

COGNITO[®]

PHOSPHATIDYLSÉRINE

DOSSIER SCIENTIFIQUE

**LA PHOSPHATIDYLSÉRINE
DANS LES PROCESSUS MNÉSQUES**

LABORATOIRE EFFI-SCIENCE

Avril 2006

SOMMAIRE

INTRODUCTION

Dr Crook, directeur des Cliniques de Recherche sur la Mémoire aux Etats-Unis, a documenté les pertes de mémoire qui peuvent se produire chez les personnes âgées en bonne santé dans les années tardives de la vie. Ses travaux pour le compte du Ministère Américain de la Santé ont abouti à la définition de cette entité clinique :

“ le déclin de la mémoire associé a l’âge ”

p 4

A / ÉTUDES CLINIQUES CHEZ DES PERSONNES AGÉES

Des études cliniques menées en double-aveugle versus placebo sur la Phosphatidylsérine montrent une amélioration de la mémoire - et aussi de la motivation, chez des personnes âgées affectées par différents degrés de déficit mnésique et cognitif :

I / La Phosphatidylsérine améliore les fonctions mnésiques des personnes affectées de déclin de la mémoire associé à l’âge (A.A.M.I).

p 6

II / La Phosphatidylsérine améliore le comportement et les fonctions mnésiques des personnes âgées en “ déclin cognitif modéré à sévère ”.

p 8

III / La Phosphatidylsérine dans le traitement de la maladie d’Alzheimer : résultats d’une étude multicentrique.

p 10

IV / La Phosphatidylsérine améliore l’humeur et le bien être social de la personne âgée : observations des études cliniques.

p 11

V / La Phosphatidylsérine a un effet activateur sur la physiologie cérébrale : tracés E.E.G, imageries P.E.T.

p 12

B / MODES D’ACTION

Biochimie de la Phosphatidylsérine, un constituant essentiel des membranes neuronales

La supplémentation en Phosphatidylsérine repose sur la protection et la stabilisation des membranes neuronales. Il en résulte une stimulation physiologique des processus trans-membranaires de neuro-transmission.

Un panorama des études expérimentales :

p 14

I / La Phosphatidylsérine agit contre le vieillissement physiologique des membranes neuronales.

p 15

II / La Phosphatidylsérine agit contre l’affaiblissement des neurotransmissions associé au vieillissement.

p 16

III / La Phosphatidylsérine prévient la perte de densité dendritique associée à l’âge.

p 19



SOMMAIRE

C / LA PHOSPHATIDYLSERINE dans la PRESSE MEDICALE FRANÇAISE

Des revues médicales telles que Le Quotidien du Médecin, Nutranews, Réseau Protéus, ont discuté de l'intérêt de la supplémentation en Phosphatidylsérine dans des articles de fond, parmi lesquels :

- I / Les phyto-nutriments contre le vieillissement cérébral. *p 20*
- II / Un complément alimentaire contre les troubles de la mémoire liés à l'âge. *p 21*
- III / GPC, Galantamine, PS, les nouveaux nutriments anti-vieillessement du cerveau. *p 22*
- IV / Phosphatidylsérine (PS) et détérioration cérébrale associée au vieillissement. *p 23*

D / COMPOSITION BIOCHIMIQUE DE COGNITO *p 24*

E / BIBLIOGRAPHIE

Les références des publications scientifiques internationales traitant de la Phosphatidylsérine sont reportées selon le classement thématique suivant :

- I / Définition clinique par du « déclin de la mémoire associé à l'âge » : travaux du Dr Crook. *p 5*
- II / Etudes cliniques dans le « déclin de la mémoire associé à l'âge » : la Phosphatidylsérine étudiée par Dr Crook. *p 6*
- III / Etudes cliniques ouvertes chez des personnes âgées affectées de déficits mnésiques et cognitifs. *p 8*
- IV / Etudes cliniques chez des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer. *p 10*
- V / Etudes cliniques double-aveugle chez des personnes âgées affectées de déficits mnésiques et cognitifs. *p 11*
- VI / Effet activateur sur la physiologie cérébrale chez l'homme. *p 12*
- VII / Protection et stabilisation des membranes neuronales (expérimental) *p 15*
- VIII / Activation physiologique de neurotransmissions (expérimental). *p 17*
- IX / Modèles cognitifs animaux (expérimental). *p 18*
- X / La Phosphatidylsérine dans la presse médicale française. *p 23*



Le déclin de la mémoire associé à l'âge

(A.A.M.I : Age-Associated Memory Impairment)

Idées principales traduites d'un ouvrage de référence en gériatrie par les preuves
“ *Evidence-based Dementia practice (2002)* ” chapitre consacré à l'A.A.M.I et Crook (4) :

Appellation générique du déclin cognitif qui se produit avec le vieillissement, excluant le Déclin Cognitif Modéré (M.C.I : Mild Cognitive Impairment) et les syndromes démentiels.

D'après les auteurs, la question d'un éventuel déficit cognitif lié à l'âge a traditionnellement échappée à une caractérisation médicale, et a été largement perçue comme ayant des conséquences mineures sur la qualité de vie des personnes âgées (à travers les expressions courantes telles “ l'oubli bénin de la sénescence ”, “ que pouvez-vous attendre d'autre à 70, 80, 90 ans ? ” etc...).

Le groupe de travail conduit par Dr Crook avec l'Institut National sur la Santé Mentale (USA) (3) a fourni en 1986 le premier jalon sérieux remettant en cause ce “ dogme de l'inertie ”. Les critères de diagnostic spécifiques (cf pages suivantes) de l'A.A.M.I ont été posés : “ décrivant les pertes de mémoire qui peuvent se produire chez les personnes âgées en bonne santé dans les années tardives de la vie ”.

De nombreuses données désormais disponibles (Crook, Wesnes) montrent clairement un déclin lié à l'âge, portant sur **l'attention, la mémoire de travail** (capacité à retenir temporairement l'information à l'esprit), et **la mémoire secondaire** (capacité à retrouver une information préalablement apprise). Chez des **individus actifs, en bonne santé, non-démentés**, ces déficits peuvent débiter vers la fin de l'âge moyen et peuvent devenir plus marqués en entrant dans la 6^{ème}, 7^{ème} et 8^{ème} décennie.

Les deux forces majeures de ce travail ont été :

- La reconnaissance de déclin cognitifs au cours du vieillissement, distincts de ceux associés aux syndromes démentiels, mais non nécessairement bénins ou inconséquents.
- Les directives claires pour identifier le Déclin de la Mémoire associé à l'âge (A.A.M.I).

Les auteurs remarquent :

- Une indécision des sociétés occidentales à traiter ou à ne pas traiter ces déclin d'ordre non-pathologique par voie pharmacologique avec la question de la tolérance des composés.
- Une difficulté à obtenir des AMM auprès des agences telles FDA pour des composés qui ne ciblent pas des conditions de maladie.
- Le désintérêt actuel d'une industrie pharmaceutique majoritairement orientée vers l'entité clinique d'ordre pathologique plus sévère du Déclin Cognitif Modéré (M.C.I, Mild Cognitive Impairment).

Les auteurs analysent les études randomisées, contrôlées appliquant les critères A.A.M.I. **La phosphatidylsérine est citée comme un composé naturel ayant une bonne tolérance et montrant une amélioration de la mémoire secondaire chez la personne âgée.**

Selon eux, les praticiens devraient décider par eux mêmes s'ils jugent approprié de recommander de tels composés pour la plainte mnésique des personnes âgées. Par ailleurs, il devrait incomber à la science et à la société de finalement décider si les déclin cognitifs accompagnant le vieillissement doivent être traités.



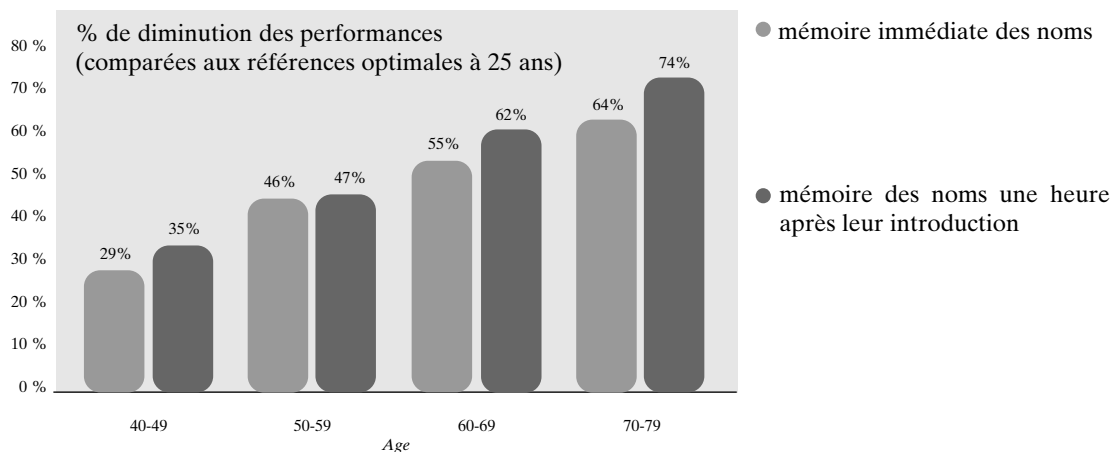
Travaux de Dr Crook

sur le “ déclin [non pathologique] de la mémoire associé à l’âge ”.

Dr Crook dirige depuis 20 ans plusieurs cliniques de recherche sur la mémoire aux Etats-Unis (Memory Assessment Clinics *). Les travaux de ces instituts (1,2) ont été les pionniers à établir une définition non pathologique du déclin de la mémoire associé à l’âge (A.A.M.I Age Associated Memory Impairment) validée en tant qu’entité clinique en gériatrie (3,4). Des bases de données ont été développées à partir de plusieurs séries de travaux portant sur l’analyse de populations de 1000 à 2500 personnes âgées de 18 à 90 ans. Ces travaux mettent en jeu des batteries de tests axés **sur l’état de la mémoire dans la vie quotidienne** et ont permis d’établir **un outil normatif de mesure et de comparaison des capacités mémorielles par tranche d’âge**.

Données des tests neuropsychologiques simulant un effort des capacités mémorielles dans la vie quotidienne : la mémoire des noms des personnes immédiatement ou une heure après leur présentation. Les capacités de la mémoire déclinent avec l’âge. A 70 ans, en moyenne, près des 3/4 des capacités mémorielles ont été perdues (1,2).

