

PHYSIOLOGIE



© DIGITALBOBB - FLICKR.COM

PAR CLÉMENTINE BOSCH-BOUJU¹ ET SOPHIE LAYÉ²
 clementine.bosch@bordeaux.inra.fr ; sophie.laye@bordeaux.inra.fr

FONCTIONNEMENT CÉRÉBRAL : LE RÔLE DES ACIDES GRAS POLYINSATURÉS

Outre leur rôle dans les fonctions cardiovasculaires, les acides gras polyinsaturés jouent un rôle fondamental dans le cerveau en régulant la structure et la fonction des cellules qui le composent, à savoir les neurones, les cellules gliales et les cellules endothéliales. De nombreuses données de la littérature scientifique mettent en relation les taux consommés d'AGPI, les teneurs dans le cerveau, le fonctionnement cérébral et l'émergence de pathologies neuropsychiatriques ou neurodégénératives.

En France, la quantité globale des acides gras polyinsaturés (AGPI) consommée est proche des recommandations. Cependant, la répartition entre les familles oméga 3 et oméga 6 (*cf.* Encadré) apparaît déséquilibrée car le rapport acide linoléique/acide α -linoléique (LA/ALA) est de l'ordre de 10, soit plus du double des recommandations. Ce déséquilibre résulte d'un apport insuffisant en ALA (moins d'1 g/jour) et d'une consommation élevée en LA (10 g/jour). Pourtant, d'après les dernières recommandations, pour couvrir ses besoins, un homme adulte doit ingérer tous les jours 2,7 g d'oméga 3 et 9 g d'oméga 6.

Mode d'entrée des AGPI

Les AGPI présents dans le cerveau sont majoritairement l'acide arachidonique (ARA) et l'acide docosahexaénoïque (DHA). Ces deux espèces sont apportées au cerveau par le sang. Lorsque l'ARA et le DHA ne sont pas apportés par l'alimentation, ils sont issus de la métabolisation par le foie du LA et de l'ALA (Figure 1). Le passage des AGPI du sang au tissu cérébral se fait librement à travers les membranes des cellules de vaisseaux sanguins et ne semble pas nécessiter de transporteurs spécifiques d'AGPI. Ce mécanisme passif de diffusion est en opposition avec le fait que seuls certains AGPI sont présents

¹ PhD, NutriNeuro (Nutrition et Neurobiologie Intégrée) UMR 1286 INRA Université de Bordeaux. <http://www6.bordeaux-aquitaine.inra.fr/nutrineuro>

² Directeur de recherche INRA, NutriNeuro (Nutrition et Neurobiologie Intégrée) UMR 1286 INRA Université de Bordeaux. <http://www6.bordeaux-aquitaine.inra.fr/nutrineuro> mail@mail.com

dans le cerveau. Il semblerait en réalité que tous les AGPI rentrent dans le tissu cérébral, mais que seuls certains (l'ARA et le DHA) soient maintenus, tandis que les autres sont immédiatement dégradés dans les mitochondries, ce qui explique leur quasi-absence dans le tissu cérébral. Cependant, il reste à comprendre le rôle exact de cette sélection au niveau cérébral.

Les AGPI s'accumulent dans le cerveau pendant le développement

L'incorporation des AGPI est la plus forte au cours du développement cérébral, pendant la formation de la myéline. Ainsi, le DHA s'accumule dans le cerveau fœtal pendant le 3^e trimestre de grossesse, mais la présence de DHA en fortes concentrations dans le lait maternel laisse penser qu'il est également nécessaire dans les premiers mois de vie du nourrisson. Des études cliniques ont montré un effet positif d'une supplémentation en DHA du lait infantile sur le score neurodéveloppemental, et ce serait notamment chez les prématurés que les bénéfices seraient les plus remarquables. Dans le cerveau adulte, le DHA et l'ARA ne s'accumulent plus, mais leurs niveaux sont maintenus par un *turnover* régulier qui compense leur utilisation. Chez l'adulte, la demi-vie de ces AGPI dans le cerveau est estimée à 147 jours pour l'ARA et 773 jours pour le DHA et le besoin d'ARA est estimé à 18 mg/jour et à 4 mg/jour pour le DHA. Les variations de DHA et d'ARA dans le cerveau adulte peuvent

