



HAL
open science

Acides gras poly-insaturés (omega 3, omega 6) et fonctionnement du système nerveux central

Monique Laviaille, Sophie Layé

► To cite this version:

Monique Laviaille, Sophie Layé. Acides gras poly-insaturés (omega 3, omega 6) et fonctionnement du système nerveux central. *Innovations Agronomiques*, 2010, 10, pp.25-42. 10.17180/yjay-n408 . hal-02664088

HAL Id: hal-02664088

<https://hal.inrae.fr/hal-02664088v1>

Submitted on 24 Jan 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

Acides gras poly-insaturés (omega 3, omega 6) et fonctionnement du système nerveux central

Lavialle M.¹, Layé S.²

¹ : INRA, UR 909, Nurélice, 78352 Jouy en Josas Cedex

² : INRA, UMR INRA 1286, CNRS 5226, Université Bordeaux 2, PsyNuGen, 33076 Bordeaux

Correspondance : monique.lavialle@jouy.inra.fr; sophie.laye@bordeaux.inra.fr

Résumé

Les acides gras polyinsaturés (AGPI) sont nécessaires au fonctionnement optimal du cerveau. Une carence alimentaire qui modifie la composition membranaire notamment en AGPI n-3 (ou oméga3) est source de dysfonctionnement au niveau métabolique, physiologique et comportemental. Les études cliniques ont également permis d'établir qu'une faible consommation d'AGPI n-3 ou un faible taux plasmatique d'acide docosahéxaénoïque (DHA, 22:6n-3) est associé à de troubles cognitifs et comportementaux à la fois au cours du développement et chez la personne âgée. L'accumulation et l'incorporation du DHA dans le cerveau ont lieu principalement pendant la période périnatale au moment de la mise en place des réseaux neuronaux. Si les mécanismes cellulaires et moléculaires ne sont pas encore bien compris, les données de plus en plus nombreuses rendent compte d'actions multiples. En tant que constituants fondamentaux des membranes, les AGPI sont susceptibles de jouer sur leurs propriétés physico-chimiques et donc sur les protéines qui y sont enserrées. En tant que précurseurs de médiateurs lipidiques, ils interviennent dans de nombreux processus de régulation et notamment dans l'inflammation. Ils sont aussi les ligands de récepteurs nucléaires et à ce titre participent à la régulation de gènes impliqués notamment dans le métabolisme lipidique et glucidique.

Mots-clés : acides gras polyinsaturés, cerveau, période périnatale, neurogénèse, vieillissement, neuroprotection, neuroinflammation, comportement, activité neuronale.

Abstract: Polyunsaturated fatty acids (omega 3, omega 6) and brain functions

Studies of animals fed diets with different proportions of polyunsaturated fatty acids (PUFAs) have identified dietary requirements for maintaining optimal brain function and membrane PUFA composition. In addition, these studies have shown that metabolic, functional and behavioral changes can arise from long-term n-3 PUFA dietary deprivation. Clinical studies also have revealed that a low dietary consumption of n-3 PUFAs or a low plasma docosahexaenoic acid (DHA, 22:6n-3) concentration is correlated with a number of brain diseases, and with cognitive or behavioral defects during early development and aging. Most of the DHA accumulates in the brain during the perinatal period (development and lactation). Sufficient evidence is available to conclude that maternal fatty acid nutrition is important to DHA transfer to the infant before and after birth, with short and long-term implications for neural function. Although the molecular mechanism of DHA remains unclear, more and more data demonstrate its role in various cellular activities contributing to regulation of neuronal functions. As fundamental components of membrane phospholipids, PUFAs modulate activity of enzymes, transporters and receptors. They also are precursors of lipid mediators involved in signaling pathways and neuroinflammatory processes. As natural ligands of nuclear receptors, they participate in regulation of numerous genes, implicated in lipid and glucose metabolism.

Keywords: polyunsaturated fatty acids, brain, perinatal period, neurogenesis, aging, neuroprotection, neuroinflammation, behavior, neuronal activity.