* Memory Assessment Clinics : Bethesda (Maryland), Sarasota (Floride), Scottsdale (Arizona)



Crook a également reconnu l’importance potentielle de tels déclin dans la vie quotidienne :
“ Les effets d’un déclin de la mémoire secondaire ne sont pas triviaux et pourraient sévèrement compromettre la capacité des individus à fonctionner dans des activités intellectuelles et des situations d’emploi. Les déficits comportementaux résultant de troubles de la mémoire pourraient s’étendre au delà des tests de simulation de la mémoire dans la vie quotidienne, comme la reconnaissance des noms et des visages après introduction
... la mémoire est un facteur déterminant pour une intelligence fluide... se rappeler est un composant essentiel de la résolution du problème, la formation de concept et la prise de décision clairvoyante. Les répercussions pratiques des troubles de la mémoire pourraient être profondes et étendues chez certains individus. ”

I / Définition clinique du « déclin de la mémoire associé à l’âge » : travaux du Dr Crook.

(1) J.R Youngjohn, G.J Larrabee, T.H Crook 3rd. First-Last Names and the Grocery List Selective Reminding Test : two computerized measures of everyday verbal learning. Arch Clin Neuropsychol. 1991; 6(4): 287-300.

(2) T.H Crook & al. Recalling Names After Introduction : Changes Across The Adult Life Span in Two Cultures. Developmental neuropsychology. 1993;9(2):103-113.

(3) Crook T.H, Bartus R.T, Ferris S.H, Whitehouse P, Cohen G.D, Gerson S. Age associated Memory Impairment : proposed diagnostic criteria and measures of clinical change. Report of a National Institute of Mental Health Workgroup. Developmental Neuropsychology. 1986;5:295-306.

(4) Evidence-based Dementia Practice. Qizilbash N, Schneider L.S, Chui H, Tariot P, Brodaty H, Kaye J, Erkinjutti T, Khachaturian Z.S, Wesnes K, Ward T. Blackwell publishing 2002. www.ebdementia.info. chap 6 : Traitement. de l’A.A.M.I (Age-Associated Memory Impairment) 2002 : p639-653.



I / La Phosphatidylsérine améliore les fonctions mnésiques.

des personnes affectées de déclin de la mémoire associé à l'âge (A.A.M.I).

Dr Crook et ses collaborateurs se sont ensuite particulièrement intéressés à l'opportunité d'un traitement par la Phosphatidylsérine chez les personnes affectées de déclin de la mémoire associé à l'âge. Sont incluses dans cette définition des personnes âgées de plus de 55 ans se plaignant de pertes de mémoire. Ces personnes sont cliniquement en bonne santé, ont un fonctionnement intellectuel parfaitement correct, et leurs pertes de mémoires sont considérées comme physiologiques, plutôt que pathologiques.

Deux études (1, 2) testant l'efficacité et la tolérance de la Phosphatidylsérine ont été menées (l'une a été publiée dans la revue *Neurology*) auprès de 211 personnes d'âge moyen 63 ans remplissant les critères de déclin de la mémoire associé à l'âge. Dans ces protocoles en double-aveugle versus placebo, les performances mémorielles ont été quantifiées avant et après 3 mois de traitement par la Phosphatidylsérine. Elles sont dans un second temps comparées aux scores moyens par tranche d'âge obtenus à partir des mêmes tests.

MÉTHODES (2)

Principaux critères d'inclusion des personnes âgées entre 50 et 75 ans : Critères de l'A.A.M.I (Age Associated Memory Impairment)

- a) Des plaintes de la mémoire dans la vie quotidienne indiquées par un score ≥ 25 au Memory Complaint Questionnaire (MAC-Q)
- b) Des tests de performances mémorielles en dessous de la moyenne des jeunes adultes parmi les tests neuropsychologiques standards suivants : Benton Visual Retention Test (scores ≤ 7), Wechsler Memory Scale Logical Memory Subtest (scores ≤ 6), Wechsler Memory Scale Associative Learning Subtest (scores ≤ 13)
- c) Un fonctionnement intellectuel adéquat déterminé par Vocabulary Subtest of the Wechsler Adult Intelligence Scale (scores ≥ 9)
- d) L'absence de démence déterminée par Mini-Mental State Examination (scores ≥ 27)

Principaux critères d'exclusion

- a) Diagnostic psychiatrique de dépression ou de troubles pouvant interférer avec la fonction cognitive
- b) Troubles neurologiques, métaboliques, cardio-vasculaires et autres
- c) Prise de médicaments agissant sur le CNS

II / Etudes cliniques dans le « déclin de la mémoire associé à l'âge » :

La Phosphatidylsérine étudiée par Dr Crook.

(1) T.H. Crook. Treatment of Age-Related Cognitive Decline: Effects of Phosphatidylserine in Anti-Aging Medical Therapeutics, Vol II, edited by R.M. Klatz, Health Quest Publications, Chicago, 1998:20-29.

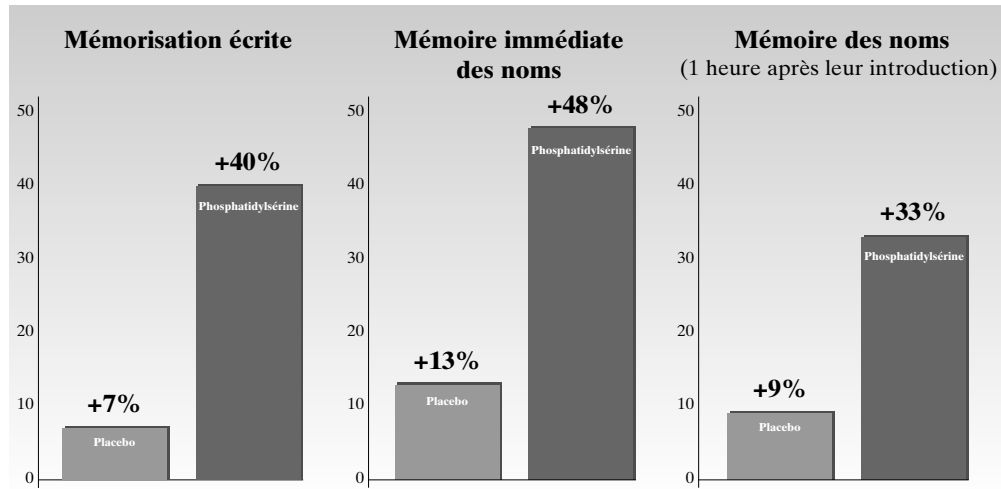
(2) T.H. Crook, J. Tinklenberg, J. Yesavage, W. Petrie, M.G. Nunzi, D.C. Massari. Effects of phosphatidylserine in age-associated memory impairment. *Neurology*. 1991;41:644-649.

(3^{ème} étude Crook / Phosphatidylsérine) T.H. Crook, W. Petrie, C. Wells, D.C. Massari. Effects of Phosphatidylserine in Alzheimer's Disease. *Psychopharmacol Bull*. 1992;28:61-66.



RÉSULTATS DES ÉTUDES CROOK

Amélioration après 3 mois de traitement Phosphatidylsérine (3x100 mg/j) (1,2)

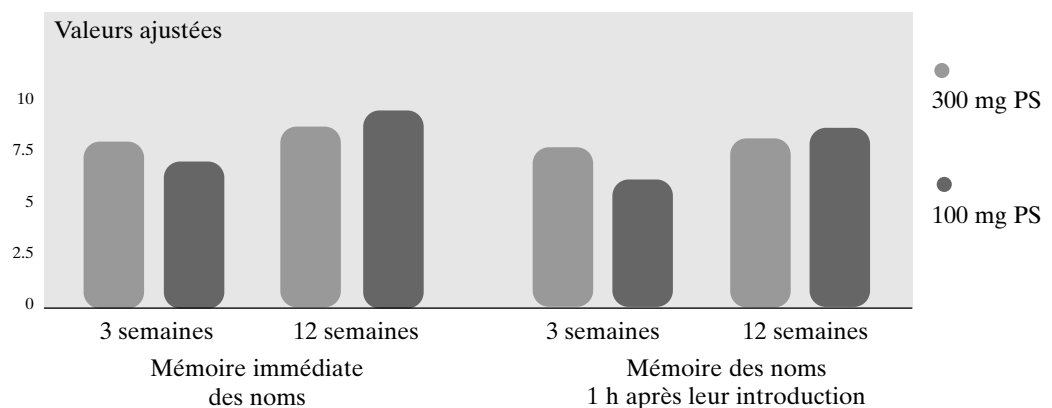


L'analyse du sous-groupe incluant les personnes ayant les scores mémoriels les plus bas avant le traitement (4) a montré que ces personnes ont bénéficié d'une amélioration significativement plus importante.

La comparaison des résultats Phosphatidylsérine par rapport aux scores moyens par tranche d'âge obtenus d'après ces mêmes tests a motivé la conclusion enthousiaste de Dr Crook :

“ La Phosphatidylsérine a été capable de faire reculer l'horloge de la mémoire de 10 à 12 ans. ”

L'utilisation comparée de 100 mg ou 300 mg de PS (1) indique que d'après les tests appliqués, les deux dosages parviennent aux mêmes effets au terme de 3 mois :



Homologation des bonnes pratiques médicales par l'hôpital Bichat (service de nutrition humaine)



II / La Phosphatidylsérine améliore le comportement et les fonctions mnésiques des personnes âgées en “ déclin cognitif modéré à sévère ”.

**Déclin cognitif chez des personnes âgées :
une étude multicentrique double-aveugle, contrôlée versus placebo,
sur l'efficacité de l'administration de la Phosphatidylsérine.**

Cenacchi T, Bertoldin T, Farina C, Fiori MG, Crepaldi G.
Laboratoires Fidia Research, Abano Terme (Padova), Italie.

Aging. 1993 ;5(2):123-33.

Résumé

Cette étude en double-aveugle évalue l'efficacité thérapeutique et la tolérance du traitement oral par la Phosphatidylsérine (3x100 mg/jour pendant 6 mois) contre placebo sur un groupe gériatrique de patients présentant un déclin cognitif. 494 patients âgés entre 65 et 93 ans, présentant un déclin cognitif modéré à sévère d'après Examen de l'Etat Mental (Mini Mental State Examination - MMSE) et d'après l'Echelle de Détérioration Globale (Global Deterioration Scale - GDS) ont été recrutés dans 23 unités gériatriques ou de médecine générale dans le nord-est de l'Italie. 69 patients sont sortis d'étude au cours des 6 mois. Les patients ont été examinés juste avant le début du traitement, puis trois et six mois plus tard. L'efficacité du traitement par rapport au placebo a été mesurée sur la base des changements intervenant au niveau du comportement et de la performance cognitive, en utilisant l'Echelle d'Evaluation Gériatrique de Plutchik et le Test de Mémoire Sélective de Buschke. Des améliorations statistiquement significatives dans le groupe traité par la Phosphatidylsérine par rapport au groupe placebo ont été observées à la fois sur le plan comportemental et sur le plan cognitif. Par ailleurs, l'évaluation clinique et les tests en laboratoire ont démontré que la Phosphatidylsérine était bien tolérée. Ces résultats sont cliniquement importants dans la mesure où les patients étaient représentatifs de la population gériatrique fréquemment rencontrée en pratique clinique.

Homologation des bonnes pratiques médicales par l'hôpital de Valence (service de gérontologie).

