

Les Acides gras polyinsaturés (oméga 3, oméga 6) et fonctionnement du système nerveux central

Monique Lavielle

Nutrition et Régulation Lipidique des fonctions Cérébrales (NuRéLiCe)
INRA, Jouy en Josas

Sophie Layé

Psychoneuroimmunologie, Nutrition et Génétique (PsyNuGen)
INRA -Université Bordeaux 2

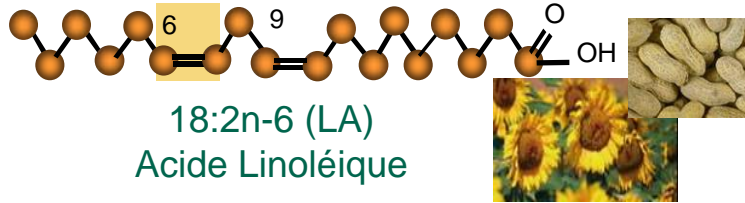


ALIMENTATION
AGRICULTURE
ENVIRONNEMENT

INRA

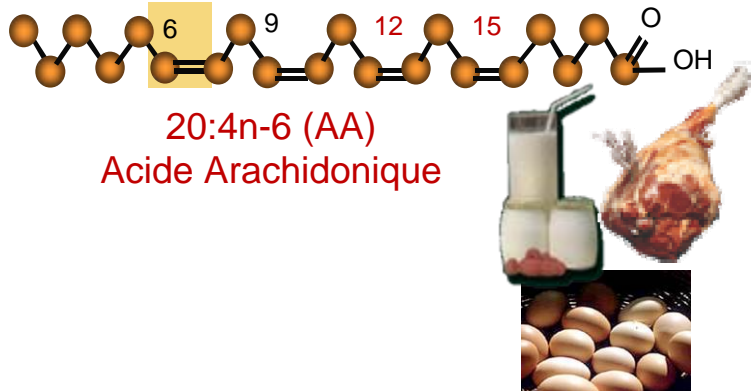
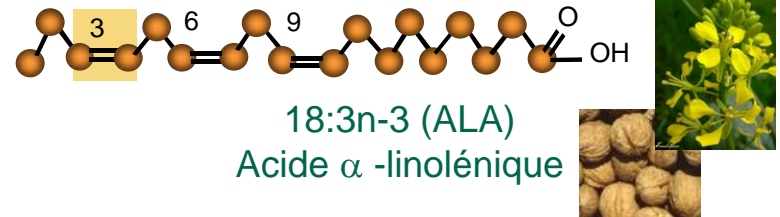
Les AGPI indispensables

AGPI n-6

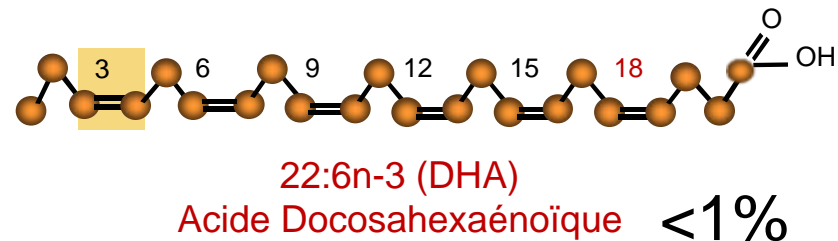
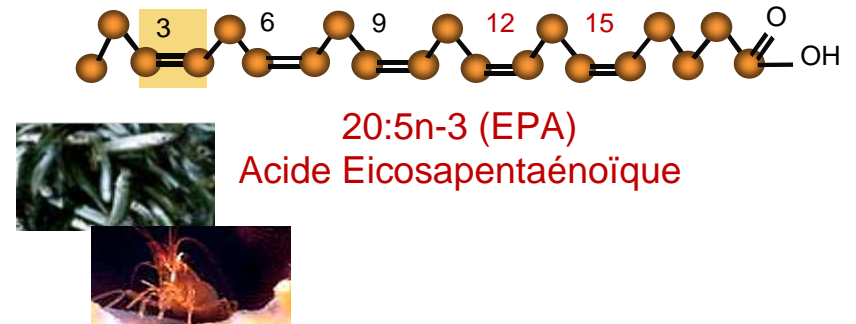


