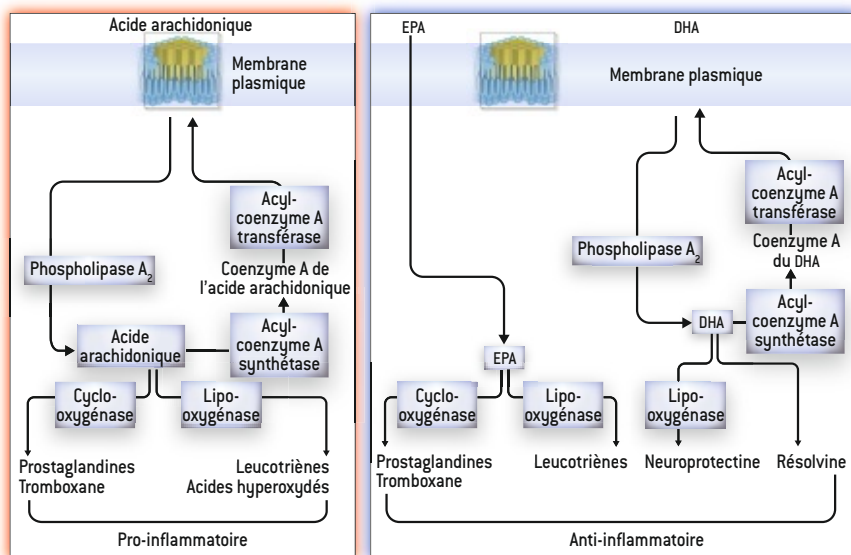




3. SELON LES VOIES MÉTABOLIQUES dans lesquelles ils sont impliqués, les acides gras poly-insaturés donnent naissance à des médiateurs de l'immunité et de l'inflammation, dont les propriétés s'opposent. Ainsi, l'oxydation de l'acide arachidonique par les enzymes cyclo-oxygénases ou les lipo-oxygénases libère des molécules qui stimulent les mécanismes inflammatoires : prostaglandines, leucotriènes, acides hydroxydés (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'oxydation 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 de 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

«squelette» des cellules) et le trafic des protéines vers la membrane. Par ailleurs, il inhibe la migration des astrocytes, et semble réguler de façon rapide le transport du glutamate, le principal neurotransmetteur exciteur, de sorte qu'il joue un rôle clé dans la neuroprotection assurée par les astrocytes en cas de stress physiologique.

Le renouvellement de ces cellules cérébrales à partir des cellules souches – la neurogenèse – participe également à l'activité synaptique, et contribue au maintien d'une neurotransmission efficace. Ce processus actif est impliqué chez l'adulte dans la réparation des lésions, ou la consolidation de l'apprentissage et de la mémoire. Limitée à quelques zones dans le cerveau adulte (notamment de l'hippocampe), la neurogenèse adulte est influençable par des facteurs externes, tels que l'âge ou le stress. Des données récentes montrent qu'un défi-

cit cérébral en DHA peut également perturber ce processus. C'est l'étape de migration des nouveaux neurones dans les zones cibles de l'hippocampe qui semble être retardée: dès lors, les nouveaux neurones risquent de ne pas se connecter correctement avec leur zone cible et, par conséquent, de ne pas être fonctionnels.

Tous ces résultats montrent qu'un déficit membranaire en DHA, même limité (correspondant à un apport d'oméga 3 insuffisant), peut contribuer à une dérégulation globale de la fonction synaptique. Il semble qu'il existe une période critique du développement (durant la grossesse et les deux premières années de vie) au cours de laquelle l'apport en oméga 3 doit être optimal afin d'assurer un bon fonctionnement cérébral chez l'adulte. Ces données ouvrent des perspectives d'études encore peu explorées

LE RISQUE CARDIO-VASCULAIRE

Les premiers travaux concernant le rôle éventuel des acides gras oméga 3 dans la prévention des maladies cardio-vasculaires datent des années 1960-1970 avec des études réalisées sur les Eskimos du Groenland où la prévalence des infarctus du myocarde était très faible. On en déduisit que les apports très élevés en acides gras oméga 3 à longue chaîne issus de la consommation de poissons en étaient la cause. Ils réduisent l'agrégation plaquettaire.