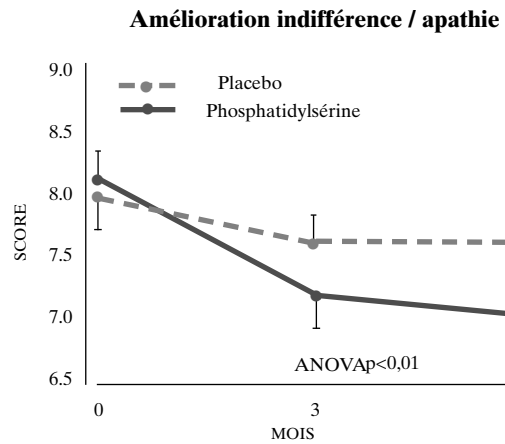
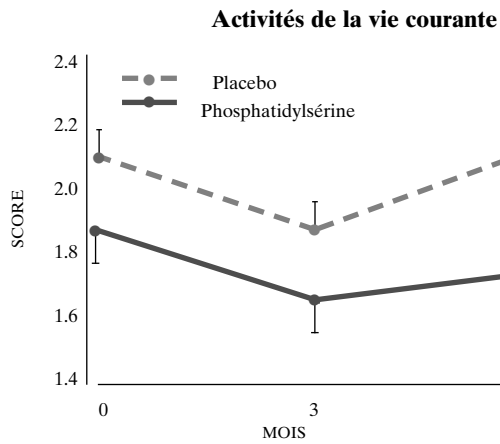
III / Etudes cliniques ouvertes chez des personnes âgées affectées de déficits mnésiques et cognitifs.

Note : les Etudes cliniques double-aveugle sont listées page 11

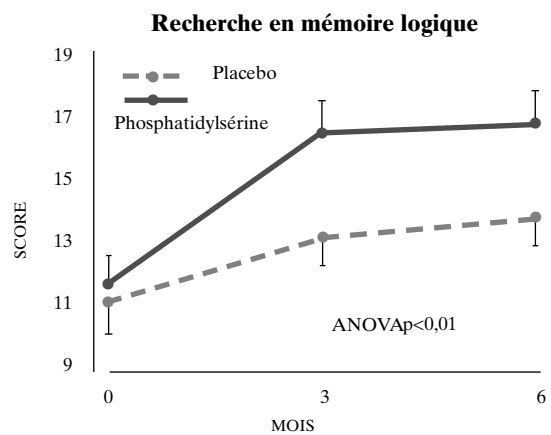
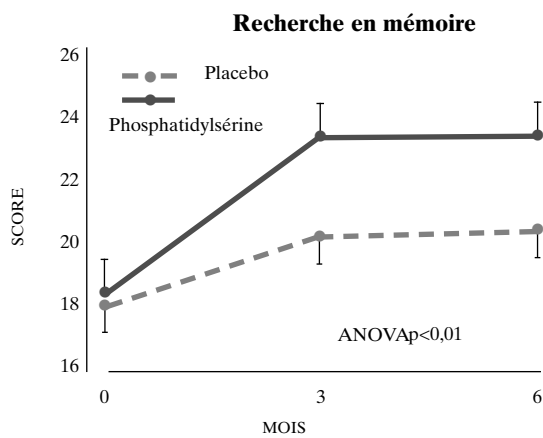
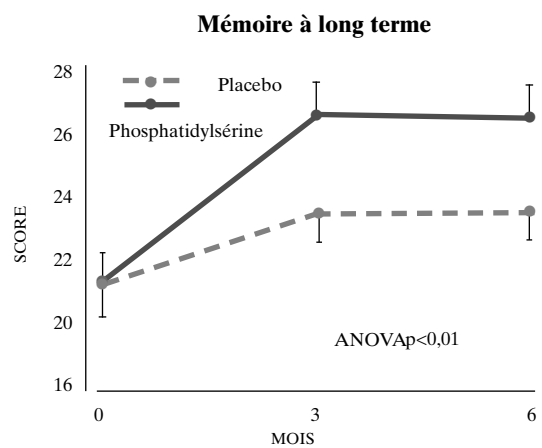
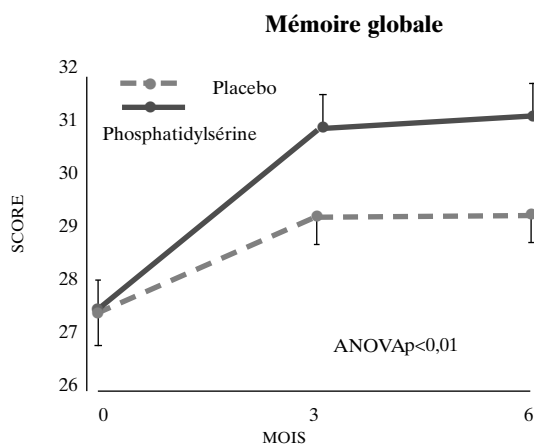
- (1) Q. Granata, J. Di Michele. Phosphatidylserine in elderly patients. Clin.Trials J. 1987;24:99-103.
- (2) F.M. Puca, M.A. Bavarese, M.G. Minervini. Exploratory trial of Phosphatidylserine efficacy in mildly demented patients. Clin.Trials J. 1987;24:94-98.
- (3) P. Caffarra, V. Santamaria. The Effects of Phosphatidylserine in patients with mild cognitive decline. Clin. Trials J. 1987;24:109-114.
- (4) Cocito L, Bianchetti A, Bossi L, Giberti L, Loeb C. GABA and phosphatidylserine in human photosensitivity: a pilot study. J Nutr. 1987;117:1663-70.
- (5) L. Allergo, V. Favaretto, G. Ziliotto. Oral Phosphatidylserine in elderly patients with cognitive deterioration. An open study. Clin. Trials J. 1987;24:104-108.
- (6) G.F. Lombardi. Terapia farmacologica con fosfatidil serina in 40 pazienti ambulatoriali con sindrome demenziale senile. Minerva Med. 1989;80:599-602.
- (7) M. Rabboni, F.S. Maggioni, A. Giannelli, L. Beinat. Neuroendocrine and behavioural effects of phosphatidylserine in elderly patients with abiotrophic or vascular dementia or mild depression. Clin.Trials J. 1990;27: 230-240.
- (8) Kampf-Sherf O, Gorfine M, Kelly D, Oppenheim Y, Lerer B. An open trial of plant-source derived Phosphatidylserine for treatment of age-related cognitive decline. Nutrition. 2003;19:957-75.



RÉSULTATS DE L'ÉTUDE CENACCHI ET AL.



Échelle d'évaluation gériatrique de Plutchik. **Scores concernant les activités de la vie courante et l'état d'indifférence et d'apathie** obtenus par les patients sous Phosphatidylsérine (n=212). Plus fort est le score, plus grand est le trouble.



Test de mémoire sélective de Buschke



III / La Phosphatidylsérine dans le traitement de la maladie d'Alzheimer : résultats d'une étude multicentrique (1) (2).

L'étude multicentrique, double aveugle, contrôlée versus placebo du SMID*, porte sur 142 patients âgés de 40 à 80 ans présentant une maladie d'Alzheimer.

Les critères de diagnostic ont été ceux de la NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association).

Le groupe traité a reçu la Phosphatidylsérine (2 x 100 mg) pendant 3 mois.

Cette étude met en évidence une légère amélioration du groupe traité par rapport au groupe placebo. Le bénéfice est durable et apparaît plus clairement apparent à 6 mois, soit 3 mois après l'arrêt du traitement.

Les améliorations sont plus substantielles et plus significatives dans les sous-groupes des sujets les plus sévèrement atteints (Echelle de Démence de Blessed ≥ 14). Pour ces sujets, parmi la batterie des tests neuropsychologiques adoptés, des différences significatives à 6 mois en faveur de la Phosphatidylsérine ont été montrées pour les critères suivants :

- Set Test (Bernard & Agnès)
- Dementia Scale (Blessed) :
Vie quotidienne, Information, Mémoire personnelle, Mémoire non personnelle,
2nd partie totale
- Block Taping Task (Corsi)
- Clifton Assessment Scale (Pattie) :
Information et orientation, Capacité mentale

Les sujets les plus sévèrement atteints (Echelle de Démence de Blessed ≥ 14) ayant reçu un placebo ont subi une détérioration significative au niveau de la totalité de ces critères en 6 mois. Les sujets ayant été traités par la Phosphatidylsérine pendant 3 mois ont bénéficié d'améliorations significatives restant modestes sur la même période.

Les investigateurs notent l'absence d'effets indésirables durant le traitement. Les tests de laboratoire n'ont pas été influencés.

* SMID : groupe italien d'étude multicentrique sur la démence

Etudes cliniques chez des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer

(1, 2) L. Amaducci and the SMID group. Phosphatidylserine in the treatment of Alzheimer's disease: results of a multicenter study. (1) *Psychopharmacol Bull* 1988;24:30-134./ (2) *J Neural Transm* 1987 [suppl] 24 :287-292.

(3) P.J. Delwaide, A.M. Gyselynck-Mambourg, A. Hurlet, M. Ylieff. Double-blind randomized controlled study of Phosphatidylserine in senile demented patients. *Acta Neurol Scand* 1986;73:136-140.

(4) T.H. Crook, W. Petrie, C. Wells, D.C. Massari. Effects of Phosphatidylserine in Alzheimer's Disease. *Psychopharmacol Bull* 1992;28:61-66.

(5) M. Hershkowitz, M. Fisher, D. Bobrov, M. Rabinowitz. Long-term treatment of dementia of Alzheimer type with Phosphatidylserine: Effect on cognitive functioning and performance in daily life. In *Phospholipids in the Nervous System: Biochemical and Molecular Pathology*. N.G. Bazan, L.A. Horrocks, G. Toffano (eds). Liviana Press, Padova 1989:279-288.

(6) R.R. Engel, W. Satzger, W. Günther, N. Kathmann, D. Bove, S. Gerke, U. Münch, H. Hippus. Double-Blind crossover study of phosphatidylserine vs. placebo in patients with early dementia of the Alzheimer type. *Eur Neuropsychopharmacol* 1992;2:149-155.

(7) W.-D. Heiss, J. Kessler, R. Mielke, B. Szelies, K. Herholz. Long-term effects of phosphatidylserine, pyritinol, and cognition training in Alzheimer's disease. *Dementia* 1994;5:88-98.

(8) P. Klinkhammer, B. Szleies, W.D. Heiss. Effect of phosphatidylsérine on cerebrale glucose metabolism in Alzheimer's Disease. *Dementia* 1990;1:197-201.

(9) E.W. Fünfgeld, M. Baggen, P. Nedwidek, B. Richstein, G. Mistlberger. Double-blind study with phosphatidylserine (PS) in parkinsonian patients with senile dementia of Alzheimer's type (SDAT). *Alzheimer's Disease and Related Disorders* 1989 :1235-1246.



