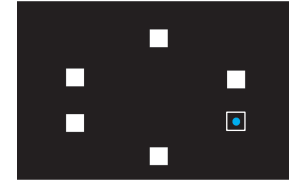


Source: Cambridge Cognition, PAL sensitivity to age

Evaluation de la mémoire épisodique mémoire à long terme

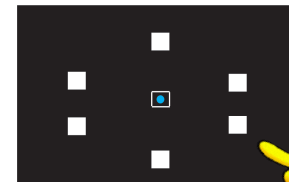


Des boîtes apparaissent à l'écran.



Elles s'ouvrent dans un ordre aléatoire. Un/des motifs apparaissent. Le sujet doit mémoriser quel motif est dans quelle boîte.

La difficulté augmente de 1 à 8 motifs.



Dans la phase de test, le sujet doit montrer la/les boîtes qui contenaient les motifs.



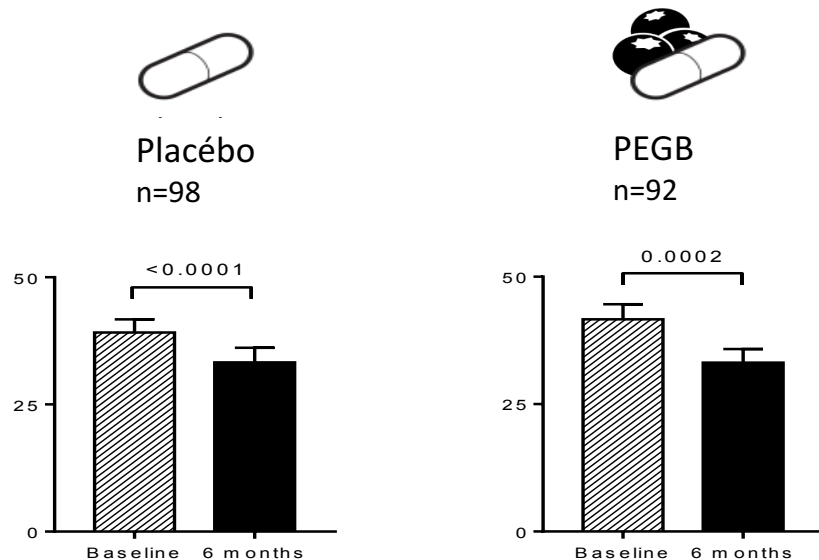
Carrefours de l'innovation
économique



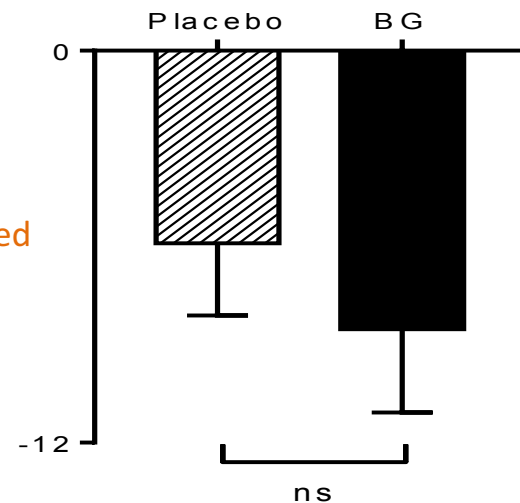
28 mars 2018

Espace de conférences | Paris

Effet de PEGB sur le PAL sur l'ensemble des sujets



Evolution du
PAL total error adjusted



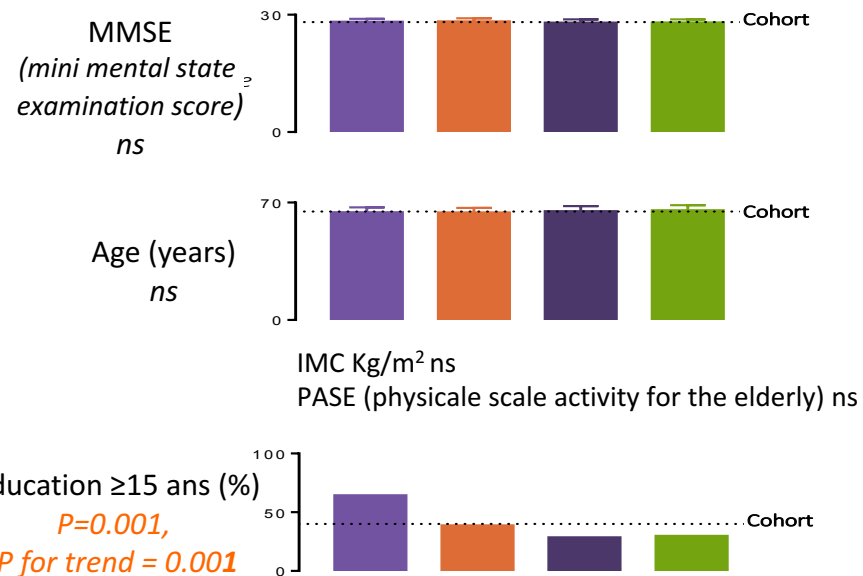
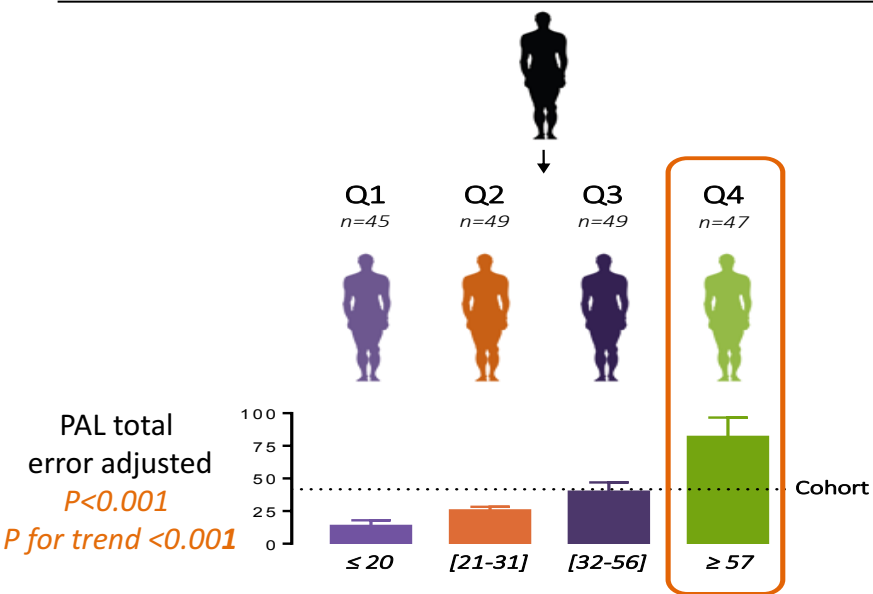
Pas d'effet significatif de PEGB
sur l'ensemble de la cohorte