DES ACIDES GRAS ESSENTIELS

Les acides gras polyinsaturés (AGPI) sont des acides gras dont la chaîne hydrocarbonée comprend au moins deux doubles liaisons. Il existe deux familles, les AGPI de la série n-6 (ou oméga 6) et ceux de la série n-3 (ou oméga 3) qui diffèrent par la position de la première double liaison. Ces deux familles dérivent de précurseurs métaboliques exclusivement d'origine végétale, l'acide α -linoléique (n-3) et l'acide linoléique (n-6). Ces deux AGPI doivent être obligatoirement apportés par l'alimentation car les vertébrés sont incapables de les synthétiser. Or, ils leurs sont indispensables. L'ALA se trouve essentiellement dans les graines et huiles de colza, de noix et de lin et le LA dans les graines et les huiles de tournesol et de soja. Une fois consommé, l'ALA conduit à la synthèse de dérivés majeurs, l'acide eicosapentaénoïque (EPA) et l'acide docosahexaénoïque (DHA). Les poissons des grandes profondeurs, qui se nourrissent d'algues et de phytoplancton, sont une bonne source d'EPA et de DHA. Le LA quant à lui est métabolisé en acide arachidonique (ARA) qui est aussi directement apporté par la consommation de produits animaux (œuf, viande).

être dues à des changements alimentaires ou à des modifications du métabolisme des AGPI. Cette question a été abordée dans des modèles animaux nourris avec des teneurs contrôlées en AGPI. Ainsi, les apports nutritionnels dépourvus d'AGPI pendant trois à quatre mois provoquent des diminutions d'AGPI pouvant atteindre jusqu'à 30 % dans le cerveau. L'homéostasie de ce système est très forte car, malgré un apport alimentaire nul en AGPI n-3, l'organisme les préserve dans le cerveau en modifiant la demi-vie de ces AGPI, *via* un changement d'activité des enzymes responsables de leur métabolisme. Cependant, il est à noter que certains patients ont des taux de DHA plus bas que la

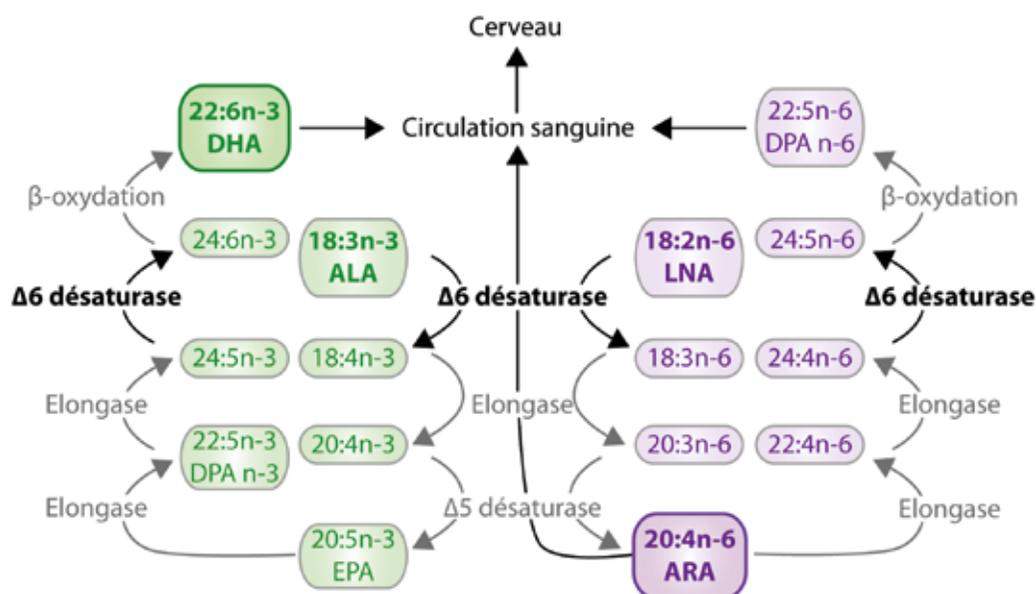


Figure 1. Synthèse des AGPI.