Végétaux

AGPI n-3

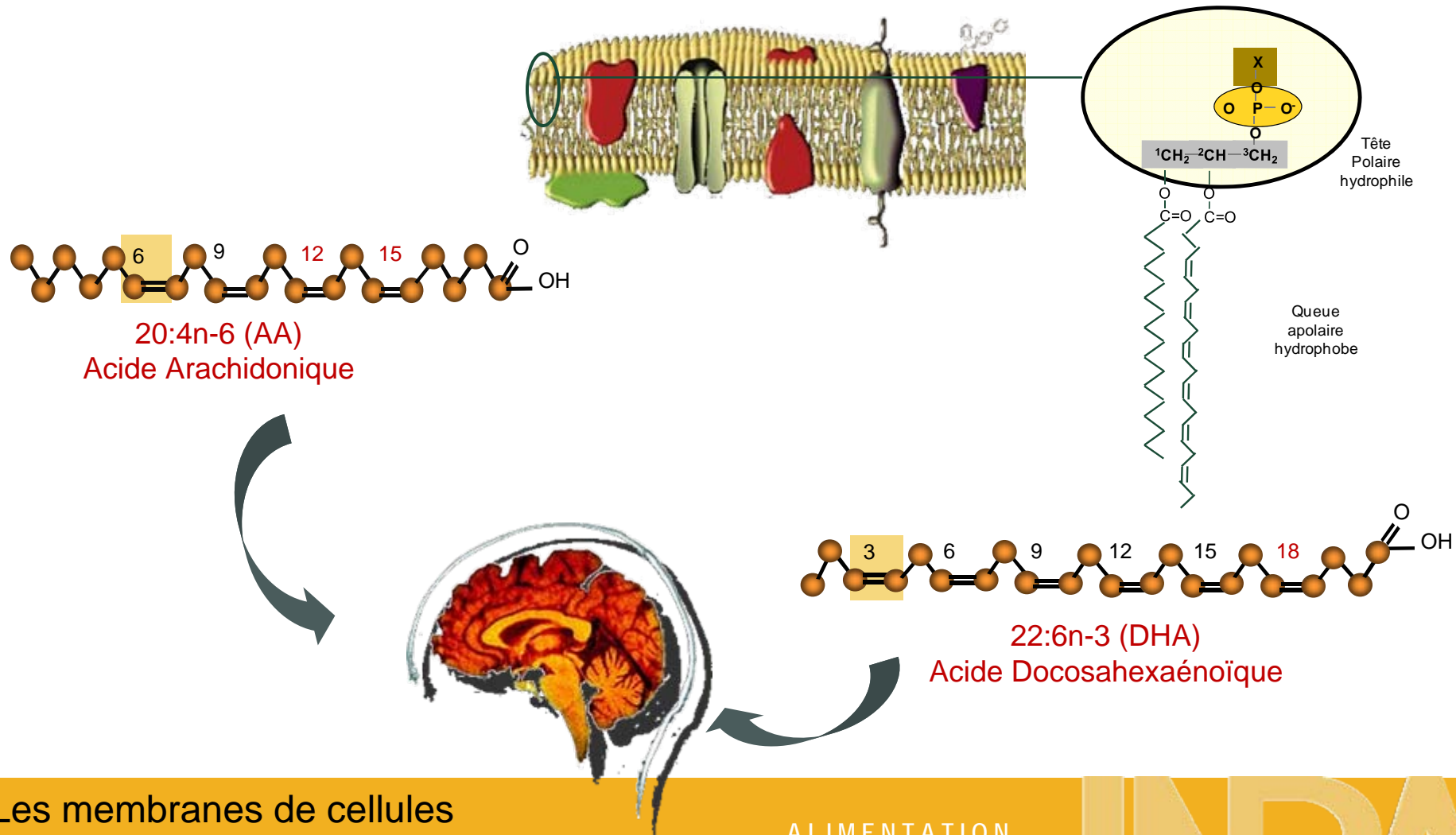


Animaux



Les AGPI essentiels (constituants des membranes)