Introduction

Les acides gras présents dans les matières grasses alimentaires servent à satisfaire non seulement une partie de nos dépenses énergétiques mais également nos besoins en acides gras indispensables que sont les acides gras polyinsaturés (AGPI). Il est aujourd'hui bien admis que les AGPI présents dans notre alimentation, de par leur nature et leur abondance, influencent la santé de l'homme et jouent un rôle dans l'étiologie d'un grand nombre de pathologies (maladies métaboliques, neurodégénératives, cardiovasculaires et inflammatoires, obésité).

Les AGPI sont des acides gras dont la chaîne hydrocarbonée comprend au moins 2 insaturations (ou double liaisons). Il existe 2 familles, les AGPI de la série n-6 (ou oméga 6) et ceux de la série n-3 (ou oméga 3). La différence entre les 2 familles vient de la position de la première double liaison à partir de l'extrémité méthyle terminale de l'acide gras (Figure 1) qui se situe entre le 3^{ème} et le 4^{ème} carbone pour les AGPI n-3, et entre le 6^{ème} et le 7^{ème} carbone pour les AGPI n-6. Ces 2 familles dérivent de précurseurs métaboliques exclusivement d'origine végétale, l'acide α -linoléique (ALA ; 18 :3n-3) pour la série n-3 et l'acide linoléique (LA ; 18 :2n-6) pour la série n-6. Ces 2 AGPI doivent être obligatoirement apportés par l'alimentation parce que les vertébrés sont incapables de les synthétiser. En effet, contrairement aux végétaux les vertébrés ne possèdent pas les enzymes qui permettent d'introduire les doubles liaisons en position n-6 et n-3 pour produire l'ALA et le LA. Ces précurseurs à l'origine de dérivés métaboliques impliqués dans de multiples fonctions sont à ce titre des acides gras indispensables.

L'ALA (18 :3n-3), précurseur de la série n-3 se trouve essentiellement dans les graines et huiles de colza, de noix et de lin. Une fois consommé l'ALA conduit à la synthèse spécifique de dérivés à plus longue chaîne par un processus de désaturations et d'élongations successives. Les 2 AGPI majeurs ainsi formés sont l'acide eicosapentaénoïque (EPA ; 20 :5n-3) et l'acide docosahéxaénoïque (DHA ; 22 :6n-3). Les poissons des grandes profondeurs, qui se nourrissent d'algues et de phytoplancton, sont une bonne source d'EPA et de DHA.

Le LA (18 :2n-6), précurseur de la série n-6 se trouve essentiellement dans les graines et les huiles de tournesol et de soja. Comme pour la série n-3, le LA est métabolisé par désaturations et d'élongations successives en un acide gras à plus longue chaîne, l'acide arachidonique (AA ; 20 :4n-6). L'AA peut être également apporté directement par l'alimentation par la consommation de produits animaux (œuf, viande) qui auront eux-mêmes absorbés le précurseur.

Parce que l'ALA et du LA utilisent les mêmes enzymes pour la synthèse des AGPI à plus longue chaîne, les deux voies métaboliques se trouvent en concurrence. Ainsi, une forte consommation de LA favorise la voie d'élongation des AGPI n-6 pour augmenter la production de l'AA, inhibe de façon concurrente la désaturation de l'ALA et réduit la formation de l'EPA et du DHA (Figure 4).

Si en France, la quantité globale des AGPI consommée est proche des recommandations, la répartition entre les 2 familles apparaît déséquilibrée dans la mesure où le rapport 18 :2n-6/18 :3n-3 est de l'ordre de 10, soit plus du double de la recommandation donnée par l'AFSSA. Ce déséquilibre résulte d'un apport insuffisant en 18 :3n-3 (moins d'1g/jour) et d'une consommation élevée en 18 :2n-6 (10g/jour). D'après les dernières recommandations (Tableau 1), pour couvrir ses besoins, un homme adulte doit ingérer tous les jours 2,7g d'oméga 3 et 9g d'oméga 6.

Parmi les pays européens la France est la plus faible consommatrice de 18 :3n-3. Cette position vient notamment d'une consommation privilégiée pour les huiles végétales et margarines issues du tournesol particulièrement riche en 18 :2n-6 au détriment d'huiles végétales (essentiellement colza) et margarines qui ne contribuent qu'à 10% des apports en 18 :3n-3.