Dans le foie, l'acide α -linoléique (ALA, 18:3 n-3) et l'acide linoléique (LA, 18:2 n-6) sont désaturés (ajout d'une double liaison entre deux atomes de carbone) et rallongés (ajout d'atomes de carbone), pour obtenir des AGPI à chaîne longue dont l'acide docosahexaénoïque (DHA) et l'acide arachidonique (ARA). À noter que l'enzyme $\Delta 6$ -désaturase est considérée comme l'enzyme limitante pour la formation de DHA et à l'ARA, ce qui crée une compétition pour la désaturation et l'élongation de l'ALA et du LA. Les AGPI synthétisés peuvent ensuite être transportés jusqu'au cerveau par la circulation sanguine.

“ Dans le cerveau adulte, le DHA et l'ARA ne s'accumulent plus, mais leurs niveaux sont maintenus par un turnover régulier. ”

population générale : par exemple les patients atteints de la maladie d'Alzheimer ou de dépression, ce qui indique une dérégulation du métabolisme de cet AGPI.

Métabolisme des AGPI dans le cerveau

Une fois entrés dans le cerveau, les AGPI libres qui ne sont pas dégradés (principalement l'ARA et le DHA) sont pris en charge par des enzymes pour être associés aux phospholipides membranaires des cellules du cerveau. Les AGPI associés aux phospholipides membranaires peuvent être 'libérés', par l'action d'enzymes spécifiques de la famille des phospholipases pour générer des dérivés impliqués dans la neurotransmission ou la neuroinflammation (Figure 2). Ainsi, l'enzyme phospholipase A2 (PLA2) est activée dans les neurones et les cellules gliales par plusieurs récepteurs synaptiques (récepteurs à la dopamine, à l'acétylcholine, à la sérotonine, au glutamate) et par l'inflammation pour libérer spécifiquement l'ARA ou le DHA, selon le signal qui l'a activé. Une fois décrochés des phospholipides, ces AGPI sont métabolisés en médiateurs lipidiques par d'autres enzymes,

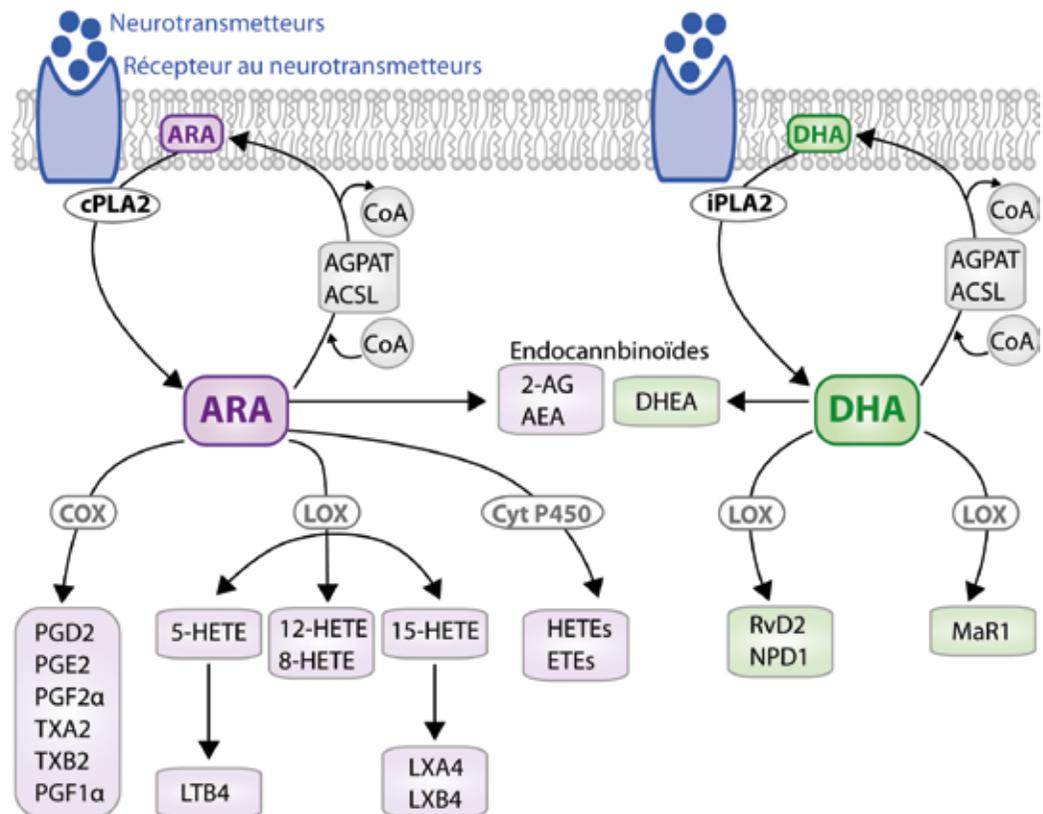
les cyclooxygénases (COX), les lipoxygénases (LOX) ou les cytochromes P450 (Figure 2). Ces processus complexes de métabolisation des AGPI sont à l'origine d'une multitude de médiateurs aux rôles divers et parfois opposés. Ainsi l'ARA est le précurseur de nombreux médiateurs pro-inflammatoires alors que les dérivés du DHA, moins nombreux, sont majoritairement anti-inflammatoires. Les types cellulaires dans le cerveau (neurones ou cellules gliales) à l'origine de ces dérivés pro et anti-inflammatoires restent encore à déterminer et font actuellement l'objet d'intenses recherches.