Rôle structural des AGPI

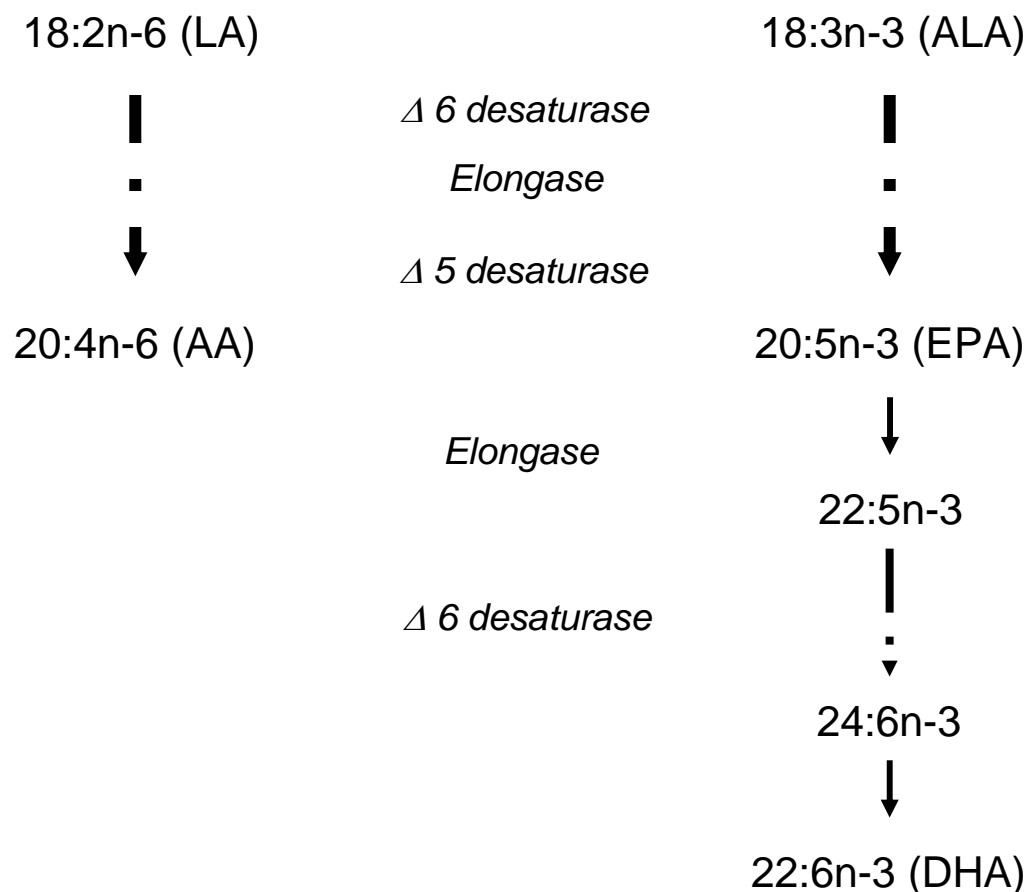


Les membranes de cellules
cérébrales sont riches en AGPI
et particulièrement en DHA

ALIMENTATION
AGRICULTURE
ENVIRONNEMENT

INRA

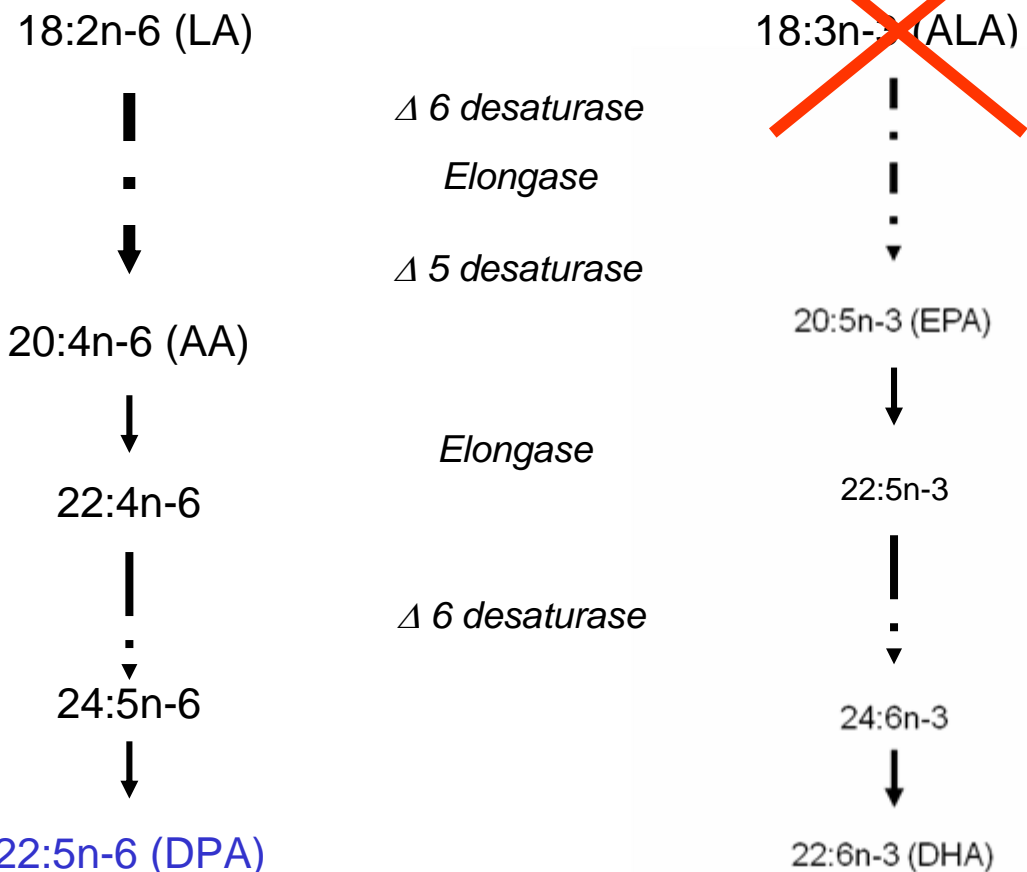
Equilibre des apports en AGPI n-6/AGPI n-3



