

Traduction française de la publication originale :

Danilo Zanotta, Silvana Puricelli, Guido Bonoldi,
Unità Operativa di Medicina 2, Ospedale di Circolo di Busto Arsizio, Varese, Italy
Neuropsychiatric Disease and Treatment 2014;10 225–230.

Évaluation de l'efficacité clinique d'une préparation à base d'extrait de *Bacopa monnieri*, astaxanthine, phosphatidylsérine et vitamine E (Illumina[®]) dans le traitement du déficit cognitif léger.

Introduction

Le déficit cognitif léger

La plupart des personnes, au fur et à mesure qu'elles vieillissent, subissent un déclin progressif de leurs fonctions cognitives. Seule une infime minorité, environ 1 individu sur 100, n'est pas concernée par un tel problème au cours de son existence.

Parmi les personnes souffrant de troubles cognitifs, certaines présentent un déficit cognitif léger, qui consiste en une baisse de l'efficacité mentale allant au-delà du simple déclin physiologique attribuable au vieillissement, mais ne répondant pas aux critères nécessaires pour diagnostiquer une démence sénile ou la maladie d'Alzheimer [1].

La frontière exacte entre le déficit cognitif lié aux processus physiologiques du vieillissement et le déficit cognitif pathologique demeure difficile à tracer. On peut indiquer, de façon synthétique, que le déficit cognitif léger présente les aspects suivants :

- dégradation cognitive repérable par une mesure objective (examen neuropsychologique) ;
- témoignages des proches ou de la personne concernée concernant des oublis, une désorientation, des difficultés de concentration ou d'autres difficultés cognitives ;
- la capacité à effectuer les activités de la vie quotidienne est préservée ;
- la capacité à utiliser des instruments est préservée ou légèrement altérée.

Le déficit cognitif léger est classé en deux sous-types : amnésique et non amnésique [2].

Le déficit cognitif léger amnésique consiste en un déclin cliniquement significatif de la mémoire qui ne répond pas aux critères de la démence. Habituellement, les patients et leurs proches sont conscients d'une intensification des oublis. Par ailleurs, les autres capacités cognitives telles que les fonctions d'exécution, l'utilisation du langage, les capacités visuo-spatiales, sont relativement préservées et les activités de la vie quotidienne ne sont pas affectées, hormis peut-être une perte d'efficacité occasionnelle et de portée limitée.

Le déficit cognitif léger non amnésique se caractérise par un déclin peu prononcé des fonctions non corrélées à la mémoire, telles que l'attention, l'utilisation du langage ou les capacités visuo-spatiales.

Le type non amnésique du déficit cognitif léger est probablement moins commun que le type amnésique, et pourrait constituer une manifestation prodromique des démences non corrélées à la maladie d'Alzheimer, telles la dégénérescence lobaire fronto-temporale ou la démence à corps de Lewy [3]. Dans le cadre d'essais cliniques sur des patients atteints d'un déficit cognitif léger amnésique, plus de 90 % des sujets qui manifestaient des symptômes de progression vers la démence présentaient des signes cliniques de la maladie d'Alzheimer [4].

La prévalence estimée du déficit cognitif léger qui ressort des études de population est comprise entre 10 et 20 % des personnes âgées de plus de 65 ans [5,6,7,8,9]. Dans une étude de population réalisée aux États-Unis sur des sujets non affectés par une démence, âgés de 70 à 89 ans lors du recrutement, la prévalence du déficit cognitif léger amnésique constatée était de 11,1 %, et celle du déficit cognitif léger non amnésique de 4,9 %.

Différentes études longitudinales ont montré que la majeure partie des personnes affectées par un déficit cognitif léger présentent un risque majeur de développer une démence [5,6,7,9]. Comparativement à l'incidence de la démence dans la population générale des États-Unis, qui est de 1 à 2 % par an, son incidence parmi les patients présentant un déficit cognitif léger est significativement plus élevée, avec un pourcentage annuel compris entre 5 et 10 % de la population [10] et entre 10 et 15 % des sujets traités en clinique spécialisée (cette donnée s'explique par le fait que le déficit cognitif léger est habituellement plus avancé au moment où un sujet demande une attention médicale plus poussée) [11].

La possibilité d'identifier précocement les patients atteints du déficit cognitif léger (ou MCI pour Mild Cognitive Impairment) s'avère particulièrement importante à des fins de prévention. En effet, pour les sujets qui ont déjà développé une démence, il n'existe à l'heure actuelle que des médicaments qui agissent principalement sur les symptômes, tandis que l'intervention en phase de MCI permettrait de prolonger la durée de vie active, maintenant une bonne qualité de vie chez le sujet atteint.

En dépit de certaines données suggérant que le pourcentage de réversion au niveau cognitif normal puisse être compris entre 25 et 30 %, de récentes études prospectives ont abouti à des pourcentages plus faibles [8]. En outre, la réversion vers un statut cognitif normal dans le cadre d'un suivi à court terme n'empêche pas qu'une progression puisse se produire ultérieurement.

Le déficit cognitif léger manifeste une hétérogénéité tant dans ses manifestations cliniques que dans les étiologies proposées. Souvent, le déficit cognitif léger se manifeste cliniquement par la maladie d'Alzheimer, et on peut donc supposer dans un tel cas l'existence d'une étiologie proche entre ces deux troubles. Les formes de déficit léger non amnésique pourraient avoir pour cause des troubles cérébrovasculaires, une démence à corps de Lewy, la maladie de Parkinson, une démence fronto-temporale, un Alzheimer atypique, voire aucune pathologie sous-jacente spécifique.