IV / La Phosphatidylsérine améliore l'humeur et le bien-être social de la personne âgée : observations des études cliniques.

Les études en double-aveugle sur la Phosphatidylsérine (1 à 15) ont été menées chez des sujets âgés affectés de déficits cognitifs de divers degrés (légers, modérés, sévères). Outre des résultats au niveau des performances cognitives, ces études comportent également des observations cliniques précisant des améliorations comportementales dans la vie quotidienne. Ces observations incluent d'une part, **moins d'apathie et moins d'absence, et d'autre part, une amélioration de l'humeur et des symptômes d'anxiété.**

A ce titre, Gindin & all (9) rapportent **une élévation sensible de l'humeur** auprès de 72 patients vivant en unité gériatrique hospitalière. " Le Winter blues " se développait dans le groupe placebo mais était entièrement bloqué dans le groupe traité par la Phosphatidylsérine.

Les résultats de l'étude Cenacchi (8) (cf pages 7-8) montrent une amélioration significative du groupe " traité " par rapport au groupe " placebo ", ce à la fois au niveau des performances cognitives, et au niveau comportemental. En effet, **les scores de motivation, d'initiative, d'intérêt à l'environnement, de socialisation ont significativement augmenté.**

L'ensemble de ces résultats a encouragé Maggioni et al (14) à tester le traitement par la Phosphatidylsérine (300 mg/j pendant 45 jours) chez des femmes âgées dépressives. Les symptômes dépressifs d'après l'Echelle de Dépression d'Hamilton (Hamilton Rating Scale for Depression - HRSD), élevés à l'inclusion et sous placebo, ont significativement diminué avec la Phosphatidylsérine. Des améliorations significatives de la mémoire et du comportement général (motivation, socialisation) ont également été obtenues. Ce travail préliminaire mériterait d'être repris sur un plus grand nombre de sujets et sur une période plus longue.

V / Etudes cliniques double-aveugle chez des personnes âgées affectées de déficits mnésiques et cognitifs.

- (1) P.J. Delwaide, A.M. Gyselynck-Mambourg, A. Hurllet, M. Ylieff. Double-blind randomized controlled study of Phosphatidylserine in senile demented patients. *Acta Neurol Scand* 1986;73:136-140.
- (2) G. Ransmayr, S. Ploerer, F. Gerstenbrand, G. Bauer. Double-blind placebo-controlled trial of phosphatidylserine in elderly patients with arteriosclerotic encephalopathy. *Clin J Trials* 1987;24:62-72.
- (3) G. Palmieri, R. Palmieri, M.R. Inzoll, A.M. Agrati, A. Vargiu. Double-blind controlled trial of phosphatidylserine in patients with senile mental deterioration. *Clin. Trials. J.* 1987;24:73-83.
- (4) J.C. Villardita, S. Grioli, G. Salmeri, F. Nicoletti, G. Pennisi. Multicenter clinical trial of brain phosphatidylserine in elderly patients with intellectual deterioration. *Clin. Trials J.* 1987;24:84-93.
- (5) L. Amaducci and the SMID group. Phosphatidylserine in the treatment of Alzheimer's disease: results of a multicenter study. *Psychopharmacol Bull* 1988;24:130-134.
- (6) T.H. Crook, J. Tinklenberg, J. Yesavage, W. Petrie, M.G. Nunzi, D.C. Massari. Effects of phosphatidylserine in age-associated memory impairment. *Neurol.* 1991;41:644-649.
- (7) T.H. Crook, W. Petrie, C. Wells, D.C. Massari. Effects of Phosphatidylserine in Alzheimer's Disease. *Psychopharmacol Bull* 1992;28:61-66.
- (8) T. Cenacchi, T. Bertoldin, C. Farina, M.G. Fiori, G. Crepaldi. Cognitive decline in the elderly: A double-blind, placebo-controlled multicenter study on the efficacy of phosphatidylserine administration. *Aging Clin. Exp. Res.* 1993;5:123-133.
- (9) J. Gindin, M. Novikov, D. Dedar, A. Walter-Ginzburg, S. Naor, S. Levi. The Effect of plant phosphatidylserine of age associated memory impairment and mood in the functioning elderly. The Geriatric Institute for Education and Research, and Department of Geriatrics, Kaplan Hospital, Rehovot, Israel 1995.
- (10) D. Nerozzi, F. Aceti, E. Mella, A. Magnani, R. Marino, G. Genovesi, M. Amalfitano, G. Cozza, S. Murgiano, G. de Giorgia, G. Frajese. Phosphatidylserine and impaired memory in the elderly. *La Clinica Terapeutica* 1987 ;120 :399-404.
- (11) M. Hershkowitz, M. Fisher, D. Bobrov, M. Rabinowitz. Long-term treatment of dementia of Alzheimer type with Phosphatidylserine: Effect on cognitive functioning and performance in daily life. In *Phospholipids in the Nervous System: Biochemical and Molecular Pathology*. N.G. Bazan, L.A. Horrocks, G. Toffano (eds). Liviana Press, Padova 1989:279-288.
- (12) R.R. Engel, W. Satzger, W. Günther, N. Kathmann, D. Bove, S. Gerke, U. Münch, H. Hippus. Double-Blind crossover study of phosphatidylserine vs. placebo in patients with early dementia of the Alzheimer type. *Eur Neuropsychopharmacol* 1992;2:149-155.
- (13) W.-D. Heiss, J. Kessler, R. Mielke, B. Szelies, K. Herholz. Long-term effects of phosphatidylserine, pyritinol, and cognition training in Alzheimer's disease. *Dementia* 1994;5 :88-98.
- (14) M. Maggioni, G.B. Picotti, G.P. Bondiolotti, A. Panerai, T. Cenacchi, P. Nobile, F. Brambilla. Effects of phosphatidylserine therapy in geriatric patients with depressive disorders. *Acta Psychiatr Scand* 1990; 81:265-270.
- (15) Jorissen BL, Brouns F, Van Boxtel MP, Ponds RW, Verhey FR, Jolles J, Riedel WJ. The influence of soy-derived phosphatidylserine on cognition in age-associated memory impairment. *Nutr Neurosci.* 2002;5:337-43 / Safety of soy-derived phosphatidylserine in elderly people. *Eur J Pharmacol.* 2004;484:225-33.





V / La Phosphatidylsérine a un effet activateur sur la physiologie cérébrale.

Tracés E.E.G

L'utilisation d'E.E.G dans certaines des études cliniques sur l'homme, montrent **la capacité de la Phosphatidylsérine à activer les performances globales du cerveau**, et confirme cliniquement des résultats expérimentaux.

La Phosphatidylsérine administrée dans un protocole en double aveugle contre placebo chez le volontaire sain (1), intensifie de 15 à 20 % le rythme alpha, segment du tracé Electro-encéphalogramme indicatif de l'activité cholinergique cérébrale.

Chez des patients âgés atteints d'une détérioration cognitive modérée (2), l'administration orale de Phosphatidylsérine (3 x 100 mg/j) en double aveugle contre placebo, a pour effet de ramener les tracés E.E.G à des intensités légèrement en dessous des valeurs normales.

Imagerie cérébrale P.E.T

Heiss et al. (3,4) ont étudié par imagerie cérébrale P.E.T (Tomographie à Emission de Positrons) la corrélation entre le ralentissement du métabolisme cérébral et la détérioration cognitive. L'intensité du métabolisme du glucose cartographié par P.E.T est anormalement faible chez tous les sujets atteints de la maladie d'Alzheimer commençant l'étude. **Au cours des six mois, la Phosphatidylsérine a montré un rôle à la fois de stabilisateur du métabolisme cérébral au repos et d'activateur lors d'exercices mentaux.**

Les effets au niveau P.E.T de la Phosphatidylsérine avaient auparavant été enregistrés par l'étude Klinkhammer, au cours de laquelle **des augmentations du métabolisme du glucose comprises entre 15 et 20 % selon les régions cérébrales ont été enregistrées chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer après 3 semaines d'un traitement intensif en Phosphatidylsérine** (5) (résumé traduit page suivante).

VI / Effet activateur sur la physiologie cérébrale chez l'homme.

(1) G. Rosadini et al. Phosphatidylserine: quantitative EEG effects in healthy volunteers. *Neuropsychobiol* 1991;24:42-48.

(2) R.R. Engel, W. Satzger, W. Günther, N. Kathmann, D. Bove, S. Gerke, U. Münch, H. Hippus. Double-Blind cross-over study of phosphatidylserine vs. placebo in patients with early dementia of the Alzheimer type. *Eur Neuropsychopharmacol* 1992;2:149-155.

(3) W.D Heiss. et al. Activation PET as an instrument to determine therapeutic efficacy in Alzheimer's Disease. *Annals NYAcad Sci* 1993;695:327-331.

(4) W.D Heiss, J. Kessler, R. Mielke, B. Szelies, K. Herholz. Long-term effects of phosphatidylserine, pyritinol, and cognition training in Alzheimer's disease. *Dementia* 1994;5:88-98.

(5) Klinkhammer P., Szelies B., Heiss W.D. Effect of phosphatidylserine on cerebral, glucose metabolism in Alzheimer's Disease. *Co- Deterior* 1990;1:197-201.



Effet de la Phosphatidylsérine sur le métabolisme cérébral du glucose dans la maladie d'Alzheimer.

P. Klinkhammer, B. Szekely, W.-D. Heiss

Clinique et Polyclinique en Neurologie et Psychiatrie de l'Université de Cologne

Dementia 1990; 1: 197-201

Résumé

Dans une étude préliminaire menée sur 8 patients probablement atteints de la maladie d'Alzheimer, l'effet de la Phosphatidylsérine (PS 500 mg/jour pendant 3 semaines) sur le métabolisme cérébral du glucose a été étudié en utilisant la tomographie par émission de positrons (P.E.T) (fluor-18-deoxyglucose). Chez tous les sujets, les études P.E.T en pré-traitement ont montré un profil métabolique caractéristique de la maladie d'Alzheimer, avec des diminutions particulièrement marquées au niveau du cortex associatif pariéto-occipital-temporal et frontal et une implication moindre des aires corticales primaires et des structures subcorticales. Le taux métabolique global a augmenté de 14,8 % à la suite du traitement. L'analyse multi-variance ANOVA a démontré des augmentations significatives ($p < 0,01$) du métabolisme du glucose au niveau de structures corticales et subcorticales particulières atteignant 20,3 % dans les ganglions basaux et le thalamus et 19,3 % dans l'aire corticale visuelle. Le métabolisme a également augmenté dans les zones les plus fortement impliquées dans la maladie d'Alzheimer (13,5-16 %). Indépendamment de ces différences régionales, une corrélation inverse a été observée entre les valeurs métaboliques et les changements cliniques pendant la période de traitement. Un changement significatif du MMS (Mini Mental Score - examen de l'état mental) ou de l'activité journalière n'a cependant pas été observé durant les 3 semaines de traitement. L'effet métabolique ici-montré de la Phosphatidylsérine encourage les essais cliniques à long terme sur des populations plus importantes de patients sur lesquelles l'effet d'un accroissement du métabolisme du glucose sur les performances cognitives, neuropsychologiques et sur la vie quotidienne peut être davantage évalué.