Au cours des vingt dernières années, l'intérêt nutritionnel pour les AGPI n-3 a fait l'objet d'un nombre croissant d'investigations pour leur impact sur le développement neurofonctionnel de l'enfant et la prévention de pathologies du système nerveux central. Les AGPI concernés sont les acides gras à plus

longue chaîne (EPA et DHA). Or, chez l'homme adulte, le taux de conversion de l'ALA en DHA est inférieur à 1%. Cette faible efficacité nécessite des apports alimentaires en DHA préformé. Cependant, puisque le taux de conversion de l'ALA en DHA est supérieur chez la femme (Alessandri et al ; 2008), il est permis de penser que l'apport d'ALA peut aussi être important notamment pendant la période périnatale.

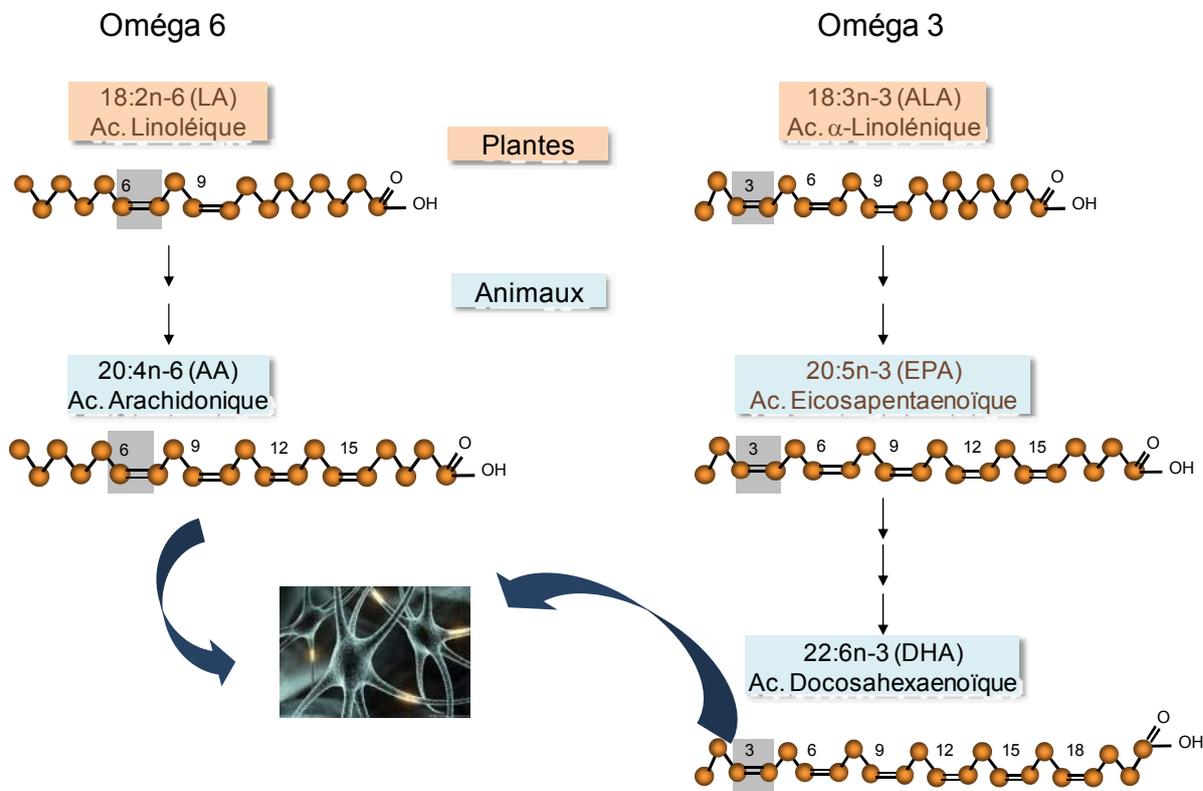


Figure 1 : Voie métabolique des 2 familles oméga 6 et oméga 3. La formule chimique donne en premier le nombre de carbones (●), puis le nombre de double liaisons et enfin la position de la première double liaison. Ainsi le 18 :2n-6 a 18 atomes de carbones, 2 double liaisons et la position de la première double liaison est sur le carbone 6. Les cellules nerveuses sont riches en AGPI et particulièrement en DHA.