Ainsi, à l'heure actuelle, les causes précises du déficit cognitif léger demeurent inconnues. Comme pour des formes de démence plus sévères, on suppose que l'origine du trouble est complexe et implique des facteurs toxiques pour les cellules nerveuses (tels la protéine bêta-amiloïde, la protéine Tau et les corps de Lewy ; à cet égard il convient de rappeler que ces mêmes marqueurs pathologiques associés aux maladies neurodégénératives ont été également rencontrés chez des sujets âgés asymptomatiques [12]), surtout celles des aires cérébrales responsables de la mémoire ou de l'apprentissage, ainsi que des altérations de la circulation sanguine cérébrale, telles que des micro-AVC localisés ou des phénomènes plus diffus d'athérosclérose.

Objectif de l'étude

L'objectif principal de cette recherche est d'évaluer l'efficacité d'une préparation phytopharmaceutique composée, constituée d'un extrait de *Bacopa monnieri*, d'un extrait d'*Haematococcus pluvialis* (contenant de l'astaxanthine), de phosphatidylsérine extraite de soja et de vitamine E d'origine végétale (Illumina®), sur les facultés cognitives chez un groupe de patients âgés de plus de 47 ans et affectés par un déficit cognitif léger (MMSE \geq 22). L'autre objectif est de vérifier la sécurité d'utilisation et la tolérance d'Illumina®.

Matériel et méthodes

Schéma expérimental

Il s'agit d'une étude clinique prospective de cohorte. Il convient de souligner qu'il existe déjà dans la littérature scientifique des études cliniques randomisées, contrôlées en double aveugle contre placebo, visant à évaluer l'efficacité et la sécurité des principaux ingrédients présents dans la préparation composée objet de l'étude ici visée.

Préparation testée

Illumina[®] a été formulée et développée par Cristalfarma S.r.l. et est enregistré en tant que complément alimentaire. Il s'agit d'une préparation phytopharmaceutique composée, constituée d'un extrait de *Bacopa monnieri*, d'un extrait d'*Haematococcus pluvialis* (contenant de l'astaxanthine), de phosphatidylsérine extraite de soja, et de vitamine E d'origine végétale (voir Tableau 1).

Teneur moyenne des ingrédients actifs par dose quotidienne	
COMPOSANTS	1 COMPRIMÉ
Microalgues, extrait sec 3 % Apport en astaxanthine	74 mg 2 mg
Bacopa, extrait sec 20% Apport en bacosides	100 mg 20 mg
Phosphatidylsérine (végétale)	30 mg
Vitamine E (végétale)	30 mg

Tableau 1 : composition qualitative et quantitative d'Illumina[®].

Participants

L'étude a prévu de recruter des sujets des deux sexes, âgés de ≥ 47 ans, affectés par un déclin cognitif de degré léger à modéré constaté au moyen du Mini Mental State Examination (MMSE ≥ 22) et par les témoignages des proches ou de la personne elle-même concernant des oublis, une désorientation, des difficultés de concentration ou d'autres difficultés cognitives. En outre, des critères d'inclusion et d'exclusion spécifiques ont été appliqués.

Critères d'inclusion

- Âge ≥ 47 ans.
- MMSE ≥ 22 et témoignages des proches ou de la personne concernée concernant des oublis, une désorientation, des difficultés de concentration ou d'autres difficultés cognitives.
- Signature du formulaire de consentement éclairé.

Critères d'exclusion

- Antécédents pathologiques récents positifs pour des pathologies psychiatriques.
- Traitement en cours par des psychotropes.
- Pathologie aiguë actuelle pouvant perturber le statut cognitif.
- Sujets ne répondant pas aux critères d'inclusion.

Dans l'ensemble, 81 sujets ont été recrutés, 38 hommes (46,9 %) et 43 femmes (53,1 %), âgés de 47 à 91 ans (âge moyen 71,33 ± 10,21 ans).

Pour 5 (6,2 %) des 81 sujets recrutés, la fiche des antécédents n'a pas été renseignée. Sur les 76 sujets restants :

- aucun ne présentait d'antécédents pathologiques récents positifs pour des pathologies psychiatriques ;
- aucun ne présentait de pathologies aiguës concomitantes susceptibles de perturber le statut cognitif ;
- 10 sujets (12,3 %) présentaient des antécédents familiaux de déclin cognitif ;
- aucun ne suivait de traitement pour la prise en charge du déclin cognitif ;
- aucun n'avait demandé d'examen complémentaires ;
- 4 sujets (4,9 %) présentaient des anomalies de la chimie sanguine (gammopathie monoclonale, valeur élevée du PSA, hyperglycémie, dyslipidémie) ;
- 3 sujets (3,7 %) présentaient des allergies à des médicaments ou aux arachides ;
- 3 sujets (3,7 %) présentaient un examen clinique anormal ;
- 48 sur 71 sujets (67,6 %) présentaient d'autres pathologies concomitantes non corrélables avec un statut de déclin cognitif.

Procédure

Les 81 sujets recrutés ont été soumis, durant leur première visite, au test ADAS-cog (Échelle d'évaluation de la maladie d'Alzheimer, sous-échelle cognitive) ainsi qu'au test de l'horloge (Clock Drawing Test) afin d'identifier le statut mental pré-traitement. Par la suite, chaque patient a pris un comprimé par jour d'Illumina[®], juste avant le déjeuner, durant 60 jours consécutifs.

A l'issue des 60 jours de traitement, tous les patients ont passé une seconde visite chez le médecin investigateur, durant laquelle le test ADAS-cog et le test de l'horloge ont été de nouveau administrés.

Au cours de cette seconde visite, chaque patient a également renseigné un questionnaire concernant l'efficacité perçue et la tolérance d'Illumina[®].