Glucose et rCMRGl ($\mu\text{mol}/100 \text{ g}/\text{min}$) sur 8 patients atteints de la maladie d'Alzheimer et sur un groupe contrôle de 14 personnes en bonne santé du même âge. Les variations entre les valeurs de pré-traitement et les valeurs après 500 mg de PS pendant 3 semaines chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer sont exprimées en % (\pm SD).

% de différence de glucose CMRGl après et avant le traitement			
	Groupe contrôle (n=14)	Patients Alzheimer avant le traitement (n=8)	% de différence entre pre et post-traitement PS
Cerveau	34.1 \pm 3.1	27.5 \pm 4.4	+14.8 \pm 20.5
Cortex frontal	39.2 \pm 3.9	29.8 \pm 6.7	+14.8 \pm 19.9
Cortex central	38.9 \pm 3.9	33.6 \pm 6.8	+17.9 \pm 24.6
Cortex temporal	36.3 \pm 2.6	26.1 \pm 4.6	+13.5 \pm 21.7
Cortex pariéto-occipital	35.9 \pm 3.4	27.9 \pm 4.0	+16.2 \pm 23.2
Aire corticale visuelle	38.2 \pm 4.3	32.9 \pm 4.8	+19.3 \pm 19.4
Cortex auditif	41.1 \pm 4.2	32.2 \pm 4.5	+14.8 \pm 20.7
Hippocampe	30.0 \pm 2.8	25.7 \pm 6.0	+17.8 \pm 21.0
Cingulum	40.2 \pm 5.1	31.5 \pm 4.7	+16.9 \pm 22.5
Ganglions basaux et thalamus	41.2 \pm 4.8	36.9 \pm 5.4	+20.3 \pm 26.7
Tronc cérébral	29.6 \pm 2.6	26.4 \pm 3.8	+16.1 \pm 20.4
Cervelet	34.1 \pm 2.9	30.2 \pm 4.6	+15.1 \pm 20.8
Substance blanche	19.9 \pm 2.2	16.3 \pm 2.5	+11.3 \pm 19.2



B / MODES D'ACTION (études animales)

Présentation de la Phosphatidylsérine Constituant essentiel des membranes cellulaires impliqué dans l'homéostasie des échanges entre neurones.

Situation

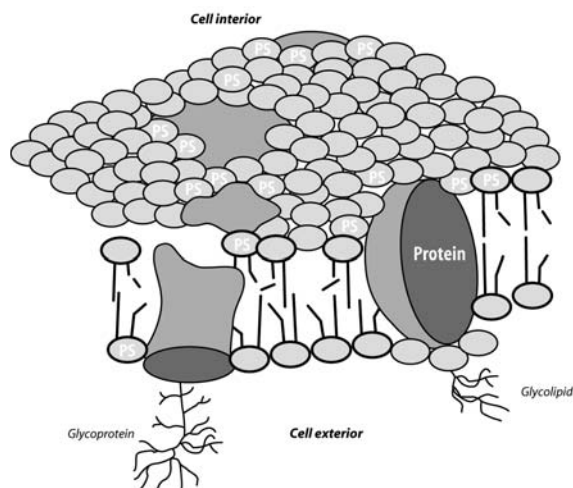
La Phosphatidylsérine, appartenant à la classe des Phospholipides, est présente dans toutes les membranes des cellules animales, des végétaux supérieurs et des micro-organismes.

Chez l'homme et les mammifères supérieurs, la Phosphatidylsérine est davantage concentrée dans le cerveau où elle représente en moyenne 15% de l'ensemble des phospholipides constituant les membranes neuronales. La teneur totale de la Phosphatidylsérine dans l'organisme est estimée à 60g, pour 30g dans le cerveau et 30g dans le reste de l'organisme. La part endogène de Phosphatidylsérine est obtenue par conversion enzymatique à partir d'autres variétés de phospholipides. L'alimentation est également une source de Phosphatidylsérine mais celle-ci se révèle insuffisante étant donné la très faible teneur de ce phospholipide dans les habitudes et procédés alimentaires modernes.

Fonctions biologiques

La Phosphatidylsérine est localisée principalement dans la couche interne des membranes cellulaires. Seul phospholipide chargé négativement, la Phosphatidylsérine se trouve associée préférentiellement aux protéines trans-membranaires. Cette association systématique Protéine / Phosphatidylsérine lui confère une palette unique de fonctions de structure et de régulation. La Phosphatidylsérine interagit à la fois de manière directe et indirecte avec les protéines associées aux membranes, et module l'activité de récepteurs, d'enzymes, de transporteurs, de canaux ioniques, et autres molécules de signalisation neuronale.

La Phosphatidylsérine est un composant des feuilletts membranaires internes des neurones et possède des fonctions structurelles et biochimiques spécifiques.



Les essais cliniques sur le potentiel thérapeutique des phospholipides sur le plan cognitif se sont dans un premier temps axés sur le phospholipide majoritaire, la Phosphatidylcholine (PC), candidat logique à un soutien de la transmission cholinergique. Cependant, ces recherches se sont révélées unanimement infructueuses.

Des essais cliniques se sont ensuite portés sur la Phosphatidylsérine (PS), phospholipide certes quantitativement minoritaire, mais présentant cependant un intérêt élevé sur le plan cognitif.

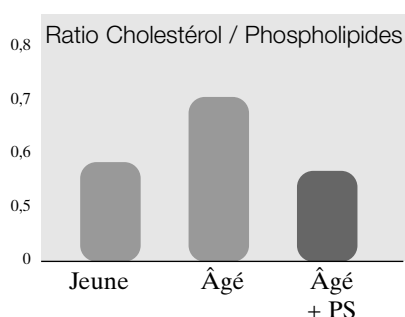


I / La Phosphatidylsérine agit contre le vieillissement physiologique des membranes neuronales.

Le vieillissement s'accompagne de changements physiologiques dans la composition des membranes neuronales : la teneur en phospholipides diminue dans le cerveau tandis que la teneur en cholestérol augmente.

Une administration régulière de Phosphatidylsérine (1) restaure chez des animaux âgés des ratios Cholestérol / phospholipides comparables à ceux des animaux jeunes, entraînant ainsi une augmentation de la fluidité et de la fonctionnalité des membranes.

La Phosphatidylsérine normalise les ratios Cholestérol / Phospholipides chez l'animal âgé, à des niveaux proches de l'animal jeune, restaurant ainsi la composition et la fluidité membranaire (1).



En outre, la Phosphatidylsérine, caractérisée par une position privilégiée dans les membranes neuronales, joue un rôle-clé dans la stabilisation des protéines par le maintien de leur exact positionnement dans la membrane neuronale. Les études animales décrivent les influences de la Phosphatidylsérine **pour le support de l'activité de nombreuses protéines essentielles à la signalisation neuronale. (1-11)**

VII / Protection et stabilisation des membranes neuronales(expérimental).

- (1) G. Calderoni, F. Aporti, F. Bellini, A.C. Sonetti, R. Rubini, S. Telato, C. Xu, A. Canotti, G. Toffano. Phospholipids as pharmacological tools in the aging brain. In: L.A. Horrocks, J.N. Kanfer, G. Porcellati (eds). Phospholipids in the nervous system, Vol II, Physiological roles. Raven Press, New York, 1985:11-19.
- (2) Araki W, Wurtman RJ. How is membrane phospholipid biosynthesis controlled in neural tissues ? J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo). 1996;42:47-54.
- (3) Chen X, Doffek K, Sugg SL, Shilyansky J. Phosphatidylserine regulates the maturation of human dendritic cells. Stress. 2004;7:119-26.
- (4) Gianotti C, Porta A, De Graan PN, Oestreich AB, Nunzi MG. B-50/GAP-43 phosphorylation in hippocampal slices from aged rats: effects of phosphatidylserine administration. Jpn J Pharmacol. 1997;75:447-50.
- (5) Kim HY, Bigelow J, Kevala JH. Substrate preference in phosphatidylserine biosynthesis for docosahexaenoic acid containing species. J Immunol. 2004;173:2985-94.
- (6) K. Kaibuchi, Y. Takay, Y. Nishizuka. Cooperative roles of various membrane phospholipids in the activation of calcium-activated, phospholipid-dependent protein kinase. J. Biol. Chem. 1981;256:7146-7149.
- (7) J. Raese, R.L. Patrick, J.D. Barchas. Phospholipid-induced activation of tyrosine hydroxylase from rat brain striatal synaptosomes. Biochem Pharmacol 1976;25:2245-2250.
- (8) S. Tsakiris, G. Deliconstantinos. Influence of phosphatidylserine on (Na+/K+)-stimulated ATPase and acetylcholinesterase activities of dog brain synaptosomal plasma membranes. Biochem J. 1984;220:301-307.
- (9) S.C. Specht, J.D. Robinson. Stimulation of the (Na+/K+)-dependent adenosine triphosphatase by amino acids and phosphatidylserine: chelation of trace metal inhibitors. Arch Biochem Biophys 1973;154:314-323.
- (10) M. Sakai, H. Yamatoya, S. Kudo. Pharmacological effects of Phosphatidylserine synthesized from soybean lecithin on brain functions in rodents. Nutr. Sci. Vitaminol. 1996 ;42 :47-54.
- (11) E. Sinforiani, C. Agostinis, P. Merlo, S. Gualtieri, M. Mauri, A. Mancuso, Cognitive Decline in ageing brain. Therapeutic Approach with Phosphatidylserine. Clin. Trials J. 1987;24:115-124.



II / La Phosphatidylsérine agit contre l'affaiblissement des neurotransmissions associé au vieillissement.

- **La Phosphatidylsérine soutient l'ACTIVITÉ ELECTRIQUE.**

La pompe NA/K ATPase, régulant le gradient Sodium / Potassium entre l'intérieur et l'extérieur des cellules nerveuses, est un acteur primordial de l'excitabilité neuronale. Il a été montré (12) que cette enzyme fonctionne de manière optimale seulement lorsque la teneur en Phosphatidylsérine est maintenue adéquate.

- **La Phosphatidylsérine active la SYNTHÈSE et la LIBÉRATION d'ACETYLCHOLINE.**

Rappelons que 30 % des disponibilités totales d'acétylcholine sont utilisées par minute ; le turn-over de ce neuromédiateur est 10 fois supérieur à celui des autres neuromédiateurs dans le cerveau. Le taux de re-synthèse de l'acétylcholine (effectué par la ChAT : Choline acetyl transferase) est ainsi absolument déterminant pour le bon fonctionnement du cerveau. Les études animales associent le déclin cognitif à une réduction des neurones corticaux ChAT-positifs. Un enrichissement en Phosphatidylsérine restaure les valeurs des cellules ChAT-positives à un niveau comparable à celui de l'animal jeune. La Phosphatidylsérine, activatrice de la ChAT, est ainsi impliquée dans le maintien d'une quantité disponible adéquate d'acétylcholine.