Des effets synaptiques

Les études menées jusqu'à ce jour ont montré que les AGPI pouvaient agir de différentes manières sur l'activité synaptique. D'une part, les AGPI en tant qu'éléments structurels des membranes plasmiques modulent la dynamique des membranes et donc la fonctionnalité et le trafic des nombreuses protéines transmembranaires présentes à la synapse (récepteurs, transporteurs...). D'autre part, les AGPI et/ou leurs dérivés agissent sur des récepteurs synaptiques pour activer des

Figure 2. Libération des AGPI et conversion en médiateurs lipidiques.

En réponse à l'activation de récepteurs synaptiques, l'ARA et le DHA sont libérés des phospholipides membranaires par des enzymes de la famille des PLA2. L'ARA et le DHA sont alors métabolisés en médiateurs lipidiques par l'action d'enzymes spécifiques (COX, LOX, cytochrome P450). Les dérivés issus de l'ARA sont principalement pro-inflammatoires tandis que les dérivés du DHA sont majoritairement anti-inflammatoires. L'ARA et le DHA peuvent aussi être métabolisés en endocannabinoïdes, qui sont de puissants modulateurs de la fonction des synapses. Le DHA et l'ARA non métabolisés sont rapidement réassociés aux phospholipides membranaires.



voies de signalisation neuronale. Enfin, les AGPI sont des précurseurs des endocannabinoïdes, qui sont des neuromodulateurs importants dans le système nerveux car ils régulent en permanence l'efficacité synaptique. Les endocannabinoïdes majoritaires dans le cerveau sont dérivés de l'ARA, mais le DHA est également précurseur d'endocannabinoïdes. Des données expérimentales montrent que la consommation d'AGPI influence *in fine* les taux d'endocannabinoïdes et leur fonctionnalité dans le cerveau, ce qui démontre un effet direct des taux d'AGPI sur le fonctionnement synaptique (Figure 3).

Neurogénèse et neuroprotection

Le DHA a un effet positif dans la survie neuronale et la neurogénèse (Figure 3). Cependant, les mécanismes ne sont pas encore clairement établis. On sait par ailleurs que la synaptamide, qui est un dérivé du DHA, joue un rôle important dans la croissance et la différenciation cellulaire. La neuroprotectine D1 (NPD1), un autre dérivé du DHA, protège quant à lui de la mort neuronale en favorisant la synthèse de protéines anti-apoptotiques aux dépens des protéines pro-apoptotiques. Le DHA favorise également la croissance et la survie neuronale en stimulant la synthèse de neurotrophines comme le BDNF (*Brain derived neurotrophic factor*). Les effets du DHA sur la neurogénèse et la survie neuronale pourraient expliquer les effets protecteurs de cet AGPI sur la mort neuronale dans des modèles animaux de pathologies neurodégénératives comme la maladie de Parkinson ou l'accident vasculaire cérébral. Ainsi, le DHA, administré en association avec de l'aspirine quelques heures après un accident vasculaire cérébral, réduit le volume de la lésion associée.

