

astrocytes (un type de cellules nerveuses différentes des neurones) synthétisent aussi du DHA à partir de son précurseur, l'acide linoléique, mais en quantité négligeable.

Que fait le DHA ?

Comment agissent les acides gras polyinsaturés dans le cerveau ? Ce sont, d'une part, les constituants essentiels des phospholipides membranaires des cellules nerveuses et, d'autre part, des molécules actives interagissant directement avec d'autres lipides ou des protéines.

Abordons d'abord leur rôle structural. La membrane plasmique s'organise en bicouche lipidique asymétrique et hétérogène, et la répartition des phospholipides diffère entre les feuillettes internes et

externes. Par ailleurs, les différences d'affinité entre les lipides conduisent à la formation de microdomaines spécifiques, riches en cholestérol, en sphingomyéline et pauvres en DHA, des radeaux lipidiques. Ces derniers, associés aux protéines du cytosquelette, forment des structures rigides dans la membrane et constituent des zones privilégiées pour l'activité de certaines protéines qui y sont intégrées. Ainsi, les protéines du complexe SNARE, indispensables à la fusion des membranes dans l'exocytose – le processus qui permet à une cellule de rejeter dans le milieu extracellulaire une partie de son contenu –, sont associées au cholestérol. Elles seraient localisées préférentiellement dans ces radeaux moléculaires, formant ainsi des sites privilégiés pour la libération des neurotrans-

metteurs, les messagers chimiques assurant la transmission de l'influx nerveux.

Les oméga 3, et plus particulièrement le DHA, modulent l'activité d'un grand nombre d'enzymes, de transporteurs, de récepteurs et de canaux membranaires impliqués dans la signalisation inter- et intracellulaire. Le DHA ayant une concentration particulièrement élevée dans le cerveau, nous allons examiner plus précisément ses différentes actions.

Le DHA est un régulateur de l'expression des gènes. Dans le foie, les acides gras polyinsaturés régulent l'expression de gènes impliqués dans leur propre métabolisme, c'est-à-dire qu'ils rétroagissent sur leur propre activité. En revanche, on sait peu de chose sur la régulation génique exercée par les acides gras polyinsaturés dans

LES SOURCES D'OMÉGA

Végétaux et animaux terrestres

L'acide alpha linoléique est d'abord présent dans les plantes, car seuls les végétaux ont une delta 15 désaturase permettant de passer de l'acide linoléique à l'acide alpha linoléique : on en trouve ainsi dans les graines de lin, le germe de blé, le chanvre, les noix, le soja, le colza et donc les huiles de lin (près de 50 pour cent des acides gras qu'il contient), de noix (13 pour cent), de colza (8 pour cent), de soja (7 pour cent), de germe de blé (5 pour cent), de chanvre (19 pour cent).

Bien sûr, les margarines qui contiennent ces huiles renferment de l'acide alpha linoléique, environ trois pour cent des acides gras qu'il contient. Dans le chocolat, deux pour cent des acides gras sont sous forme d'acide alpha linoléique. Parmi les végétaux, on trouve aussi des plantes telles que la luzerne, les épinards, la mâche, le pourpier. De sorte que la chair des animaux qui s'en nourrissent en contient : c'est le cas du lapin, la viande naturellement la plus riche en acide alpha linoléique (2,4 pour cent des acides gras) avec le cheval, des escargots qui consomment du pourpier, et des poules qui consomment des escargots (ayant mangé du pourpier !).

Le gibier sauvage est aussi plus riche en acide alpha linoléique que

la viande d'élevage. Les produits laitiers ont une faible teneur, mais représentent en raison de la quantité consommée la première source d'acide alpha linoléique ; le beurre en contient un peu moins de 1 pour cent (mais 1,5 pour cent ou plus lorsqu'il provient des alpages d'altitude) et a un rapport d'oméga 6 sur les oméga 3 de 2,5.

La graisse du porc (et donc la charcuterie) contient naturellement en moyenne 0,82 pour cent d'acide alpha linoléique. L'alimentation animale peut être modulée afin d'enrichir la chair (maigre et gras) en oméga 3 : l'introduction de 5 pour cent de graines de lin dans l'alimentation des porcs et de la volaille augmente la concentration en acide alpha linoléique dans la viande. Une alimentation contenant plus de lin, luzerne, chanvre, enrichit aussi, mais dans une moindre mesure, la chair et le lait des ruminants.

Le jaune des œufs a une faible teneur en acide alpha linoléique, mais on peut l'augmenter en modifiant l'alimentation des poules avec des végétaux tels que le lin. On peut aussi enrichir l'alimentation de la poule en microalgues.