Chaque médecin investigateur a de surcroît noté, s'il le jugeait opportun, ses éventuels commentaires ou observations concernant l'évolution du traitement.

Tests neuropsychologiques

Chaque participant a été soumis au test MMSE au moment du recrutement. Ce test a été suivi par l'administration du test ADAS-cog et du test de l'horloge.

Le MMSE possède un score total compris entre une valeur minimale de 0 et une valeur maximale de 30 points. Il a été administré dans le but de vérifier le statut cognitif initial et d'exclure la présence d'un déficit intellectuel. Le critère d'inclusion correspondant prévoyait un résultat initial à ce test égal ou supérieur à 22 points. Au-dessous de ce seuil il est possible de supposer la présence d'une détérioration cognitive telle que la maladie d'Alzheimer ou une autre forme de démence.

Le test ADAS-cog et le test de l'horloge ont été administrés avant le début de la prise d'Illumina[®] et à l'issue des 60 jours de traitement dans le but d'évaluer les capacités cognitives.

Le test de l'horloge, notamment, examine les capacités de planification et les capacités constructives du sujet, tandis que le test ADAS-cog évalue des caractéristiques spécifiques d'efficacité cognitive, sensibles au processus de détérioration à l'œuvre dans la démence dégénérative primaire. Cet instrument est en mesure de fournir une évaluation spécifique de la gravité des troubles du comportement de type tant cognitif que non cognitif.

L'ADAS-cog réunit 11 épreuves, dont 9 sont relatives à l'évaluation fonctionnelle (compréhension du langage parlé, rappel de consignes, difficultés à trouver ses mots, exécution d'ordres, dénominations d'objets et de doigts, praxie constructive, praxie idéatoire, orientation, capacités verbales), tandis que les 2 autres sont des épreuves objectives de mémorisation (rappel et reconnaissance de mots).

Contrôle des évènements indésirables

Chaque cas a fait l'objet d'une surveillance étroite afin de vérifier si des évènements indésirables imputables à la prise d'Illumina[®] survenaient. Le but recherché était de pouvoir cataloguer les évènements indésirables rapportés volontairement par les sujets ainsi que ceux ressortant d'une exploration opportune menée par les investigateurs, et auxquels les sujets n'auraient pas prêté attention.

Statistiques

Les résultats de chaque test ont été analysés en utilisant le test univarié t-student ainsi que le test multivarié MANOVA (Measures of Analysis of Variance). Le seuil de signification statistique a été fixé à $p \leq 0,05$.

Résultats

L'échantillon analysé statistiquement au terme des 60 jours était constitué de 77 sujets en raison de 4 sorties d'étude : un sujet pour des troubles gastriques provoqués probablement par la prise de corticoïdes, un sujet par impossibilité d'administrer le test à la fin du traitement, et les deux derniers pour des raisons non indiquées mais non liées à de possibles évènements indésirables, selon les informations communiquées par le médecin investigateur.

Le Tableau 2 présente les statistiques univariées relatives à l'état général sous forme de moyenne des scores \pm écarts-types relatifs au test ADAS-cog et au test de l'horloge. Les scores ADAS-cog affichaient une valeur moyenne de $14,37 \pm 6,30$ tandis que, après 2 mois de traitement, la valeur moyenne était de $9,81 \pm 5,16$ ($p < 0,001$), démontrant une amélioration significative du statut cognitif des sujets traités.

Le Test de l'horloge a lui aussi mis en évidence une amélioration statistiquement significative du statut cognitif, avec une progression d'une valeur moyenne initiale de $8,29 \pm 2,47$ vers une valeur moyenne en fin de traitement de $8,84 \pm 2,09$ ($p = 0,024$).

Le Tableau 3 et le Graphique 1 présentent les scores pré- et post-traitement obtenus aux épreuves individuelles comprises dans le test ADAS-cog. Les scores obtenus aux épreuves « Rappel de mots », « Exécution d'ordres », « Reconnaissance de mots », « Capacités verbales », « Difficultés à trouver les mots recherchés dans le cadre du langage parlé » et « Compréhension du langage parlé » se sont améliorés de manière statistiquement significative ($p < 0,001$). Les scores obtenus par les sujets dans les épreuves « Dénomination d'objets et de doigts » ($p = 0,017$), « Praxie constructive » ($p = 0,028$), « Orientation » ($p = 0,034$) et « Capacité à se rappeler les consignes lors du test de reconnaissance de mots » ($p = 0,002$) ont également mis en évidence une amélioration statistiquement significative, toutefois moins marquée que pour les autres épreuves mentionnées.

Pour l'épreuve « Praxie idéatoire », il n'a pas été constaté d'amélioration statistiquement significative après 60 jours de traitement.

Outre l'élaboration statistique univariée (t-student), on a souhaité vérifier si les résultats obtenus aux deux tests étaient dépendants de variables tels que l'âge, le sexe, les antécédents familiaux de déclin cognitif, les pathologies concomitantes, les traitements en cours et le score obtenu au test MMSE. Pour cette analyse, le modèle MANOVA sur mesures répétées à conception factorielle complète a été utilisé, modèle dont les variables non significatives ont été éliminées progressivement. Cette analyse statistique a permis de constater, sur un échantillon de 72 sujets (sur les 77 sujets initiaux, les 5 sujets pour lesquels la fiche des antécédents n'était pas disponible ont été exclus), que l'unique variable exerçant un effet sur les résultats au test de l'horloge est la variable intra-sujet pré- et post-traitement.