Les 2 voies n-6 et n-3 utilisent les mêmes enzymes de synthèse, elles sont donc concurrentes. La déséquilibre alimentaire entraîne une modification de la composition membranaire avec le remplacement du DHA par le DPA

La recommandation 18/2n-6/18:3n-3 est de 4/1 (Saisine AFSSA 2010)

Equilibre des apports en AGPI n-6/AGPI n-3



Les 2 voies n-6 et n-3 utilisent les mêmes enzymes de synthèse, elles sont donc concurrentes.

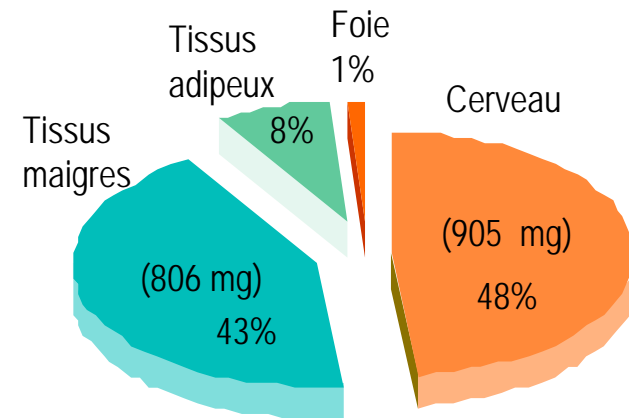
La déséquilibre alimentaire entraîne une modification de la composition membranaire avec le remplacement du DHA par le DPA

22:5n-6 (DPA)
Ac docosapentaenoïque

La recommandation 18/2n-6/18:3n-3 est de 4/1 (Saisine AFSSA 2010)

L'acquisition du Statut en AGPI du cerveau

C'est principalement pendant la période périnatale que se fait l'accumulation et l'incorporation des AGPI dans le cerveau et notamment pendant les 6 premiers mois de la vie de l'enfant. Cunnane *et al.*, 1999



Pendant la vie fœtale les apports en AGPI-LC sont naturellement assurés par le transfert transplacentaire, puis après la naissance par le lait maternel

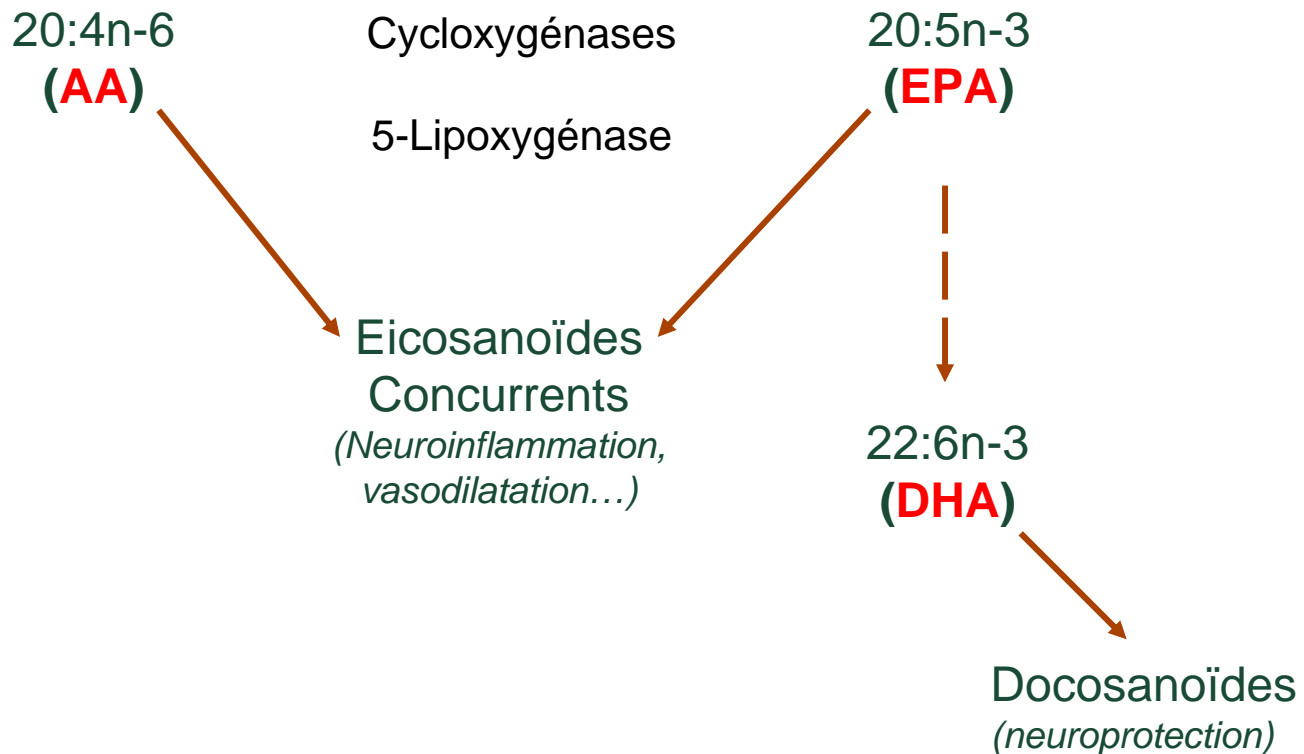
Le taux de conversion des AGPI insuffisant chez le nouveau-né en regard des besoins pour son cerveau amène à proposer des recommandations d'apport en DHA de 100 mg/jour pendant la 1^{ère} année de vie (Saisine AFSSA 2010)