La capacité de la Phosphatidylsérine d'activation de la libération d'acétylcholine a été quantifiée dans des études sur des rats âgés (1-7). (traduction d'étude page suivante).

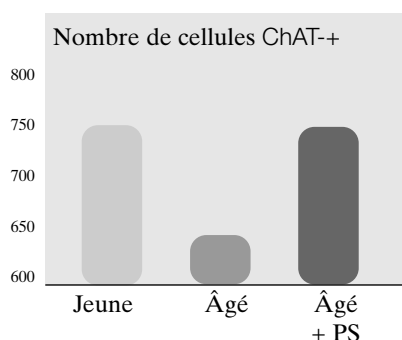
- **La Phosphatidylsérine stimule la libération de DOPAMINE (8,9).**

- **La Phosphatidylsérine stimule la neurotransmission du GLUTAMATE au niveau de ses récepteurs NMDA (10,11).**

Les neurotransmissions cholinergiques, dopaminergiques, glutaminergiques jouent un rôle fondamental et coopératif dans la mémoire, l'apprentissage et la cognition. Le vieillissement s'accompagne d'un ralentissement de leur activité. La Phosphatidylsérine est un constituant physiologique dont l'administration dans le cadre du vieillissement entraîne une activation globale de ces trois systèmes majeurs de neurotransmissions.

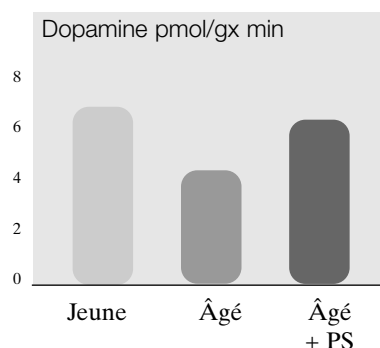
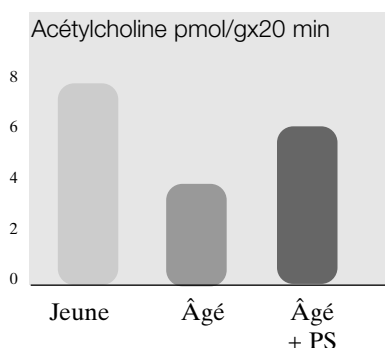


RÉSULTATS : PHOSPHATIDYLSÉRINE ET NEUROTRANSMISSIONS



L'administration de Phosphatidylsérine (PS) rétablit les cellules ChAT-positives (Choline acetyl transferase), favorisant la synthèse et la libération du neurotransmetteur Acétylcholine (1)

L'administration de Phosphatidylsérine rétablit la libération de l'Acétylcholine et de la Dopamine. La libération des deux neurotransmetteurs est diminuée avec l'âge (1 – 12)



VIII / Activation physiologique de neurotransmissions(expérimental).

- 1) M.G. Vannucchi, G. Pepeu. Effect of Phosphatidylserine on Acetylcholine Release and Content in Cortical Slices From Aging Rats. *Neurobiol Aging* 1987;8(5):403-407.
- (2) M.G. Vannucchi, F. Casamenti, G. Pepeu. Decrease of acetylcholine release from cortical slices in aged rats : investigations into its reversal by Phosphatidylserine. *J. Neurochem* 1990;55:819-25.
- (3) G. Pepeu, L. Giovannelli, M.G. Giovannini, F. Pedata. Effects of Phosphatidylserine on cortical acetylcholine release and calcium uptake in adult and aging rats. In *Phospholipid research and the nervous system. Biochemical and molecular pharmacology*. L.A. Horrocks, L. Freysz, G. Toffano (Eds), Liviana Press, Padova, 1986:265-271.
- (4) M.G. Vannucchi, F. Casamenti, G. Pepeu. Decrease of Acetylcholine release from cortical slices in aged rats : investigations into its reversal by Phosphatidylserine. *J. Neurochem.* 1990;55:819-825.
- (5) F. Casamenti, P. Mantovani, L. Amaducci, G. Pepeu. Effect of phosphatidylserine on acetylcholine output from the cerebral cortex of the rat. *J. Neurochem* 1979 ;32 :529-533.
- (6) F. Casamenti, C. Scali, G. Pepeu. Phosphatidylserine reverses the age-dependent decrease in cortical acetylcholine release: a microdialysis study. *Eur. J. Pharmacol* 1991;194:11-16.
- (7) F. Pedata, L. Giovannelli, G. Spignoli, M.G. Giovannini, G. Pepeu. Phosphatidylserine increases acetylcholine release from cortical slices in aged rats. *Neurobiol Aging* 1985;6:337-339.
- (8) S. Mazzari, A. Battistella. Phosphatidylserine effects on dopamine release from striatum synaptosomes. In : *Multidisciplinary Approach to Brain Development*. C. Benedetta, R. Balazs, G. Gombos, G. Porcellani (Eds.). Elsevier/North Holland, Amsterdam, 1980:569-570.
- (9) Argentiero, V., Tavolato, B. Dopamine (DA) and serotonin metabolic levels in the cerebrospinal fluid (CSF) in Alzheimer's presenile dementia under basic conditions and after stimulation with cerebral cortex phospholipids (BCPL). *J Neurology (Zeitschrift Neurol)* 1980;224:53-58.
- (10) S.A. Cohen, W.E. Müller. Age-Related alterations of NMDA-receptor properties in the mouse forebrain : partial restoration by chronic phosphatidylserine treatment. *Brain Research* 1992;584:174 -180.
- (11) Borghese C.M. Phosphatidylserine increases Hippocampal Synaptic Efficacy. *Brain Research* 1993;31:697-700.
- (12) S. Tsakiris, G. Deliconstantinos. Influence of phosphatidylserine on (Na+/K+)-stimulated ATPase and acetylcholinesterase activities of dog brain synaptosomal plasma membranes. *Biochem J.* 1984;220:301-307.



II / La Phosphatidylsérine agit contre l'affaiblissement des neurotransmissions associé au vieillissement (suite)

Effet de la Phosphatidylsérine sur la libération et la quantité d'acétylcholine au niveau de coupes corticales de rats âgés.

Vannucchi MG, Pepeu G.

Département de Pharmacologie Préclinique et Clinique, Université de Florence, Italie.

Neurobiology of Aging 1987; 8 : 403-7

Résumé

Des coupes corticales ont été préparées à partir de rats mâles âgés de 3 à 28 mois. Les coupes ont été superfusées avec une solution de Krebs enrichie en choline et en physostigmine. Elles ont été stimulées électriquement à des fréquences de 1, 2 et 5 Hz pendant des périodes de 5 mn précédées et suivies de périodes de repos. La quantité d'acétylcholine libérée pendant les périodes de stimulations a été quantifiée par dosage biologique. Dans certaines expériences, la quantité d'acétylcholine a été mesurée à la fin de la période de la superfusion dans les coupes stimulées et non stimulées. La libération d'acétylcholine était constante chez les rats âgés de 3 et 11 mois à chaque fréquence testée et montrait une diminution de 50 % entre 11 et 14 mois sans diminution supplémentaire jusqu'à 28 mois. Aucune différence dans la libération d'acétylcholine n'a été détectée chez les rats âgés entre 3 et 11 mois si ils étaient pré-traités avec de la Phosphatidylsérine (15 mg/kg sur une période d'au moins 7 jours). L'effet de la Phosphatidylsérine a duré 5 jours après l'arrêt du traitement. Il n'y a pas eu de différence de quantité d'acétylcholine entre les coupes stimulées et non stimulées chez les jeunes rats de 3 mois. Chez les rats âgés de 16 mois, la stimulation a généré une diminution d'environ 44 % de la quantité d'acétylcholine. Cette diminution n'est pas intervenue chez les rats pré-traités avec de la Phosphatidylsérine pendant 7 jours. La Phosphatidylsérine apparaît capable de rétablir la libération d'acétylcholine chez les rats âgés en maintenant au niveau des coupes une quantité adéquate d'acétylcholine.

IX / Modèles cognitifs animaux (expérimental).

- (1) Ammassari-Teule M, Fagioli S, Maritati M, Populin R, Pavone F. Chronic administration of phosphatidylserine during ontogeny enhances subject-environment interactions and radial maze performance in C57BL/6 mice. *Neurobiol Aging*. 1993;14:401-406.
- (2) Blokland A, Honig W, Brouns F, Jolles J. Cognition-enhancing properties of subchronic phosphatidylserine (PS) treatment in middle-aged rats: comparison of bovine cortex PS with egg PS and soybean PS. *J Neurochem*. 2004;89:1368-77.
- (3) Castilho JC, Perry JC, Andreatini R, Vital MA. Phosphatidylserine: an antidepressive or a cognitive enhancer ? *Lipids*. 1987;22:744-50.
- (4) Corwin J & al. Behavioral effects of phosphatidylserine in the aged Fischer 344 rat : amelioration of passive avoidance deficits without changes in psychomotor task performance. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 1987;9:657-60.
- (5) F. Drago, P.L. Canonico, U. Scapagnini. Behavioral effects of PS in the aged rats. *Neurobiol. Aging* 1981;2:209-213.
- (6) Fagioli S, Castellano C, Oliverio A, Pavone F, Populin R, Toffano G. Phosphatidylserine administration during post-natal development improves memory in adult mice. *Physiol Behav*. 1990;47:755-60.
- (7) Furushiro M & al. Effects of oral administration of soybean lecithin transphosphatidylated phosphatidylserine on impaired learning of passive avoidance in mice. *Nutr Neurosci*. 2001;4:121-34.
- (8) Perry JC, Da Cunha C, Anselmo-Franci J, Andreatini R, Miyoshi E, Tufik S, Vital MA. Behavioural and neurochemical effects of phosphatidylserine in MPTP lesion of the substantia nigra of rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2004;28:731-8.
- (9) Sakai M, Yamatoya H, Kudo S. Pharmacological effects of phosphatidylserine enzymatically synthesized from soybean lecithin on brain functions in rodents. *Nutrition*. 1999;15:778-83.
- (10) S Suzuki, H Yamatoya, M Sakai, A Kataoka, & al. Oral Administration of Soybean Lecithin Transphosphatidylated Phosphatidylserine Improves Memory Impairment in Aged Rats. *J. Nutr*. 2001;131: 951-2956.



III / La Phosphatidylsérine prévient la perte de densité dendritique associée à l'âge.

Les connexions dendritiques des neurones pyramidaux de l'hippocampe sont spécialisées, en coopération avec les neurones glutaminergiques corticaux, dans les processus de stockage / mise à disposition d'informations. Chez l'homme, la perte de densité dendritique associée à l'âge a été montrée corrélée au degré du déclin cognitif. Cet aspect a été étudié à travers un recensement morphologique des populations de neurones cholinergiques de tranches d'hippocampe de rat. Un traitement à long terme par la Phosphatidylsérine s'oppose à la diminution de la densité dendritique.