En effet, les microalgues du phytoplancton sont riches en acides gras oméga 3, non seulement en acide alpha linoléique, mais aussi

et surtout en EPA et DHA. Dans l'alimentation humaine, les produits marins restent la principale source d'oméga 3. Les poissons ont des teneurs variables en lipides, permettant de distinguer poissons maigres, mi-gras et gras, allant de 0,1 pour cent à 20 pour cent.

Les sources marines

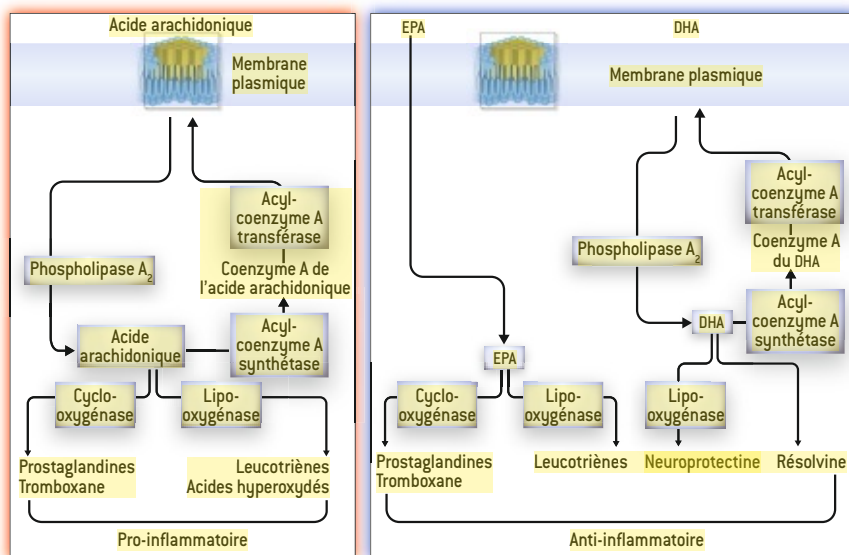
Les poissons contiennent selon les espèces 20 à 30 pour cent d'acides gras oméga 3 sur l'ensemble des acides gras avec des proportions variables d'EPA et de DHA (en moyenne deux fois plus d'EPA que de DHA). Le poisson d'élevage contient plus d'oméga 3 et beaucoup plus d'acides gras oméga 6 que le poisson sauvage, mais le rapport des oméga 6 sur les oméga 3 des deux reste extrêmement faible (par exemple de 0,25 pour le saumon d'élevage contre 0,1 pour le saumon sauvage).

Les poissons et particulièrement les poissons gras, y compris les poissons d'élevage, sont la meilleure source d'oméga 3. Leur teneur est variable selon les tissus (le foie pour les poissons maigres, la chair pour les poissons gras), la maturité sexuelle, l'âge, la saison, le lieu de pêche et bien sûr l'espèce. Les plus riches sont les sardines, pilchards, anchois, harengs, maquereaux, saumon, flétan, légine, thon rouge... La teneur en oméga 3 du poisson di-



minue avec le temps dans les surgelés alors qu'elle se maintient dans les conserves, mais il se produit des transferts d'acides gras entre le poisson et l'huile qui le recouvre.

Les sources d'acide alpha linoléique sont dans l'étude *Aquitaine* pour 73 pour cent d'origine animale. Quarante-six pour cent proviennent des produits laitiers (dont 28 pour le lait et les laitages, 18 pour le beurre, 29 pour le fromage) et 27 pour cent des produits carnés. Onze pour cent sont issus des huiles végétales, et 16 pour cent des autres corps gras d'origine végétale. Dans l'étude SU.VI.MAX, 25 pour cent des apports en acide alpha linoléique sont issus des produits laitiers, et 17 pour cent de la viande, de la volaille et des œufs. De même, 17 pour cent de l'EPA et 18 pour cent du DHA proviennent aussi de la viande, de la volaille et des œufs. Et l'essentiel du reste de l'EPA (72 pour cent) et du DHA (65 pour cent) est fourni par les poissons et fruits de mer.



3. SELON LES VOIES MÉTABOLIQUES dans lesquelles ils sont impliqués, les acides gras poly-insaturés donnent naissance à des médiateurs de l'immunité et de l'inflammation, dont les propriétés s'opposent. Ainsi, l'oxydation de l'acide arachidonique par les enzymes cyclo-oxygénases ou les lipo-oxygénases libère des molécules qui stimulent les mécanismes inflammatoires : prostaglandines, leucotriènes, acides hyperoxydés (à gauche). L'EPA donne naissance à d'autres classes de prostaglandines et de leucotriènes qui, eux, inhibent les mécanismes de l'inflammation (à droite). De même, le DHA produit des résolvines et des neuroprotectines, qui ont des propriétés anti-inflammatoires. Cette voie d'oxygénation enzymatique du DHA contribuerait à protéger le cerveau contre les dommages provoqués par le stress oxydant.

le cerveau. Toutefois, on a mis en évidence que les régimes riches en oméga 3 régulent plusieurs gènes dans le cerveau de rongeurs, et que les conséquences en sont nombreuses. Les gènes impliqués participent à la neurotransmission, la production d'ATP (l'énergie des cellules), la régulation des flux ioniques, le métabolisme énergétique, la plasticité synaptique, la neurogenèse, les connexions intercellulaires, etc. (voir la figure 4).