Le taux de conversion de l'ALA en DHA > chez la femelle permet de penser que l'apport d'ALA peut aussi être important notamment pendant la période périnatale.

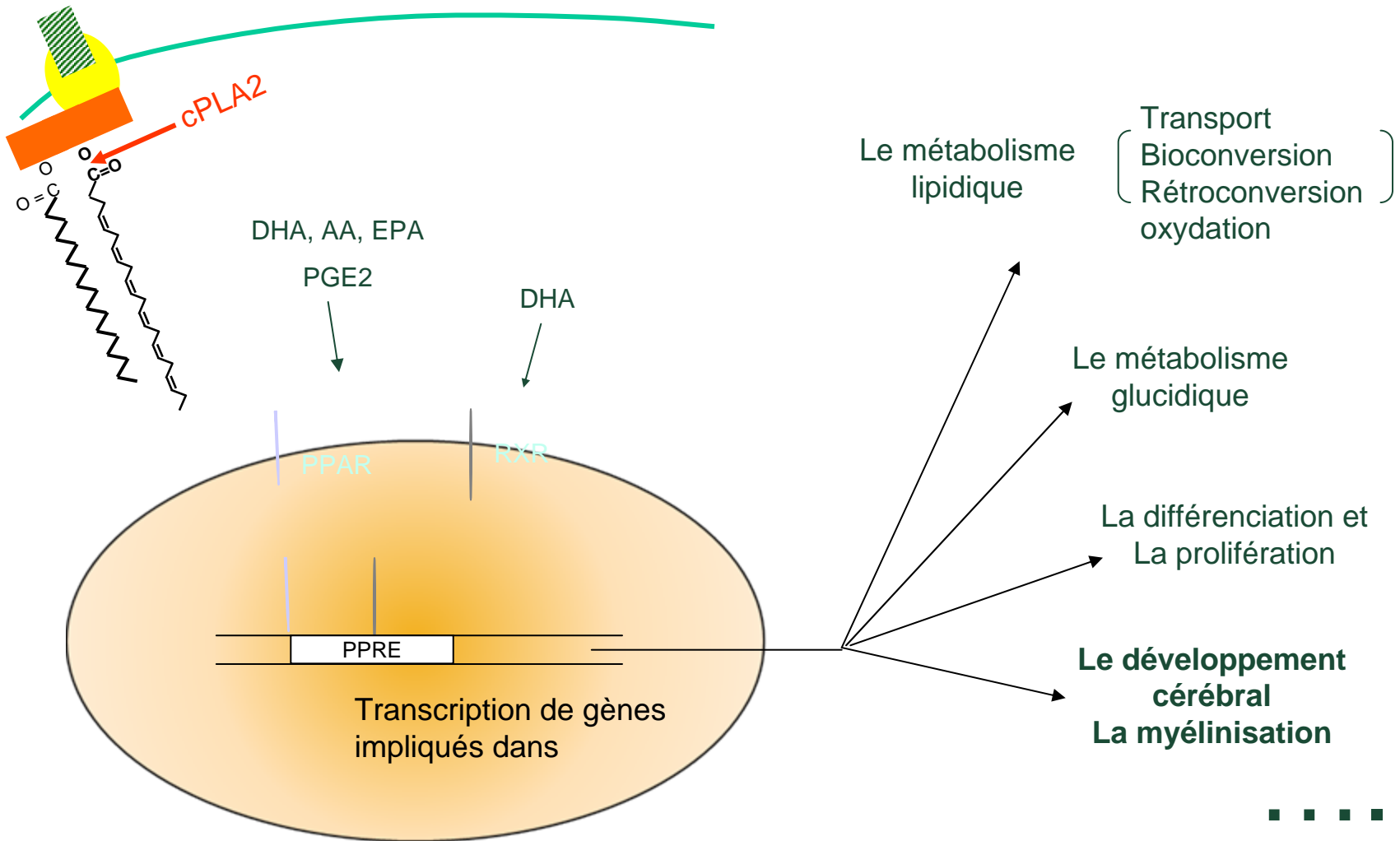
Alessandri 2008

Les AGPI essentiels (Médiateurs lipidiques)

Les 2 voies n-6 et n-3 sont aussi concurrentes dans la production de dérivés secondaires, aux propriétés parfois contradictoires, notamment en ce qui concerne la neuroinflammation.



Les AGPI essentiels (Régulateurs de gènes)



Comment étudier les effets des AGPI sur le cerveau ?

Une approche intégrative

Des études cliniques et épidémiologiques

Ces études tentent d'établir la relation entre les apports nutritionnels en AGPI ou le taux plasmatique en AGPI et différentes neuropathologies observées à différents âges de la vie

Des études expérimentales

- *In vivo*: La majorité des études utilisent les rongeurs (rats, souris, hamster) comme modèles. Pour identifier le rôle des AGPI n-3 sur les fonctions physiologiques et comportementales, la plupart des études expérimentales induisent des déficits sévères en DHA par privation d'apport alimentaire en AGPI n-3



Régime équilibré: 18:2n-6/ 18:3n-3 =4/1

Régime carencé en AGPI n-3: 18:2n-6 seul

Régime enrichi en AGPI n-3: 18:2n-6 + (EPA + DHA)