Effets de l'administration de Phosphatidylsérine sur les changements structurels associés à l'âge dans l'hippocampe et le complexe septal du rat.

Nunzi MG, Milan F, Guidolin D, Polato P, Toffano G.
Laboratoires Fidia Research, P. Abano Terme, Italie.

Neurobiology of Aging, 1987, 8 : 501-510

Résumé

La densité des épines dendritiques des neurones pyramidaux CA1 dans l'hippocampe et les caractéristiques morphométriques de la population neuronale cholinergique du complexe septal, a été étudiée chez des jeunes rats (4 mois), chez des rats âgés (27 mois), et chez des rats ayant reçu une administration de Phosphatidylsérine (50 mg/kg/moule, en suspension dans de l'eau potable) sur une longue période. Chez les rats âgés, la densité des épines a significativement diminué de 12,11 % dans les dendrites basaux et de 10,64 % dans les apicaux, par rapport aux contrôles chez les jeunes. Dans la population de neurones cholinergiques du septum interne et de la bande diagonale, le vieillissement a induit une diminution statistiquement significative du nombre de cellules (-19,6 %), de l'aire du soma (-18,5 %), du diamètre cellulaire maximal (-9,2 %), et au niveau de la zone couverte par tous les profils cholinergiques (-33 %). En revanche, aucune diminution significative des paramètres structurels mentionnés précédemment n'a été observée chez les rats âgés traités par la Phosphatidylsérine comparé aux individus jeunes. Les mécanismes qui sous-tendent les effets bénéfiques de la Phosphatidylsérine peuvent vraisemblablement être attribués aux actions pharmacologiques exercées par la Phosphatidylsérine sur les membranes neuronales, la neurotransmission et/ou l'interaction avec le NGF (Facteur de Croissance Nerveux).

IX / Modèles cognitifs animaux (expérimental) (suite).

(11) Valzelli L, Kozak W, Zanotti A, Toffano G. Activity of phosphatidylserine on memory retrieval and on exploration in mice. *Psychopharmacology (Berl)*. 1989;99:316-21.

(12) Wen Z, Kim HY. Alterations in hippocampal phospholipid profile by prenatal exposure to ethanol. *J Neurochem*. 1989;53:472-81.

(13) Zanotti A, Valzelli L, Toffano G. Chronic phosphatidylserine treatment improves spatial memory and passive avoidance in aged rats. *Neurosci Lett*. 1989;101:229-33.

(14) A. Zanotti, F. Aporti, R. Rubini, G. Toffano. Learning and memory deficits in rat during aging: effect of phosphatidylserine treatment. In: *Modulation of central and peripheral transmitter function*. Liviana Press, Padova, 1986:323-330.

(15) A. Zanotti, L. Balzelli, G. Toffano. Chronic phosphatidylserine treatment improves special memory and passive avoidance in aged rats. *Psychopharmacology* 1989;99:316-321.

(16) F. Aporti, R. Borsato, G. Calderoni. Age-dependent spontaneous EEG bursts in rats: effect of brain phosphatidylserine. *Neurobiol. Aging* 1986;7:115-120.

(17) A. Zanotti, F. Aporti, G. Toffano, L. Balzelli. Effects of phosphatidylserine on avoidance relearning in rats. *Pharmacol Res Comm* 1984 ;16 :485-493.



II / Les phytonutriments contre le vieillissement cérébral.

*Revue NUTRANEWS, éditée par l'Association Nutrition et Prévention
www.nutranews.org, juin 2001*

Aux effets propres du vieillissement cérébral physiologique peuvent s'ajouter les effets des pathologies neurosensorielles et neuropsychiques dont l'incidence augmente avec l'âge. Les déficits nutritionnels aggravent le vieillissement neurologique normal et pathologique. La prise en charge globale d'un patient, atteint de troubles neurologiques fonctionnels et somatiques, est largement améliorée par l'application clinique des données scientifiques relatives au métabolisme des nutriments. L'origine alimentaire des composants des tissus neurologiques ainsi que celle des médiateurs assurant les fonctions motrices, sensibles, mentales et psychiques, doivent être mises en valeur. Elles concernent, en particulier, les acides gras polyinsaturés, les acides aminés, les vitamines et les oligo-éléments. Ces micronutriments participent à la régulation des communications neuroneurales et neuromusculaires. Ils jouent un rôle de protection vis-à-vis des processus dégénératifs des neurones.

Un composant essentiel des membranes cellulaires

La phosphatidylsérine est un composant phospholipidique essentiel des membranes cellulaires cérébrales. La supplémentation en phosphatidylsérine permet de prévenir et même d'enrayer la dégradation de ces membranes. Sous la direction du Docteur T. Crook, une étude multicentrique en double aveugle a été menée : 149 patients âgés de 50 à 75 ans ont reçu pendant 12 semaines 100 mg de phosphatidylsérine, 3 fois par jour, ou un placebo. Au bout de trois semaines, les patients supplémentés ont réalisé des progrès importants sur la mémoire des noms et des visages, l'apprentissage de nouveaux noms et visages et la reconnaissance visuelle. Les progrès étaient d'autant plus significatifs que l'état de départ était dégradé. De plus, d'autres améliorations ont été notées : meilleure capacité à mémoriser les numéros de téléphone et l'emplacement de certains objets, davantage de concentration pour la lecture et la conversation. Certains de ces progrès ont persisté jusqu'à quatre semaines après l'arrêt de la supplémentation (Crook T, Psychopharmacol Bull 1992).

X / La Phosphatidylsérine dans la presse médicale française.

- (1) « Un complément alimentaire contre les troubles de la mémoire liés à l'âge ». Dr A Marie. Le Quotidien du Médecin , 06/1999.
- (2) « Un complément alimentaire contre les troubles de la mémoire liés à l'âge ». S Barbier. <http://www.world-medical-clinic.com/France>, 2000.
- (3) « Neuro Nutrition / Phosphatidylserine (PS) et détérioration cérébrale associée au vieillissement ». Nutranews, 11/1997.
- (4) « Un cerveau sur mesure / neuro-nutriments dont l'efficacité est scientifiquement démontrée ». Nutranews, 04/1998.
- (5) « Les phyto-nutriments contre le vieillissement cérébral ». Nutranews, 06/2001. (www.nutranews.org)
- (6) « Les suppléments pour une meilleure mémoire ». Nutranews, 03/ 2002.
- (7) « GPC, galantamine, PS, les nouveaux nutriments anti-vieillessement du cerveau ». Nutranews, 12/2003.
- (8) « Phosphatidylsérine ». Réseau Protéus (francophone), 01/2004. (www.reseauaproteus.com)
- (9) « Maladie d'Alzheimer ». Réseau Protéus (francophone), 01/2004.
- (10) « Toujours jeune grâce aux compléments alimentaires » aux éditions Marabout (livre grand public). A Dufour, D Festy, 2004.
- (11) « Mémoire totale ». aux éditions Alpen (en pharmacie) (livre grand public). Dr D Vautrin, 2005.
- (12) "Ingrédients anti-âge et vieillissement du système nerveux central, mémoire et vision." Conférence Société Française des Anti-oxydants (SFA). 10/2004



Un complément alimentaire contre les troubles de la mémoire liés à l'âge.

Le Quotidien du médecin. Article du 11 Juin 1999 par Dr Alain Marie

L'arrivée sur le marché français, au titre de complément alimentaire, de Cognito, premier produit à teneur garantie en lipamin PS (phosphatidylsérine) mérite d'être mentionnée car elle traduit indirectement une « internationalisation » du monde de la santé. En effet, Cognito revendique un effet bénéfique sur les troubles de la mémoire liés à l'âge sans, pour autant, avoir le statut de médicament.

L'histoire de la lipamin est en effet peu banale pour un complément alimentaire : Lipamin® est un terme qui recouvre les phospholipides, constituants naturels des membranes cellulaires, présents dans de nombreux organismes végétaux (soja, colza, tournesol) et animaux (cerveau, œuf...). Il existe de nombreuses sortes de phospholipides dont la phosphatidylcholine ou Lipamin® PC et la phosphatidylsérine (PS) ou Lipamin® PS.

Or, comme le souligne le Dr J. Louis-Sylvestre (directeur du laboratoire de neurologie de la nutrition, hôpital Bichat, Paris), la phosphatidylsérine (PS) a fait l'objet, depuis 1986, de plus de quarante études cliniques rigoureuses (versus placebo, sur des groupes de 40 à 425 sujets) réalisées chez des sujets de plus de 50 ans présentant des perturbations de la fonction mnésique.

Aux États-Unis, la Clinique de la mémoire

Aux États-Unis, la PS est notamment défendue par Thomas Crook, fondateur d'une « Clinique de la mémoire » et qui a montré les effets de la Lipamin® PS sur la baisse des capacités de mémorisation, dans une étude en double aveugle versus placebo réalisée chez 250 personnes de plus de 55 ans (1997) : amélioration nette de la mémorisation visuelle (souvenir d'informations écrites), auditive immédiate ou différée (citation immédiate de mots ou souvenir des mots entendus une heure après leur citation). Ces travaux suggèrent, en outre, que l'amélioration dépend de la gravité de l'atteinte de départ et que l'instauration d'un traitement préventif, dès l'apparition des premiers troubles mnésiques, retarderait leur développement.

Vente en Pharmacie

Ces résultats ont été obtenus, pour la plupart, par l'administration, per os, de 300 mg de PS par jour, par cures de deux à six mois. L'apport alimentaire étant insuffisant (300 mg de PS équivaut à plus de 45 kg de soja !), la supplémentation par Cognito a été proposée par le Laboratoire Membramed [NDLR : EfficScience - Allemagne] (filiale du laboratoire allemand Lucas Meyer, spécialisé dans les phospholipides) avec succès aux États-Unis où 1,7 million de boîtes sont vendues chaque année depuis 1995. Après le Royaume-Uni mais avant l'Allemagne, la France découvre aujourd'hui Cognito, vendu exclusivement en pharmacie mais avec le simple statut de complément alimentaire, sans AMM ; un parcours un peu surprenant, compte tenu de l'abondance de données cliniques.

(1) Conférence de presse organisée par le Laboratoire Membramed avec les Drs J.-P. Aquino (clinique de la Porte-Verte, Versailles) et J. Louis-Sylvestre (hôpital Bichat) et avec M.-F. Chosson (directeur du développement, Membramed [NDLR : EfficScience - Allemagne]).



GPC, galantamine, PS, les nouveaux nutriments anti-vieillessement du cerveau

Revue NUTRANEWS, www.nutranews.org, décembre 2003.