En France, Serge Renaud, alors à l'Hôpital de Bordeaux, a été le premier à montrer que l'acide alpha linoléique, précurseur de l'EPA, a un effet protecteur, et, à la fin des années 1980, avec Michel de Lorgeril, alors à l'Hôpital de Lyon, il a conçu un essai clinique utilisant une margarine riche en huile de colza administrée à des personnes à risque de maladie cardio-vasculaire. En 1988, un des auteurs (Jean-Michel Lecerf) mettait au point avec un industriel la première margarine commerciale riche en acide alpha linoléique.

Pour évaluer les effets des acides gras polyinsaturés, on dispose aujourd'hui soit d'études d'observation (comme dans le cas des Eskimos), soit d'études d'inter-

vention secondaire, c'est-à-dire qui consistent à suivre l'effet des oméga 3 administrés à des personnes ayant déjà eu un accident cardiaque. En revanche, on n'a fait aucune étude d'intervention en prévention primaire, ce qui consisterait à administrer des acides gras oméga 3 à des personnes n'ayant pas eu de maladie cardio-vasculaire. Dans les études d'intervention (qu'elles soient primaires ou secondaires), on étudie l'effet du médicament administré à certaines personnes en comparant à d'autres personnes recevant un placebo, ou ne recevant aucun traitement.

Les premiers résultats furent donc fournis par des études épidé-

miologiques d'observation. Plus d'une trentaine d'entre elles ont systématiquement montré que les maladies cardio-vasculaires (infarctus du myocarde, maladies coronariennes) et la mortalité associée sont inférieures de 30 pour cent chez les plus gros consommateurs de poisson, notamment de poissons gras. Plusieurs études ont également confirmé le rôle primordial des acides gras oméga 3 à longue chaîne et de l'acide alpha linoléique. On constate aussi une réduction de 50 à 80 pour cent du risque de mort subite, la cause principale de décès coronarien.

Toutefois, des apports simultanés élevés en acides gras insaturés trans ou en acides gras oméga 6 diminuent ce bénéfice. Avec les oméga 3 à longue chaîne, on dispose de plusieurs études d'intervention secondaire, qui ont montré une réduction de la mortalité ou des maladies cardio-vasculaires de 20 à 30 pour cent, voire de 45 pour cent pour la mort subite. Deux autres ont confirmé une amélioration de l'insuffisance cardiaque.

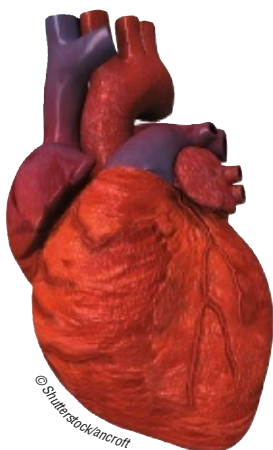
Récemment, on a rapporté une diminution de 49 pour cent de la maladie coronarienne fatale et des troubles du rythme chez les diabétiques avec un apport faible en EPA (226 milligrammes) et DHA (150 mil-

ligrammes). En revanche, cette étude n'a révélé aucun bénéfice pour l'ensemble de cette population à risque coronarien, sans doute en raison d'une meilleure prise en charge, aujourd'hui, au plan de la santé et de la nutrition. Mais il faut souligner que toutes ces études ont été réalisées après un infarctus, c'est-à-dire en prévention secondaire.

Quant à l'acide alpha linoléique, il n'y a qu'un seul essai d'intervention valide en prévention secondaire, et il s'est révélé intéressant chez les femmes et les diabétiques.

Ainsi, les oméga 3 préviennent les maladies cardio-vasculaires après infarctus, par leur effet positif sur l'agrégation plaquettaire (évitant ainsi une nouvelle thrombose), sur la stabilisation de la plaque d'athérome par un effet anti-inflammatoire (d'où l'intérêt de les prescrire le plus rapidement possible) et surtout sur la diminution des troubles du rythme, ce qui entraîne une réduction de la mort subite, souvent liée à une arythmie fatale.

De nombreux travaux expérimentaux et cliniques semblent indiquer que les oméga 3 réduisent les troubles du rythme liés à une maladie cardiaque ischémique, c'est-à-dire perturbant l'oxygénation des tissus.



© Shutterstock/ancroft