- *In vitro*: Pour mimer les modifications obtenues *in vivo*, les cultures de cellules neurales (cellules souches, neurones, astrocytes, microglie, cellules endothéliales) sont produites dans des milieux aux teneurs variables en AGPI

Les manifestations « visibles »

Chez l'homme, nombre d'études établit des relations entre des neuropathologies (dépression, hyperactivité, troubles de la cognition...) et un taux plasmatique insuffisant en DHA.

Les études d'intervention donnent souvent des résultats contradictoires dus à la diversité des populations étudiées (populations générales ou médicalisées), aux méthodologies utilisées (diagnostic psychiatrique ou auto-déclaration) et à l'évaluation du statut alimentaire et/ou biochimique en AGPI n-3

Chez l'animal, la carence alimentaire en AGPI n-3, a permis d'associer les perturbations comportementales (déficit d'apprentissage, défaut de latéralisation, troubles émotionnels, hyperactivité....) à la déficience en DHA mesurée dans les phospholipides membranaires des cellules cérébrales



Nécessité d'approfondir la compréhension des modes d'action et des cibles cellulaires des AGPI

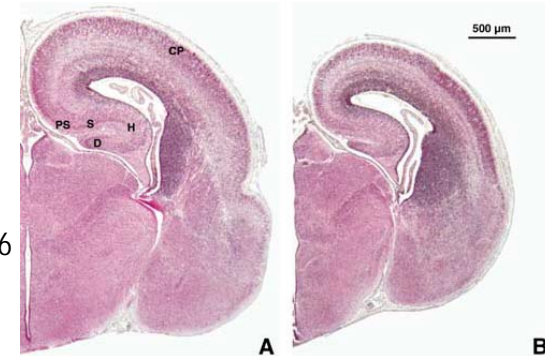
Effets observés des AGPI n-3

Sur le développement cérébral

La déficience en DHA altère la morphologie de structures cérébrales chez l'embryon de rat à E19