De même, en ce qui concerne le score total obtenu au test ADAS-cog, le sexe, l'âge, les antécédents familiaux de déclin cognitif, l'issue de l'examen clinique et les éventuelles autres pathologies concomitantes n'ont pas conditionné le résultat. En revanche, une interaction significative a été relevée entre le traitement (variable intra-sujet) et le score au test MMSE (co-variable, $p = 0,021$) : les résultats se sont avérés statistiquement plus significatifs chez les sujets présentant un score plus élevé au test MMSE.

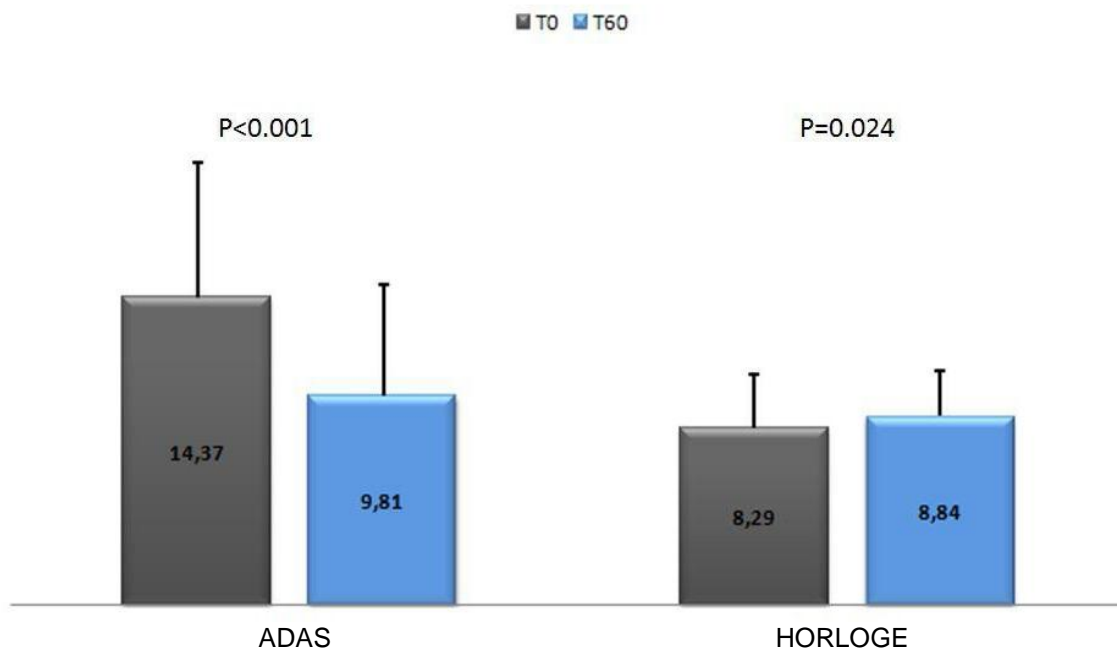
Outre l'évaluation des questionnaires ADAS-cog et du test de l'horloge, le protocole clinique incluait également une vérification de la tolérance et de l'efficacité du traitement perçue par le patient, dans le but d'évaluer le degré de satisfaction du sujet vis-à-vis du traitement. La perception par le patient de l'efficacité du traitement par Illumina[®] était optimale pour 15 % des sujets, bonne pour 39 %, assez bonne pour 33 %, tandis que les 13 % restants (y compris les 4 sujets ayant quitté l'étude avant son terme) l'ont jugée faible ou nulle. La tolérance était optimale pour 73 % des patients et bonne pour 26 % d'entre eux (Graphique 4).

Selon les commentaires des médecins investigateurs, Illumina[®] s'est avéré efficace pour la prise en charge de sujets atteints d'un déficit cognitif léger, qui ont non seulement présenté une amélioration des performances mentales mais ont également constaté une meilleure qualité et durée du sommeil nocturne, un meilleur état de vigilance, une vitalité accrue, une meilleure capacité de concentration et une attention renforcée, sans subir d'évènements indésirables.

Test administré	Temps	N	Score minimal	Score maximal	Moyenne	Ecart-type	Test t	Valeur P
ADAS-cog	T0	80	5,30	52,66	14,37	6,30	9,645	<0,001
	T60	78	1,60	28,33	9,81	5,16		
Test de l'horloge	T0	76	1,00	14,30	8,29	2,47	-2,308	0,024
	T60	78	2,00	10,00	8,84	2,09		