Le DHA libre peut également être peroxydé par des radicaux libres, ce qui aboutit à la production de dérivés peroxydés, les neuroprostanes. Ces molécules sont notamment concentrées dans le liquide céphalo-rachidien de personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer en raison du stress oxydant élevé constaté dans cette pathologie. Ces composés participeraient aux dommages cellulaires et à la perte neuronale qui accompagnent les pathologies neurodégénératives.

Les acides gras polyinsaturés agissent sur le fonctionnement du cerveau par un autre biais : la régulation de la fonction synaptique. Cette dernière exige une action concertée de différents types de cellules : les neurones qui libèrent les neurotransmetteurs, les astrocytes qui régulent la neurotransmission et assurent l'équilibre

synaptique, et les cellules endothéliales qui fournissent de l'énergie sous forme de glucose aux neurones. Cette structure tripartite permet une plasticité morphologique et fonctionnelle de la synapse.

Un rôle dans la neurotransmission

Les résultats des études menées depuis une vingtaine d'années montrent que les acides gras polyinsaturés influent sur l'activité de l'ensemble de ces cellules. Chez le rongeur, les changements de composition lipidique des membranes cérébrales déclenchés par un régime alimentaire dont on a éliminé les oméga 3 sont associés à des troubles du fonctionnement de la neurotransmission. Ces perturbations ont été particulièrement étudiées pour les systèmes impliquant les neurotransmetteurs monoamines et acétylcholine, qui régulent les grandes fonctions biologiques telles que la motricité volontaire, ainsi que les processus cognitifs et émotionnels.

Chez le rat carencé en oméga 3, on constate une diminution notable de la concentration de la dopamine, dans les synapses du cortex frontal, ainsi qu'une augmentation des concentrations de ses

métabolites, ce qui indique une hyperactivation de son métabolisme. Au contraire, dans le noyau accumbens, une aire cérébrale du circuit de la récompense intervenant dans l'apprentissage, la libération de dopamine est accrue. Les diverses données accumulées, notamment celles d'Ephraïm Yavin et de ses collègues de l'Institut Weizmann, en Israël, suggèrent que, chez le rat nouveau-né soumis à une carence périnatale en acides gras oméga 3, les récepteurs dopaminergiques sont surexprimés dans certaines aires cérébrales, probablement pour compenser les faibles concentrations de dopamine chez les animaux carencés.

Nous avons également montré qu'un autre neurotransmetteur impliqué notamment dans la peur et l'anxiété, la sérotonine, est aussi sous le contrôle des acides gras polyinsaturés. Ainsi, nous avons observé dans notre laboratoire des modifications de sa libération dans l'hippocampe, une aire cérébrale essentielle à la mémorisation. Ces modifications de libération de dopamine et de sérotonine observées chez les animaux qui présentent un déficit en oméga 3 sont réversibles à condition de réintroduire, très tôt, le précurseur des oméga 3 *via* l'alimentation maternelle ; les membranes cérébrales retrouvent alors une composition lipidique normale. En revanche, si la réintroduction a lieu après le sevrage, la libération des neurotransmetteurs reste perturbée, même si la concentration en DHA dans les membranes cellulaires cérébrales est normalisée.

Il existe un autre neurotransmetteur, l'acétylcholine, impliqué dans les processus d'apprentissage et de mémorisation. Dans ce cas également, on constate des perturbations des concentrations de l'acétylcholine chez les rongeurs carencés en oméga 3. Or tous ces neurotransmetteurs sont stockés dans des vésicules (de petits sacs) qui fusionnent avec la membrane de la terminaison des neurones, et « s'ouvrent » pour libérer leur contenu dans les synapses (où l'on mesure leur concentration). Les études s'orientent aujourd'hui vers l'exploration de ce processus d'exocytose, dont les différentes étapes seraient régulées directement ou indirectement par les acides gras polyinsaturés.

Concernant les astrocytes, nous avons mis en évidence l'influence de la concentration membranaire en DHA sur leur plasticité morphologique ; le DHA influencerait sur les remaniements du cytosquelette (le