Coti-Bertrand, 2006

L'hypothèse d'une \uparrow du cycle mitotique est émise



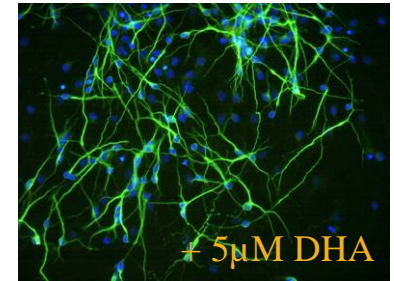
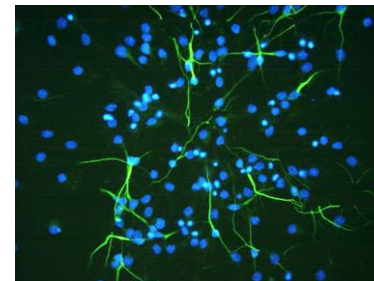
Sur la neurogénèse in vitro

Le DHA accélère

- la différenciation des neurones à partir de cellules souche embryonnaires

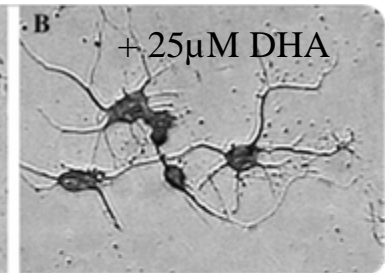
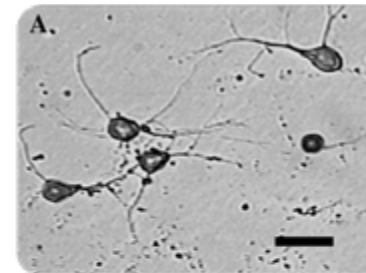
- la pousse des prolongements neuronaux

- La maturation des neurones différenciés



C Heberden

Cao, 2005



Effets observés des AGPI n-3

Sur la neurotransmission

La déficience en DHA modifie les processus de stockage et de libération du neurotransmetteur responsable de la propagation de l'influx nerveux d'un neurone à l'autre.

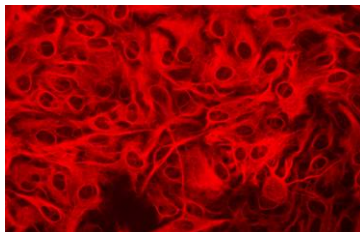
Aïd 2005, Chalon 2006, Mathieu 2010



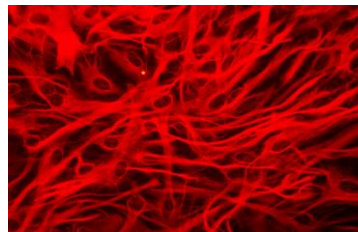
Fievet, 2005

Sur la plasticité astrocytaire

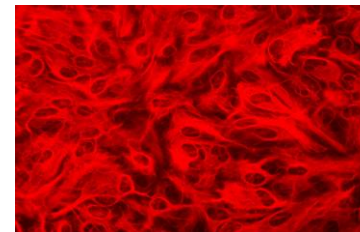
Le DHA modifie la morphologie et la communication entre les astrocytes (cellules gliales organisées en syncytium qui participent étroitement au fonctionnement du neurone)



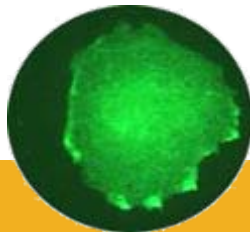
Témoins



+ DHA 30 μ M



+ AA 30 μ M



Champeil-Potokar, 2006

ALIMENTATION
AGRICULTURE
ENVIRONNEMENT



Effets observés de la carence alimentaire en AGPI n-3

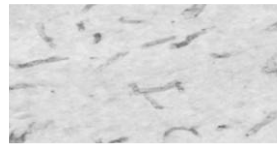
**Le cerveau est le plus gros consommateur d'énergie:
25% de glucose et 20% d'O₂ pour 2% du poids du corps**