Tableau 2 : Résultats de l'élaboration statistique univariée t-student

Résultats obtenus au test avant et après le traitement

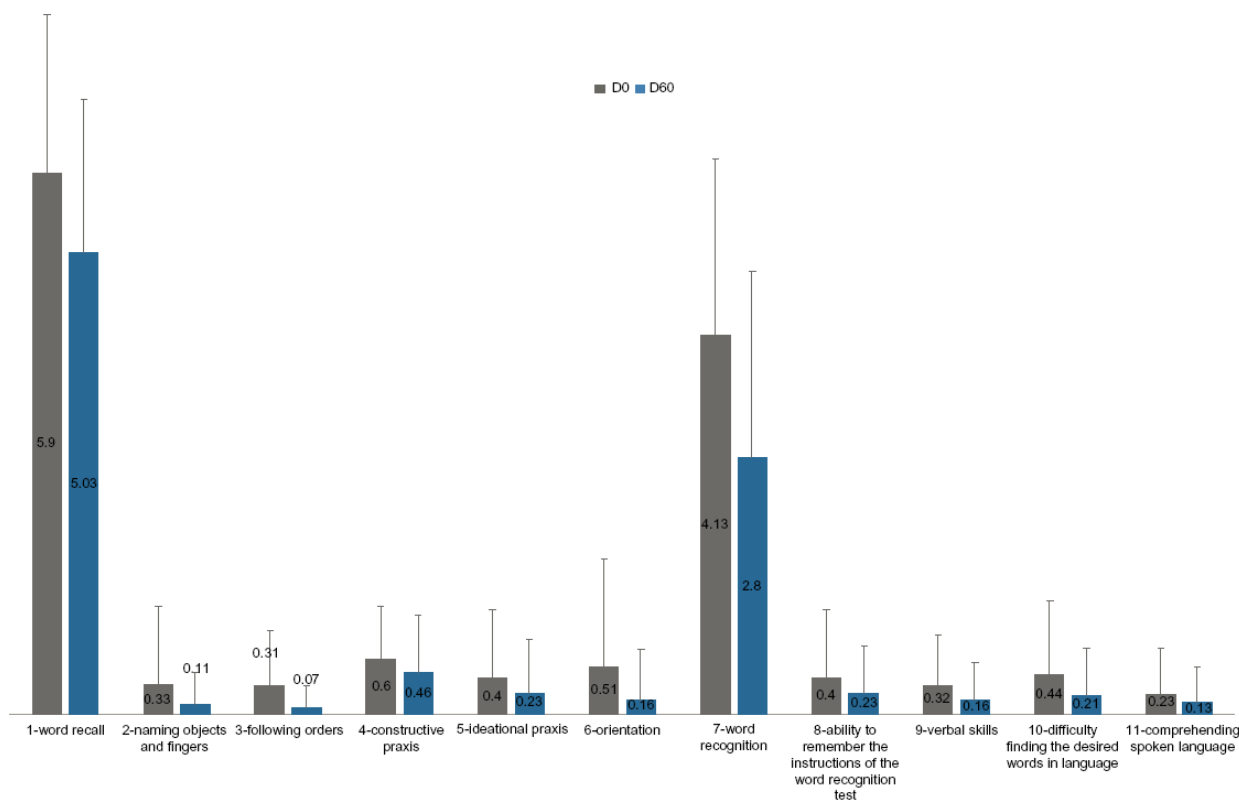


Graphique 1 : Représentation graphique de la moyenne des scores obtenus par les patients au test ADAS-cog et au test de l'horloge avant et après le traitement par Illumina®.

Épreuve du test ADAS-cog	Temps	N	Score minimal	Score maximal	Moyenne	Écart-type	Test t	Valeur P
Rappel de mots	T0	77	2,00	10,00	5,90	1,78	5,721	<0,001
	T1	76	0,60	9,66	4,96	1,78		
Dénomination d'objets et de doigts Ddoigts	T0	77	0,00	5,00	0,39	0,95	2,432	0,017
	T1	76	0,00	3,00	0,14	0,45		
Exécution d'ordres	T0	77	0,00	2,00	0,21	0,44	3,934	<0,001
	T1	76	0,00	1,00	0,04	0,20		
Praxie constructive	T0	77	0,00	2,00	0,66	0,60	2,240	0,028
	T1	76	0,00	2,00	0,55	0,64		
Praxie idéatoire	T0	77	0,00	5,00	0,47	0,80	1,793	ns
	T1	76	0,00	5,00	0,34	0,86		
Orientation	T0	77	0,00	6,00	0,51	1,17	2,162	0,034
	T1	76	0,00	5,00	0,26	0,81		
Reconnaissance de mots	T0	77	1,00	12,00	4,47	1,88	5,857	<0,001
	T1	76	0,00	13,00	3,00	2,40		
Rappel des instructions lors du test de reconnaissance de mots	T0	77	0,00	5,00	0,51	0,80	2,833	0,002
	T1	76	0,00	5,00	0,34	0,76		
Capacités verbales	T0	76	0,00	3,00	0,41	0,59	3,939	<0,001
	T1	76	0,00	3,00	0,24	0,54		
Trouver les mots recherchés dans le cadre du langage parlé	T0	77	0,00	5,00	0,51	0,85	4,472	<0,001
	T1	76	0,00	5,00	0,30	0,75		
Compréhension du langage parlé	T0	77	0,00	2,00	0,32	0,52	3,566	0,001
	T1	75	0,00	2,00	0,19	0,46		

Tableau 3 : Moyenne des scores obtenus par les patients aux épreuves individuelles du test ADAS-cog avant et après le traitement par Illumina®

Résultats obtenus à chacun des items du test ADAS avant et après le traitement



Graphique 2 : Scores obtenus aux épreuves du test ADAS-cog

Légende du graphique :

- | | |
|--|--|
| 1. RAPPEL DE MOTS (/10) | 8. CAPACITÉ À SE RAPPELER LES CONSIGNES LORS DU TEST DE RECONNAISSANCE DE MOTS (/5) |
| 2. DÉNOMINATION D'OBJETS ET DE DOIGTS (/5) | 9. CAPACITÉS VERBALES (/5) |
| 3. EXÉCUTION D'ORDRES (/5) | 10. DIFFICULTÉS À TROUVER LES MOTS RECHERCHÉS DANS LE CADRE DU LANGAGE SPONTANÉ (/5) |
| 4. PRAXIE CONSTRUCTIVE (/5) | 11. COMPRÉHENSION DU LANGAGE PARLÉ (/5) |
| 5. PRAXIE IDÉATOIRE (/5) | |
| 6. ORIENTATION (/5) | |
| 7. RECONNAISSANCE DE MOTS (/12) | |

Discussion

Le déficit cognitif léger consiste en une baisse de l'efficacité mentale qui va au-delà du simple déclin physiologique dû à l'âge, mais ne réunit pas les critères qui permettent de définir une démence sénile ou la maladie d'Alzheimer. Le tableau symptomatologique associable au déficit cognitif léger (MCI pour Mild Cognitive Impairment) associe une perte de mémoire, des difficultés de concentration, une désorientation ou d'autres altérations cognitives.