Neuroinflammation

Comme indiqué précédemment, les AGPI sont des précurseurs de nombreux médiateurs lipidiques clés de l'inflammation et de la neuroinflammation (Figure 2). Globalement, les dérivés de l'ARA sont pro-inflammatoires, tandis que les dérivés du DHA sont anti-inflammatoires (et pro-résolution), notamment parce qu'ils inhibent les médiateurs pro-inflammatoires de

l'ARA. Ainsi, la consommation élevée de DHA chez l'homme est associée à un risque moindre de développer des maladies neurologiques avec une composante inflammatoire comme la maladie d'Alzheimer, de Parkinson ou encore certains types de dépression (Figure 3). Les suppléments en DHA ou en EPA, un autre AGPI n-3, ont également des effets bénéfiques chez les sujets âgés car ils diminuent la neuroinflammation et le déclin cognitif. Dans des modèles animaux, la carence alimentaire en AGPI n-3 augmente le statut inflammatoire, y compris dans le cerveau. À l'inverse, les effets délétères des facteurs inflammatoires cérébraux sur la mémoire sont contrecarrés par la consommation de diètes enrichies en EPA et DHA. Des études récentes suggèrent que les dérivés du DHA et de l'EPA participent à la résolution de l'inflammation en ciblant les cellules microgliales, qui sont les macrophages résidents du cerveau. Cependant, si les effets protecteurs du DHA sur la neuroinflammation sont avérés, les mécanismes par lesquels ces AGPI protègent le cerveau restent à l'étude.

Troubles de l'humeur

Les liens entre troubles de l'humeur et AGPI sont maintenant bien établis (Figure 3). Les patients dépressifs et anxieux ont des faibles taux de DHA et des forts taux d'ARA, dans le sang, comme dans le tissu cérébral. De plus, des taux sanguins faibles en EPA et DHA sont associés à une prévalence accrue de dépression. À l'inverse, des essais cliniques ont montré une certaine efficacité des suppléments en DHA et EPA sur la réduction des symptômes dépressifs. Des résultats originaux obtenus au laboratoire NutriNeuro (INRA, Université de Bordeaux), ont révélé qu'une alimentation appauvrie en AGPI n-3 induit des comportements de type dépressif et anxieux chez la souris. Il est à noter que l'intensité de ces comportements est identique à celle mesurée après un stress chronique, suggérant que les mécanismes neurobiologiques impliqués sont identiques. Ainsi, une hyperactivité de l'axe corticotrope (responsable de la réponse au stress) est observée chez les souris carencées en AGPI n-3 et la normalisation de l'hypercortisolémie protège du développement des comportements anxieux. Chez des sujets en état de stress,

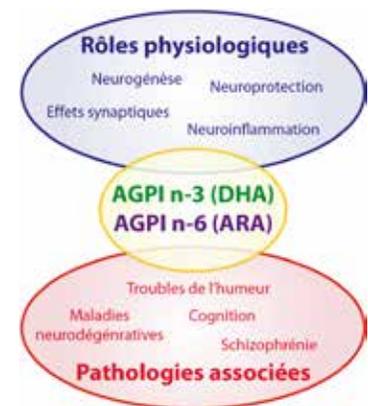


Figure 3. Rôle des AGPI dans le fonctionnement cérébral.

Dans le cerveau, il a été mis en évidence que le DHA et l'ARA jouaient un rôle important dans la neurogénèse, la neuroprotection, la neuroinflammation et les processus synaptiques. À l'inverse, certaines pathologies comme les troubles de l'humeur, les maladies dégénératives, les troubles cognitifs et la schizophrénie sont associés à des perturbations de l'homéostasie cérébrale des AGPI n-3 et n-6.

“ La consommation élevée de DHA chez l'homme est associée à un risque moindre de développer des maladies neurologiques avec une composante inflammatoire. ”

LES AGPI COMME CIBLES DE TRAITEMENTS PHARMACOLOGIQUES

En 1996, un rapport démontre que le lithium, un stabilisateur d'humeur notamment utilisé pour les troubles bipolaires, diminue le recyclage de l'ARA, l'activité de COX2 et les taux de prostaglandines aux activités inflammatoires. Des effets identiques ont été rapportés pour d'autres molécules antipsychotiques ou stabilisatrices d'humeur. Ainsi,