Carrefours de l'innovation
agricole



Stratification de la cohorte selon le niveau de PAL au début de l'étude



VRM (Verbal recognition memory) rappel immédiat $P = 0.001$, différé $p = 0.002$

SSP (Spatial span lenght) $p = 0.001$

WMS (Wechsler memory scale) rappel immédiat $P = 0.002$, différé $p = 0.001$

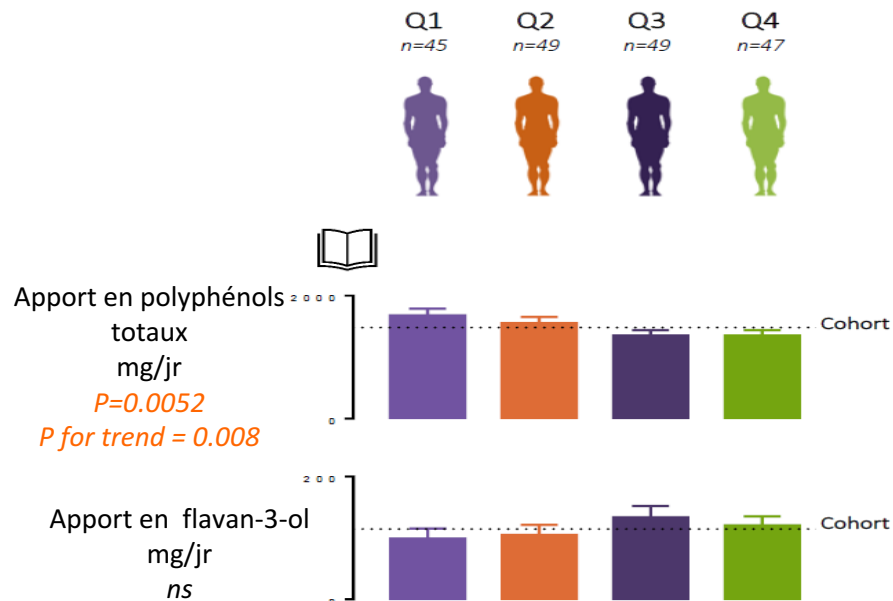


Carrefours de l'innovation
agricole



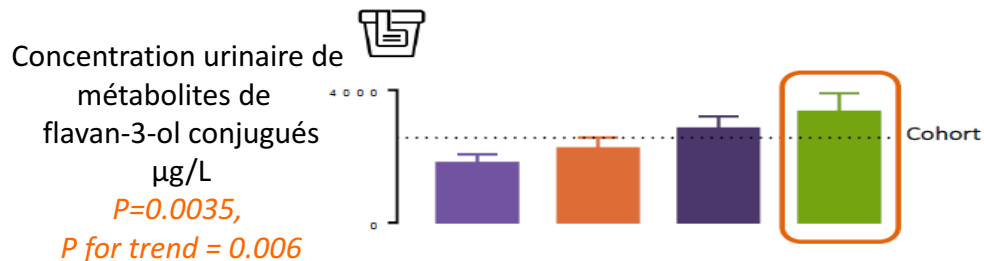
28 mars 2018
Espace de conférences | Paris

Stratification de la cohorte selon le niveau de PAL au début de l'étude

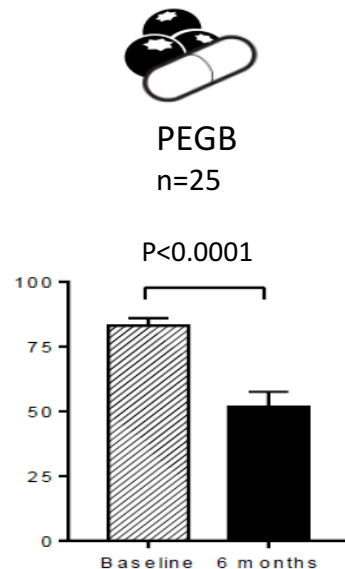
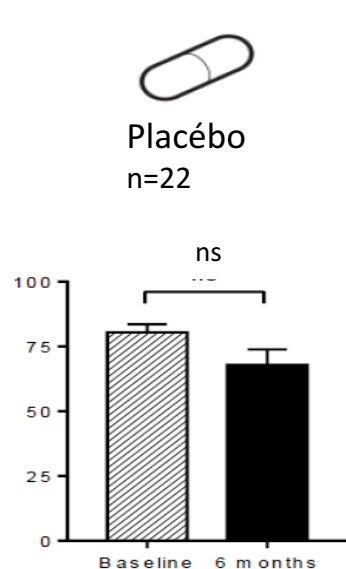


Q4 = excréteurs

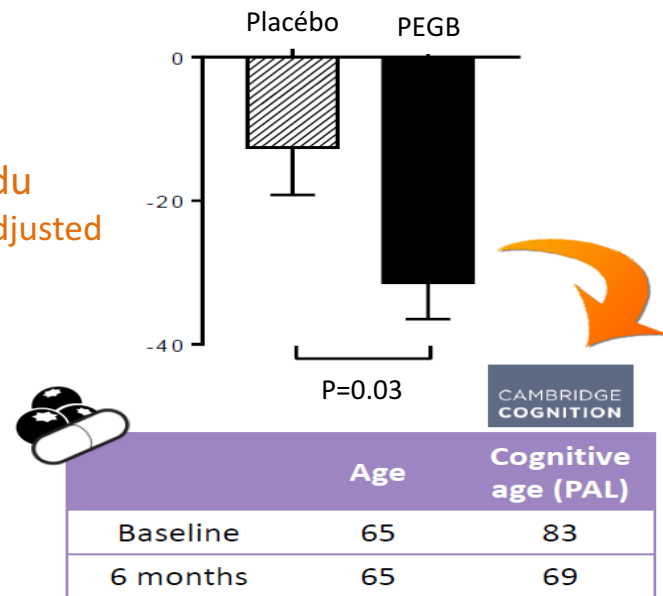
- Apport similaire en flavan-3-ols
- Excrétion urinaire plus importante des métabolites des flavan-3-ols
- flavan-3-ols biodisponibilité plus faible
(métabolisme de phase II, excrétion + importante ?)