Le déficit cognitif léger peut avoir un retentissement important sur les capacités productives de la personne atteinte, nuire à son estime de soi et engendrer un stress considérable. La possibilité d'identifier précocement les patients atteints d'un déficit cognitif léger s'avère particulièrement importante pour mettre en œuvre des stratégies thérapeutiques qui visent à prolonger la durée de vie active, tout en maintenant une bonne qualité de vie.

Il n'existe pas de traitements pharmacologiques reconnus pour traiter le déficit cognitif léger. La Food and Drug Administration, l'agence de surveillance des aliments et des médicaments des États-Unis, n'a par exemple approuvé aucun médicament destiné au traitement de cette affection. Le recours aux produits indiqués pour le traitement de la maladie d'Alzheimer n'a pas permis d'obtenir des effets significatifs chez des patients affectés par un déficit cognitif léger [14].

L'objectif de cette étude clinique prospective de cohorte était d'évaluer la possibilité d'intervenir dans des cas de déficit cognitif léger par une association phytopharmaceutique à base de *Bacopa monnieri*, astaxanthine, phosphatidylsérine et vitamine E.

Bacopa monnieri est une espèce végétale officinale utilisée depuis des siècles dans la médecine ayurvédique. Elle est traditionnellement employée comme tonique cérébral et a déjà fait l'objet d'études cliniques randomisées contrôlées en double aveugle, qui ont démontré son efficacité dans l'amélioration de la mémoire et des capacités d'apprentissage [15,16,17,18,19,20]. Les saponines triterpénoïdes et leurs bacosides sont responsables de la capacité de l'extrait de Bacopa à renforcer la transmission des influx nerveux. Les bacosides contribuent à la réparation des neurones endommagés en augmentant l'activité des protéines kinases, ce qui stimule la synthèse neuronale, contribue à la restauration de l'activité synaptique et améliore la transmission de l'influx nerveux [21].

Les résultats d'études menées sur un modèle animal permettent d'affirmer que les bacosides exercent une activité anti-oxydante dans l'hippocampe, dans le cortex frontal et dans les corps striés [22]. Il en ressort également que l'extrait de Bacopa module l'expression d'enzymes participant à la génération et au piégeage chimique de dérivés réactifs de l'oxygène dans le cerveau [23]. Des recherches menées in vitro ont montré que la Bacopa exerce un effet protecteur contre l'endommagement de l'ADN au sein des astrocytes [24] et des fibroblastes humains [25]. L'astaxanthine est un caroténoïde qui se situe entre les membranes cellulaires et les lipoprotéines circulantes, qui n'est pas produit par le métabolisme humain et doit donc être apporté par l'alimentation. L'astaxanthine contenue dans Illumina[®] provient de cultures d'une algue appelée *Haematococcus pluvialis*. L'astaxanthine exerce une action anti-inflammatoire et anti-oxydante [26,27,28] et protège la membrane plasmique et la double membrane mitochondriale, en améliorant leur fonction [29]. Dans le cadre d'une étude ouverte réalisée chez des sujets sains âgés de 50 à 69 ans, d'une durée de 12 semaines, l'administration orale d'astaxanthine a entraîné une amélioration de certaines fonctions cognitives, telles que le temps de réaction, l'attention et la mémoire de travail [30].

La phosphatidylsérine est un phospholipide qui fait partie des constituants fondamentaux des membranes cellulaires, site dynamique de la plupart des processus vitaux [31].

Ce phospholipide est présent en concentrations élevées au sein du tissu cérébral et soutient de nombreuses fonctions cellulaires, comme par exemple l'intégrité des membranes mitochondriales pour la production d'énergie, la dépolarisation électrique des membranes neuronales, la libération des neurotransmetteurs dans l'espace inter-synaptique, l'activité du récepteur post-synaptique, ou encore l'activation des protéines kinases C (PKC) [32]. La phosphatidylsérine a été employée dans le cadre de nombreuses études expérimentales réalisées sur des rongeurs [33,34,35,36,37].

La vitamine E possède une activité anti-oxydante : elle prévient la propagation de l'oxydation des acides gras poly-insaturés (PUFA) en piégeant les radicaux peroxylipidiques. Il s'agit de la fonction fondamentale de la vitamine E dans les tissus animaux et notamment dans les membranes cellulaires, où le tocophérol se trouve associé aux PUFA dans les phospholipides. Une étude clinique a examiné la relation entre toutes les formes plasmatiques de la vitamine E, les marqueurs de l'altération de la vitamine E (alpha-tocophérylquinone, 5-nitro-gamma-tocophérol) et le déficit cognitif léger (MCI) ou la maladie d'Alzheimer. Les sujets affectés par la MA ou le MCI affichent des niveaux plus bas de tocophérol, de tocotriénols et de vitamine E totale au niveau plasmatique. En outre, il est apparu que ces deux troubles sont associés à une altération accrue de la vitamine E [38]. Des données présentées dans la littérature suggèrent un possible rôle préventif et curatif de la vitamine E en cas d'altérations cognitives, dans le vieillissement et dans la maladie d'Alzheimer [39].

Dans la présente étude clinique prospective de cohorte, 77 sujets présentant un âge moyen de $71,33 \pm 10,21$ ans, affectés par un déficit cognitif léger confirmé par le test MMSE et par les témoignages des sujets eux-mêmes ou de leurs proches, ont pris durant 2 mois l'association phytothérapeutique Illumina[®], à la posologie d'un comprimé par jour. Le protocole d'investigation prévoyait l'administration du test ADAS-cog et du test de l'horloge avant le début du traitement et à son terme, afin d'évaluer les performances cognitives pré- et post-traitement. Outre l'analyse statistique univariée (t-student), une analyse statistique multivariée a également été effectuée par le biais d'un test MANOVA (n = 72) dans l'objectif de vérifier si la réponse au traitement pouvait dépendre de variables tels que l'âge, le sexe, les antécédents familiaux de déclin cognitif, les pathologies concomitantes, les traitements en cours et le score obtenu au test MMSE.