La déficience en DHA diminue

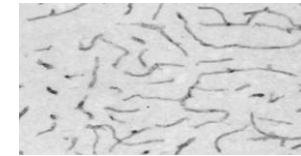
1) le transport du glucose

Immunodétection

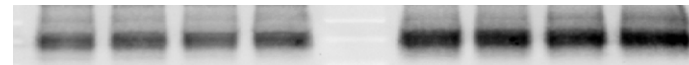
Déficient en n-3



Équilibré n-6/n-3

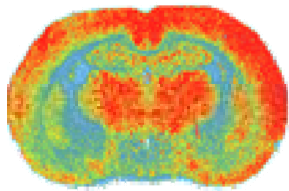


Quantification du transporteur Glut1

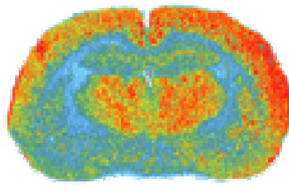


Pifferi 2005, 2007

2) la consommation de glucose

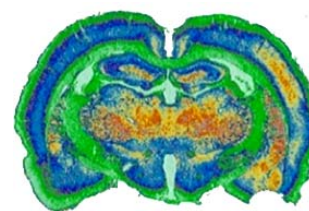


Équilibré n-6/n-3

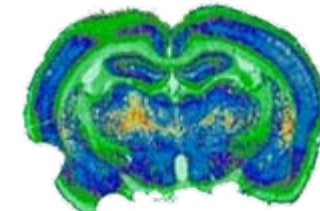


Déficient n-3

3) la respiration cellulaire



Équilibré n-6/n-3



Déficient n-3

Ximenes 2002



Le taux membranaire de DHA influence le niveau de l'activité neuronale basale d'un rat au repos

Les effets des AGPI n-3 sur le vieillissement

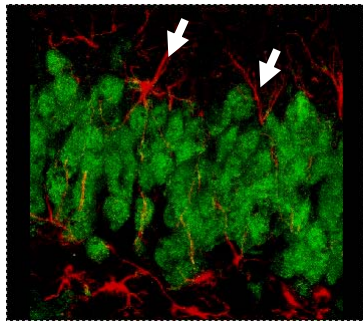
Le vieillissement se traduit

par une diminution de l'activité neuronale

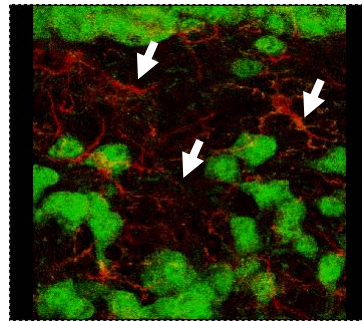
par une perte de plasticité cérébrale

par une augmentation de la neuroinflammation à bas bruit

Microglie jeune

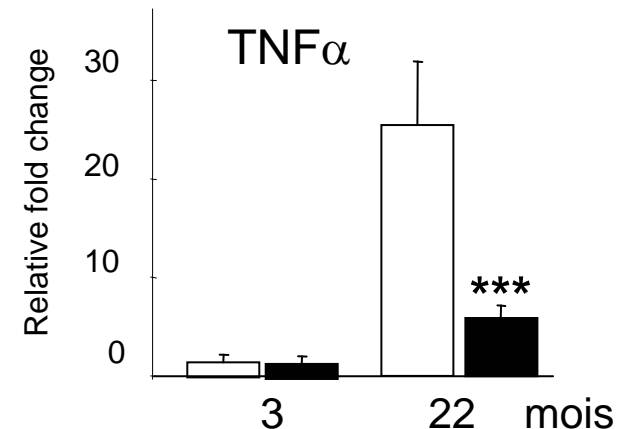


Microglie vieux



Chez les sujets âgés, la neuroinflammation associée à une augmentation des cytokines inflammatoires est réduite chez les sujets consommateurs d'AGPI à longue chaîne

La neuroinflammation est caractérisée par une activation microgliale et une production de cytokines inflammatoires



Exemple d'une étude d'intervention sur une cohorte spécifique

Question initiale:

Influence de la nutrition sur les relations neuroimmunes et le bien-être?



Choix d'une situation clinique

Individus âgés consommateurs de poisson ou non
Capuron et al., 2009



Caractérisation sémiologique des troubles de la cognition et de l'humeur chez les personnes âgées



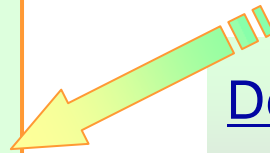
Association entre l'apparition des troubles de la cognition et de l'humeur et expression de cytokines et statut en AGPI



Retour au laboratoire:

Etude des mécanismes d'action des cytokines et des AGPI sur les troubles de la cognition et de l'humeur

Mingam et al., 2008; DeSmedt et al., 2008, Layé et al., 2010



Développement d'une stratégie nutritionnelle pour caractériser la relation inflammation/bien-être/AGPI

Un projet commun NeurOméga3

Dans une situation de stress chronique et de vieillissement

Quel peut être l'impact des AGPI n-3 dans l'hippocampe

La neurogénèse adulte

La neurotransmission glutamatergique

La neuroprotection par l'astrocyte

La neuroinflammation

La capacité de mémorisation



Centre de Psychiatrie &
Neurosciences



ALIMENTATION
AGRICULTURE
ENVIRONNEMENT



Merci de votre attention

ALIMENTATION
AGRICULTURE
ENVIRONNEMENT

INRA