les effets sur le métabolisme de l'ARA pourraient servir de marqueur dans la découverte de nouvelles molécules pour traiter les troubles de l'humeur. À ce jour, la majorité des essais cliniques réalisés avec des suppléments alimentaires en AGPI n-3 pour traiter les pathologies neuropsychiatriques sont peu convaincantes, probablement liée à la demi-vie courte des AGPI dans le cerveau. Récemment, a émergé l'idée d'accélérer le processus de supplémentation en augmentant la biodisponibilité des AGPI, par injection directe d'AGPI libres ou associés aux phospholipides. Ainsi, une étude chez le rat a montré qu'une injection intra-cérébro-ventriculaire d'AGPI n-3 augmente les taux de DHA en une heure, quand la supplémentation alimentaire nécessite trois mois. Ces résultats prometteurs pourraient notamment servir à limiter les dommages en cas d'accident vasculaire cérébral, mais il est nécessaire de mieux connaître le métabolisme des AGPI dans le cerveau pour pouvoir progresser dans ce domaine chez l'homme.



© PKLS, PEG - FOTOLIA

le niveau de corticostérone est directement corrélé aux taux sanguins de DHA et d'ARA. Cette corrélation existe aussi chez l'animal, mais il reste de nombreuses études à mener afin de mieux comprendre les mécanismes protecteurs des AGPI n-3 vis-à-vis de la dépression. De nouvelles pistes ont récemment été ouvertes, en particulier sur l'action des AGPI sur la neuroinflammation et le système endocannabinoïde, qui sont dérégulés chez les patients atteints de dépression (Figure 3).

Cognition

Le DHA joue probablement un rôle important dans le développement cognitif puisque les niveaux de DHA dans le cerveau augmentent jusqu'à se stabiliser vers l'âge de 20 ans. À l'inverse, une carence en DHA chez l'enfant est associée à un plus fort risque d'autisme et d'hyperactivité. Chez l'animal, il a été montré qu'une alimentation riche en AGPI n-3 améliore la mémoire et la plasticité synaptique. Chez l'homme, des études ont été menées pour tenter de contrecarrer le déclin cognitif observé chez

les sujets atteints de la maladie d'Alzheimer, mais les résultats sont pour l'instant controversés. Chez l'animal une supplémentation en DHA et EPA prévient le développement de troubles de la mémoire liés à l'âge en contrecarrant la neuroinflammation et en protégeant des altérations de la plasticité neuronale. Chez l'homme, il semblerait qu'une alimentation riche en AGPI n-3 soit bénéfique car protectrice contre le déclin cognitif, alors qu'une supplémentation en AGPI n-3 appliquée lorsque la pathologie est déclarée soit inefficace.

Schizophrénie

Le lien entre AGPI et schizophrénie vient d'abord d'un gène, FABP7, qui est un gène de susceptibilité à la maladie et qui code pour un transporteur neuronal des AGPI. Des études *post-mortems* chez l'homme ont révélé que les patients schizophrènes avaient de faibles taux AGPI n-3, mais également des AGPI n-6, avec un stress oxydatif élevé dans le cerveau de ces patients (Figure 3). Chez les sujets à risque de schizophrénie, une supplémentation en AGPI n-3 avant l'arrivée des premiers symptômes permet de ralentir la survenue des crises et de diminuer l'intensité des symptômes.

Conclusion et perspectives

Les AGPI dans le cerveau sont de mieux en mieux caractérisés. De nombreuses voies moléculaires et médiateurs lipidiques ont été identifiés. Cependant, la complexité de ces systèmes nécessite encore de très nombreuses recherches, notamment sur le métabolisme des AGPI, avant de pouvoir maîtriser avec précision leur utilisation en clinique. Actuellement, les essais chez l'homme s'orientent vers des traitements pour ramener les taux d'AGPI à l'homéostasie chez les patients atteints de troubles neurologiques et neuropsychiatriques. Il reste important de consommer des quantités adaptées en AGPI pour éviter les déficits, dont on sait maintenant clairement qu'ils fragilisent les processus neurobiologiques impliqués dans la mémoire et l'humeur. Ainsi, une consommation d'AGPI n-3 et n-6 adéquate est indispensable pour le fonctionnement optimum du cerveau et le maintien de ses fonctions avec l'âge. ■

Pour en savoir plus

Bazinet RP, Laye S. Polyunsaturated fatty acids and their metabolites in brain function and disease. *Nat Rev Neurosci* 2014;15;771-85.