Les résultats obtenus font apparaître que le score moyen obtenu par les sujets au test ADAS-cog et au test de l'horloge, respectivement de $14,37 \pm 6,30$ et de $8,29 \pm 2,47$, avant le début du traitement, est passé à l'issue du traitement à un score moyen de $9,81 \pm 5,16$ ($p < 0,001$) et $8,84 \pm 2,09$ ($p = 0,024$) respectivement, variation dont le caractère significatif a été démontré par l'analyse statistique.

L'analyse statistique multivariée plus approfondie a montré que les résultats au test ADAS-cog ne sont pas conditionnés par le sexe, l'âge, les antécédents familiaux de déclin cognitif, le résultat de l'examen clinique et les éventuelles pathologies concomitantes. En revanche, une interaction significative peut être relevée entre le traitement (variable intra-sujet) et le score obtenu au test MMSE initial (co-variable). On peut en conclure que des résultats plus marqués sont obtenus en traitant par Illumina[®] des sujets présentant un score initial plus élevé au test MMSE. En revanche, l'unique variable susceptible de conditionner les résultats au test de l'horloge est la variable intra-sujet pré- et post-traitement. Ni le sexe, ni l'âge, ni les antécédents familiaux de déclin cognitif, ni le résultat de l'examen clinique ni les éventuelles pathologies concomitantes ne constituent des variables pouvant conditionner les résultats obtenus grâce au traitement par Illumina[®].

A l'issue du traitement, 99 % des sujets analysés attribuaient à Illumina[®] une tolérance bonne à optimale, tandis qu'en termes d'efficacité perçue, 54 % des sujets attribuaient à Illumina[®] une efficacité bonne à optimale, et 33 % une efficacité assez bonne. L'évaluation globale par les médecins investigateurs était positive, puisqu'ils ont constaté une meilleure qualité et une durée prolongée de sommeil nocturne, un meilleur état de vigilance, une vitalité accrue, une meilleure capacité de concentration et une attention accrue, sans que ne se manifeste aucun événement indésirable pouvant être corrélé avec l'administration d'Illumina[®].

On peut en conclure que l'administration quotidienne d'une préparation phytopharmaceutique composée, constituée d'un extrait de *Bacopa monnieri*, d'un extrait d'*Haematococcus pluvialis* (contenant de l'astaxanthine), de phosphatidylsérine extraite de soja et de vitamine E d'origine végétale (Illumina[®]), durant une période de 60 jours chez des sujets affectés par des troubles cognitifs et mnésiques de degré léger à modéré, imputables à un déficit cognitif léger, améliore de manière statistiquement significative les performances cognitives. Cette préparation, en outre, a été extrêmement bien tolérée.

Références

- [1] Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999; 56:303-8. [Erratum, *Arch Neurol* 1999;56: 760.]
- [2] Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med* 2004;256:183-94.
- [3] Molano J, Boeve B, Fernandez T, et al. Mild cognitive impairment associated with limbic and neocortical Lewy body disease: a clinicopathological study. *Brain* 2010; 133:540-56.
- [4] Petersen RC, Thomas RG, Grundman M, et al. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N Engl J Med* 2005;352:2379-88.
- [5] Busse A, Hensel A, Guhne U, Angermeyer MC, Riedel-Heller SG. Mild cognitive impairment: long-term course of four clinical subtypes. *Neurology* 2006;67: 2176-85.
- [6] Di Carlo A, Lamassa M, Baldereschi M, et al. CIND and MCI in the Italian elderly: frequency, vascular risk factors, progression to dementia. *Neurology* 2007;68: 1909-16.
- [7] Plassman BL, Langa KM, Fisher GG, et al. Prevalence of cognitive impairment without dementia in the United States. *Ann Intern Med* 2008;148:427-34. [Erratum, *Ann Intern Med* 2009;151:291-2.]
- [8] Manly JJ, Tang MX, Schupf N, Stern Y, Vonsattel JP, Mayeux R. Frequency and course of mild cognitive impairment in a multiethnic community. *Ann Neurol* 2008; 63:494-506.
- [9] Lopez OL, Jagust WJ, DeKosky ST, et al. Prevalence and classification of mild cognitive impairment in the Cardiovascular Health Study Cognition Study: part 1. *Arch Neurol* 2003;60:1385-9.
- [10] Farías ST, Mungas D, Reed BR, Harvey D, DeCarli C. Progression of mild cognitive impairment to dementia in clinic vs. community-based cohorts. *Arch Neurol* 2009;66:1151-7.
- [11] Ganguli M, Chang CC, Snitz BE, Saxton JA, Vanderbilt J, Lee CW. Prevalence of mild cognitive impairment by multiple classifications: the Monongahela-Youghiogheny Healthy Aging Team (MYHAT) project. *Am J Geriatr Psychiatry* 2010;18:674-83.
- [12] Anderton BH. Aging of the brain. *Mech Aging Dev.* 2002;123:811.
- [13] Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (1975). "*Mini-mental state*". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of psychiatric research* 12 (3): 189–98.
- [14] Petersen RC, Thomas RG, Grundman M, et al. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N Engl J Med* 2005;352:2379-88.
- [15] Stough C, Lloyd J, Clarke J, et al. The chronic effects of an extract of *Bacopa monnieri* (Brahmi) on cognitive function in healthy human subjects. *Psychopharmacology* 2001;156:481–484.
- [16] Roodenrys S, Booth D, Bulzomi S, et al. Chronic effects of Brahmi (*Bacopa monnieri*) on human memory. *Neuropsychopharmacology* 2002;27:279–281.
- [17] Calabrese C, Gregory WL, Leo M, Kraemer D, Bone K, Oken B. Effects of a standardized *Bacopa monnieri* extract on cognitive performance, anxiety, and depression in the elderly: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Altern Complement Med.* 2008 Jul;14(6):707-13. doi: 10.1089/acm.2008.0018.
- [18] Barbhuiya HC, Desai RP, Saxena VS, et al. Efficacy and tolerability of *BacopaMind* on memory improvement in elderly participants: A double blind placebo controlled study. *J Pharmacol Toxicol* 2008;3:425–434.