Effet de PEGB sur le PAL sur les decliners (Q4)



Evolution du
PAL total error adjusted



Effet significatif de PEGB sur la mémoire des decliners (amélioration équivalent à 14 ans) (5 ans pour les placebo)



Carrefours de l'innovation
agricole



28 mars 2018
Espace de conférences | Paris

- ✓ 6 mois de supplémentation avec l'extrait PEBG améliore la mémoire épisodique chez les **volontaires présentant des performances de mémoire faible** à t=0 (decliners),
- ✓ Les decliners ont le même âge mais un niveau d'éducation inférieur aux autres volontaires et ont tendance à **consommer moins de polyphénols**,
- ✓ Malgré une consommation de Flavan-3-ols identique aux autres sujets, les decliners présentent une excrétion urinaire des flavan-3-ols conjugués significativement supérieure,
- ✓ **Les decliners semblent avoir un système de détoxification plus actif (métabolisme de phase II, excrétion ?) et n'ont pas le bénéfice des polyphénols de l'alimentation,**





Cognitive-Enhancing Effects of a Polyphenols-Rich Extract from Fruits without Changes in Neuropathology in an Animal Model of Alzheimer's Disease

Alexandre Dal-Pan^{a,b,d,e}, Stéphanie Dudonné^{b,e}, Philippe Bourassa^{a,b,c,d}, Morgane Bourdoulous^a,
Cynthia Tremblay^a, Yves Desjardins^{b,e} and Frédéric Calon^{a,b,c,d,e,*} on behalf of the Neurophenols
consortium^e

Journal of Alzheimer's Disease 55 (2017) 115–135

Potential of the bioavailability of blueberry phenolic compounds by co-ingested grape phenolic compounds in mice, revealed by targeted metabolomic profiling in plasma and feces†

Stéphanie Dudonné,^{*,a} Alexandre Dal-Pan,^{a,b} Pascal Dubé,^a Thibault V. Varin,^a
Frédéric Calon^{a,b} and Yves Desjardins^a

Food Funct., 2016, 7, 3421



A mixed grape and blueberry extract is safe for dogs to consume

Anne-Sophie Martineau¹, Véronique Leray¹, Anne Lepoudere², Géraldine Blanchard³, Julien Bensalem⁴,
David Gaudout⁴, Khadija Ouguerram⁵, Patrick Nguyen^{1*} and On behalf of Neurophenols Consortium

BMC Veterinary Research (2016) 12:162

Polyphenols from grape and blueberry improve episodic memory in healthy elderly with the lower level of memory performance: a bicentric double-blind, randomized, placebo controlled clinical study

Bensalem Julien, Dudonné Stéphanie, Etchamendy Nicole, Pelay Hermine,
Amadiou Camille, Gaudout David, Dubreuil Séverine, Paradis Marie-Eve, Pomerleau
Sonia, Capuron Lucile, Hudon Carol, Layé Sophie, Desjardins Yves, Pallet Véronique

J Gerontol. En révision



Dietary Polyphenol Supplementation Prevents Alterations of Spatial Navigation in Middle-Aged Mice

Julien Bensalem^{1,2,3}, Laure Servant^{1,2}, Serge Alfos^{1,2,4}, David Gaudout³, Sophie Layé^{1,2},
Pauline Lafenetre^{1,2,4,*†} and Véronique Pallet^{1,2,4,*†}

Front. Behav. Neurosci. 10:9.