Des nutriments peuvent aider à maintenir ou à prolonger notre capacité de penser et de raisonner. La protection des membranes cellulaires du cerveau

La santé des membranes cellulaires du cerveau est cruciale pour le bon fonctionnement neurologique. La phosphatidylsérine (PS) est un phospholipide que l'on trouve dans toutes les cellules mais à une concentration particulièrement élevée dans les membranes cellulaires du cerveau. Dans le cerveau, elle affecte une grande variété de fonctions cellulaires nerveuses incluant la conduction des impulsions nerveuses, l'accumulation, le stockage et la libération de neurotransmetteurs, l'activité d'un certain nombre de récepteurs impliquant la décharge synaptique et le maintien biologiques des fonctions cellulaires d'entretien.

Au nombre de ses multiples fonctions figurent la stimulation de la libération de la dopamine (un régulateur de l'humeur qui contrôle les sensations physiques et le mouvement), l'augmentation de la production de l'acétylcholine (indispensable à l'apprentissage et à la mémoire), la stimulation du métabolisme du glucose dans le cerveau (le carburant utilisé par l'activité cérébrale), la réduction des niveaux de cortisol (une hormone du stress) et la stimulation de l'activité du facteur de croissance nerveuse (NGF) qui supervise la santé cholinergique. La PS a une grande biodisponibilité et traverse facilement la barrière hémato-cérébrale. Une fois dans le cerveau, la molécule de PS se glisse doucement à l'intérieur des membranes cellulaires du cerveau où elle devient disponible pour favoriser le niveau d'énergie cellulaire et l'homéostasie aussi bien que pour stimuler la production, la libération et l'activité des neurotransmetteurs. La PS sert également de réservoir précurseur pour les phospholipides, phosphatidyléthanolamine et phosphatidylcholine apparentés.

Les résultats de nombreux essais cliniques contrôlés indiquent que la PS améliore de façon importante les pertes de mémoire et autres déclin cognitifs liés à l'âge. Des recherches ont montré qu'une supplémentation avec de la phosphatidylsérine peut ralentir, voire inverser, le déclin de l'apprentissage, de l'humeur, de la mémoire, de la concentration, du souvenir des mots associé à la démence ou aux troubles cognitifs liés à l'âge chez des sujets âgés ou d'âge moyen.

Dans une étude italienne multicentrique, des chercheurs ont évalué l'effet de la PS sur la détérioration mentale sénile et l'ont comparé à celui d'un placebo. 87 sujets tests âgés de 55 à 80 ans avec une détérioration cognitive modérée ont reçu 300 mg de PS ou un placebo pendant une période de 60 jours. Les résultats d'une évaluation de suivi faite à 60 puis à 90 jours ont révélé dans le groupe traité des améliorations des fonctions cognitives et, notamment, de l'attention, de la concentration et de la mémoire à court terme. Des mesures comportementales ont également montré des améliorations des aspects de la socialisation, de la vie quotidienne ainsi qu'un engagement plus marqué dans leur environnement et leur autosuffisance (1). Une étude belge a examiné les effets de la PS sur 35 patients séniles déments hospitalisés, âgés de 65 à 91 ans et ayant des troubles cognitifs et de la mémoire légers à modérés. 17 patients ont reçu 300 mg quotidiens de PS tandis que 18 autres prenaient un placebo pendant une durée de six semaines. Utilisant différentes méthodes d'évaluation, les chercheurs ont mesuré 49 items relatifs à la vie quotidienne qu'ils ont classés en dix catégories. Les items incluaient notamment la capacité à se vêtir, à se nourrir, à contrôler sa vessie et ses intestins, à aller aux toilettes sans aide, les relations avec les autres personnes, les relations à l'environnement, les problèmes de comportement et d'expression orale. La supplémentation a amélioré ces dix paramètres (2).

Dans des cas de maladie d'Alzheimer, on a supposé que la PS influait sur des changements dans le cerveau susceptibles de soulager les symptômes de démence sénile reliés à cette maladie tels qu'une augmentation de la biodisponibilité de l'acétylcholine (3) ou une stimulation importante du métabolisme du glucose dans le cerveau. 51 patients souffrant de maladie d'Alzheimer ont été traités pendant 12 semaines avec 300 mg de PS avec, pour résultat, une amélioration significative de plusieurs fonctions cognitives dans le groupe supplémenté par rapport à celui sous placebo. Les différences étaient beaucoup plus importantes chez les patients ayant les troubles cognitifs les plus légers, suggérant que la PS pouvait être utile aux premiers stades de la maladie (4). Dans une autre étude, des chercheurs israéliens ont observé qu'une supplémentation avec 300 mg de PS pendant douze semaines améliorerait la mémoire de personnes âgées en bonne santé avec des troubles cognitifs liés au vieillissement (5).

(1) Palmieri G. *Clin Trials J* 1987 (2) Delwaide P.J. *Acta Neurol Scand* 1986

(3) Amenta F. *Mech Ageing Dev* 2001 (4) Crook T. 1992 (5) Schreiber S. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 2000.



Phosphatidylserine (PS) et détérioration cérébrale associée au vieillissement.

Revue Nutranews, www.nutranews.org, novembre 1997.

La Phosphatidylserine (PS) est un composant lipidique essentiel des membranes cellulaires cérébrales. Le vieillissement, le stress et l'oxydation altèrent ces membranes délicates. Cette altération, associée au vieillissement, entraîne une dégradation des capacités cognitives et de la mémoire.

Des études récentes démontrent que la supplémentation en PS permet de prévenir et même d'enrayer cette dégradation. Une des études les plus importantes a été réalisée sous la direction du Docteur T. Crook du "Memory Assessment Clinic" de Bethesda, Maryland. Cette étude multicentrique en double aveugle a été menée simultanément à Vanderbilt University, Stanford University School of Medicine et en Italie.

Dans cette étude, 149 patients âgés 50 à 75 ans ont reçu pendant 12 semaines soit 100 mg de PS 3 fois par jour, soit un placebo. Au bout de trois semaines, les patients supplémentés ont réalisé des progrès importants sur trois variables essentielles : mémoire des noms et visages, apprentissage de nouveaux noms et visages et reconnaissance visuelle. Les progrès étaient d'autant plus significatifs que la situation de départ était dégradée.

De plus, d'autres améliorations ont été notées : meilleure capacité à mémoriser les numéros de téléphone et l'emplacement de certains objets, davantage de concentration pour la lecture et la conversation. Certains de ces progrès ont persisté jusqu'à quatre semaines après l'arrêt de la supplémentation, suggérant ainsi une contribution de fond de la PS au traitement des déficiences cognitives.

Sur la base des améliorations obtenues, le Dr Crook calcula que "l'horloge cognitive" des participants avait été ramenée en arrière de 12 ans, un effet d'une magnitude réellement significative. Plusieurs autres études ont abouti à la même conclusion : les suppléments de PS peuvent améliorer l'apprentissage, la mémorisation, les capacités cognitives, la concentration et d'autres fonctions cérébrales.

Les mécanismes par lesquels la PS agit sont variés :

- La PS aide à maintenir les membranes cellulaires flexibles et perméables.
- La PS contribue à accroître le nombre de sites récepteurs des neurotransmetteurs.
- La PS favorise la production d'acétylcholine et de dopamine.
- La PS aide à restaurer la plasticité des synapses.
- La PS améliore le métabolisme cérébral du glucose.

(1) Crook T. Neurology 1991 (2) Crook T Psychopharmacol Bull 1993 (3) Cenacchi B. Aging Clin Exp Res 1993.

Parmi les neuro-nutriments dont l'efficacité est scientifiquement démontrée :

Nutriments	Pour prévenir le vieillissement cérébral et optimiser les fonctions cognitives	Pour lutter contre le vieillissement cérébral	Pour ralentir l'évolution de la démence sénile
Phosphatidylsérine (PS)	100 mg/jour	100 mg, 2 fois/jour	100 mg, 3 fois/jour

Revue NUTRANEWS, éditée par l'Association Nutrition et Prévention www.nutranews.org, avril 1998, « un cerveau sur mesure ».

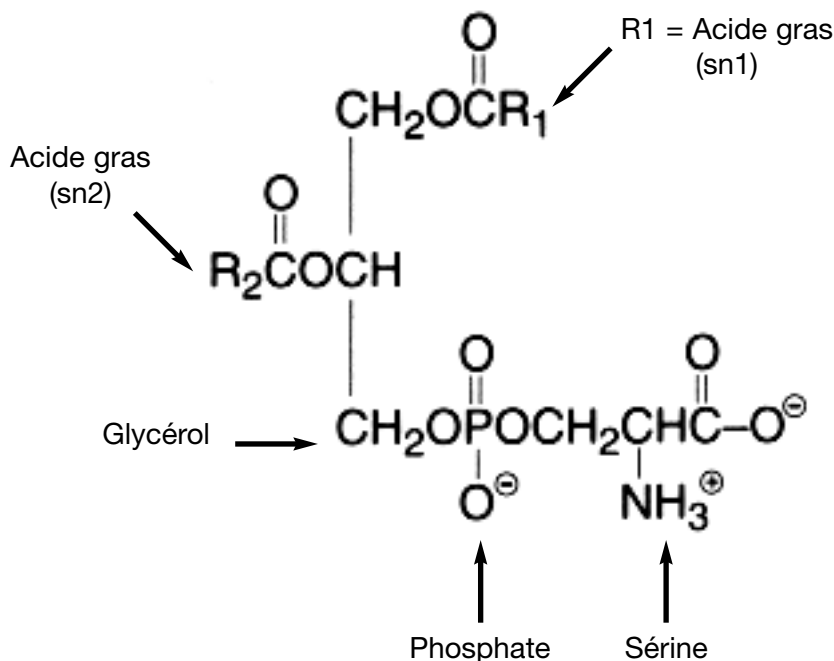


COGNITO®

Phosphatidylsérine (100 mg / capsule)

issue de lécithine de graines de soja

à haute teneur en phosphatidylsérine poly-insaturée



Composition en phospholipides	par capsule
PHOSPHATIDYLSERINE	100 mg
Phosphatidyléthanolamine	90 mg
Phosphatidylcholine	75 mg
Phosphatidylinositol	50 mg
Vitamine E	10 mg

Conseil d'utilisation

1 capsule par jour, 3 mois de traitement.
 En cas de déficit mémoriel prononcé,
 COGNITO® peut être consommé
 à raison de 2 à 3 capsules par jour.
 Eviter les prises le soir.

Note : la lécithine de soja standard a une teneur infinitésimale en phosphatidylsérine de l'ordre de 1%.

Composition moyenne en acides gras, constitutifs des phospholipides de soja :		/ capsule
• Acides Gras Essentiels poly-insaturés Omega 6 (acide linoléique)	60%	94 mg
• Acides Gras Essentiels poly-insaturés Omega 3 (acide alpha-linolénique)	7%	11 mg
• Acides gras mono-insaturés (acide oléique) :	10%	16 mg
• Acides gras saturés (acide stéarique) :	23%	36 mg