- [19] Stough C, Downey LA, Lloyd J, et al. Examining the nootropic effects of a special extract of *Bacopa monniera* on human cognitive functioning: 90 day double-blind placebo-controlled randomized trial. *Phytother Res* 2008;22: 1629–1634.
- [20] Morgan A, Stevens J. Does *Bacopa monnieri* improve memory performance in older persons? Results of a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *J Altern Complement Med* 2010;16:753–759.
- [21] Singh HK, Dhawan B.N. Neuropsychopharmacological effects of the Ayurvedic nootropic *Bacopa monniera* Linn. (Brahmi). *Indian J Pharmacol* 1997;29:S359-S365.
- [22] Bhattacharya SK, Bhattacharya A, Kumar A, Ghosal S. Antioxidant activity of *Bacopa monniera* in rat frontal cortex, striatum, and hippocampus. *Phytother Res* 2000;14:174-179.
- [23] Chowdhuri DK, Parmar D, Kakkar P, et al. Antistress effects of bacosides of *Bacopa monnieri*: modulation of Hsp70 expression, superoxide dismutase and cytochrome P450 activity in rat brain. *Phytother Res* 2002;16:639-645.
- [24] Russo A, Borrelli F, Campisi A, et al. Nitric oxide-related toxicity in cultured astrocytes: effect of *Bacopa monniera*. *Life Sci* 2003;73:1517-1526.
- [25] Russo A, Izzo A, Borrelli F, et al. Free radical scavenging capacity and protective effect of *Bacopa monniera* L. on DNA damage. *Phytotherapy Res* 2003;17:870-875.
- [26] McNulty HP, Byun J, Lockwood SF, et al. Differential effects of carotenoids on lipid peroxidation due to membrane interactions. X-ray diffraction analysis. *Biochim Biophys Acta* 2007;1768:167-174.
- [27] Iwamoto T, Hosoda K, Hirano R, et al. Inhibition of low-density lipoprotein oxidation by astaxanthin. *J Atheroscler Thromb* 2000;7:216-222.
- [28] Park JS, Chyun JH, Kim YK, et al. Astaxanthin decreased oxidative stress and inflammation and enhanced immune response in humans. *Nutr Metab (Lond)* 2010;7:18. doi:10.1186/1743-7075-7-18.
- [29] Wolf AM, Asoh S, Hirayama H, et al. Astaxanthin protects mitochondrial redox state and functional integrity against oxidative stress. *J Nutr Biochem* 2010;21:381-389.
- [30] Satoh A, Tsuji S, Okada Y, et al. Preliminary clinical evaluation of toxicity and efficacy of a new astaxanthin-rich *Haematococcus pluvialis* extract. *J Clin Biochem Nutr* 2009;44:280-284.
- [31] Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al. *Molecular Biology of the Cell*, 4 ed. New York: Garland Science; 2002.
- [32] Kidd PM. *PS (PhosphatidylSerine), Nature's Brain Booster*, 2nd ed. St. George, UT: Total Health Communications; 2007.
- [33] Toffano G. The therapeutic value of phosphatidylserine effect in the aging brain. In: Hanin L, Ansell GB, eds. *Lecithin: Technological, Biological and Therapeutic Aspects*. New York: Plenum Press; 1987:137-46.
- [34] Nunzi MG, et al. Therapeutic properties of phosphatidylserine in the aging brain. In: Hanin I, Pepeu G, eds. *Phospholipids: Biochemical, Pharmaceutical and Analytical Considerations*. New York: Plenum Press; 1990:213-8.
- [35] Samson JC. The biological basis of phosphatidylserine pharmacology. *Clin. Trials J*. 1987;24:1–8
- [36] Borghese CM, Gómez RA, Ramírez OA. Phosphatidylserine increases hippocampal synaptic efficacy. *Brain Res Bull*. 1993;31(6):697-700.

- [37] Toffano G, Bruni A. Pharmacological properties of phospholipid liposomes. *Pharmacol Res Commun.* 1980 Oct;12(9):829-45.
- [38] Mangialasche F, Xu W, Kivipelto M, Costanzi E, Ercolani S, Pigliautil e M, Cecchetti R, Bagnioni M, Simmons A, Soininen H, Tsolaki M, Kloszewska I, Vellas B, Lovestone S, Mecocci P; AddNeuroMed Consortium. Tocopherols and tocotrienols plasma levels are associated with cognitive impairment. *Neurobiol Aging.* 2012 Oct;33(10):2282-90. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2011.11.019. Epub 2011 Dec 20.
- [39] Joshi YB, Praticò D. Vitamin E in aging, dementia, and Alzheimer's disease. *Biofactors.* 2012 Mar-Apr;38(2):90-7. doi: 10.1002/biof.195. Epub 2012 Mar 16.