Polyphenol-rich extract from grape and blueberry attenuates cognitive decline and improves neuronal function in aged mice

Bensalem Julien, Dudonné Stéphanie, Gaudout David, Servant Laure,
Calon Frédéric, Desjardins Yves, Layé Sophie, Lafenetre Pauline, Pallet
Véronique

J Nutritional Sci. 2018



Carrefours de l'innovation
agricole



28 mars 2018

Espace de conférences | Paris

NutriNeuro :

Bensalem Julien (doctorant)

Lafenêtre Pauline

Servant Laure

Camille Amadiou

Layé Sophie (Directrice)



Neurophenols

Nutrition and memory research program



INAF

Calon Frédéric

Dal-pan Alexandre

Dudonné Stéphanie

Desjardin Yves

Paradis Marie-Eve



Activ'Inside



Gaudout David (Coord. du projet)

Dubreuil Séverine

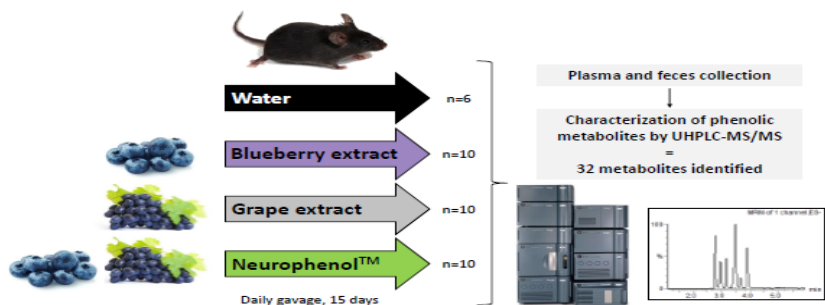


Carrefours de l'innovation
agricole



28 mars 2018

Espace de conférences | Paris



Hypothesis: Reduction of intestinal efflux transport of blueberry phenolic metabolites by grape catechins

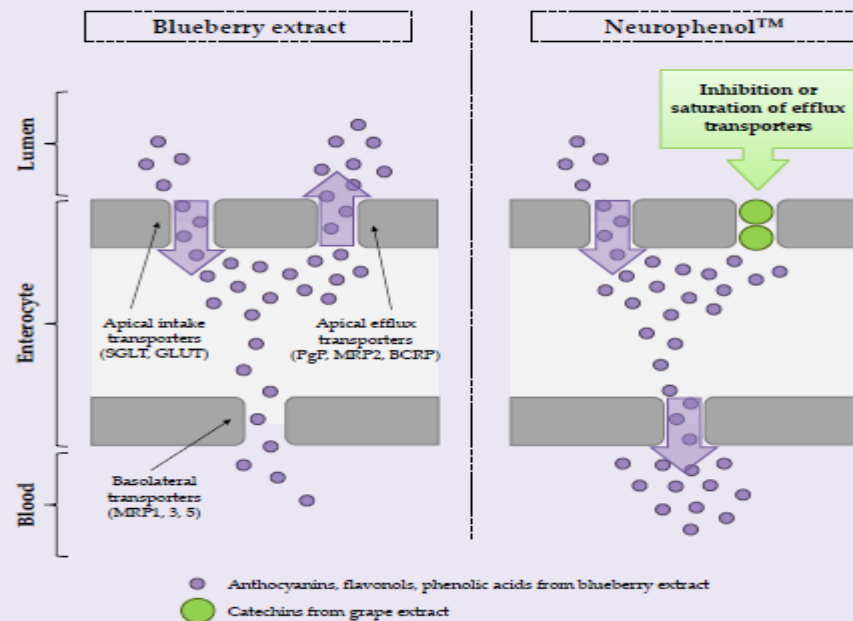


Table 1 Intake of phenolic compounds in mice

	Dose (mg per kg BW)		
	B	G	BG
Flavan-3-ols/proanthocyanidins	1.5	204.0	205.5
DP 1–3	0.6	170.4	171.0
(+)- <i>Catechin</i> + (–)- <i>epicatechin</i>	<0.1	128.7	128.7
DP >3	0.9	33.6	34.5
Anthocyanins	2.2	—	2.2
Malvidin + glycosides	1.1	—	1.1
Others	1.1	—	1.1
Phenolic acids	13.5	4.7	18.2
Chlorogenic acid	9.8	—	9.8
Gallic acid	0.6	4.3	4.9
Others	3.1	0.4	3.5
Flavonols	4.3	0.2	4.5
Quercetin + glycosides	4.2	0.1	4.3
Others	0.1	0.1	0.2
Stilbenes (resveratrol)	—	0.2	0.2
Total ^a	31.1	266.4	297.5

^a Total phenolic intake was determined using the Folin–Ciocalteu assay. BW: body weight, DP: polymerization degree. B: blueberry extract, G: grape extract, BG: blueberry–grape extract.