Les rôles des AGPI à longue chaîne

Les AGPI peut agir de différentes façons sur les fonctions cellulaires :

Rôle structural

Le LA, l'AA et le DHA sont des constituants fondamentaux des phospholipides des membranes des cellules. La teneur membranaire en ces AGPI varie en fonction de l'apport alimentaire et joue sur les propriétés physico-chimiques des membranes. La membrane n'est pas figée et est sujette à de nombreux mouvements et déplacements. Les AGPI agissent directement sur la fonctionnalité des protéines insérées dans la membrane que ce soient des enzymes, des récepteurs, des transporteurs ou des canaux. Par exemple, ils facilitent le changement de conformation nécessaire à l'activité de protéines intrinsèques. Indirectement, ils induisent la ségrégation de radeaux lipidiques (domaines membranaires enrichis en acides gras saturés et en cholestérol) auxquels sont associés des complexes protéiques actifs.

Rôle précurseur de molécules actives

Les AGPI peuvent être séparés de la membrane par l'action d'une enzyme, la phospholipase A2 (PLA2) (Figure 2).

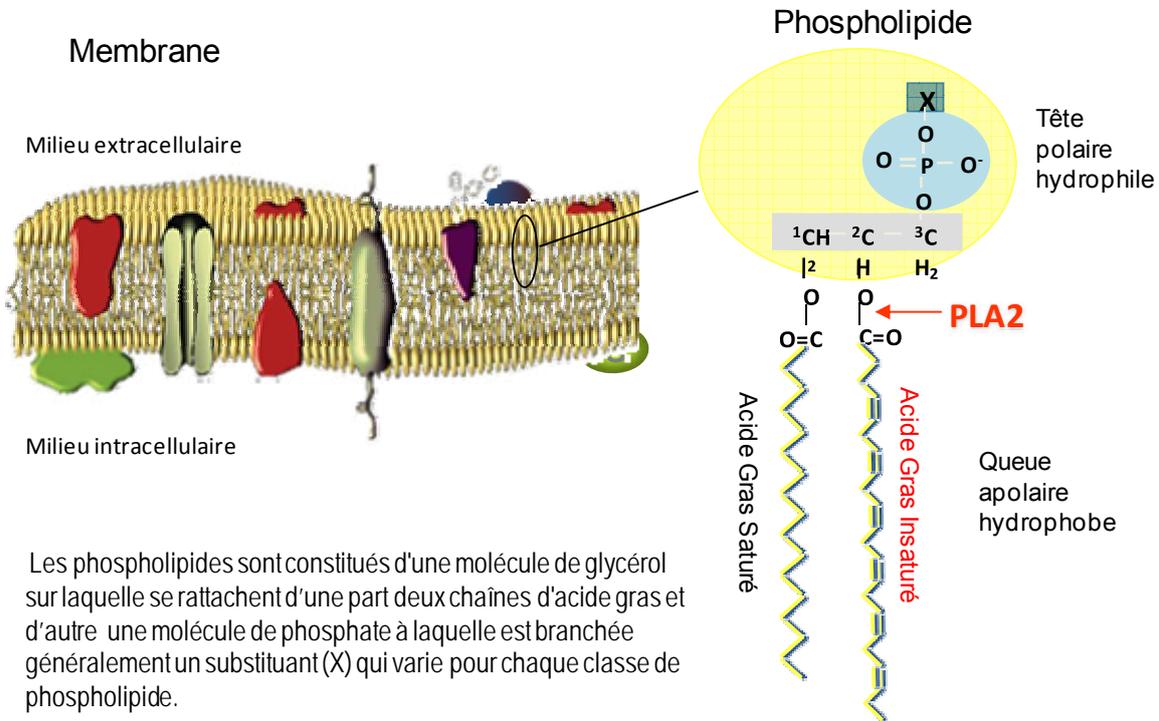


Figure 2 : Les phospholipides forment les membranes de toutes les cellules. Les AGPI, avec les acides gras saturés, constituent la queue apolaire des phospholipides et se trouvent donc au cœur de la membrane.

Une fois libérés des membranes, les AGPI n-3 et n-6 entrent dans des voies de métabolisation grâce à l'action d'enzymes spécifiques, les cyclooxygénases et les lipoxygénases, et donnent naissance à des dérivés lipidiques appelés eicosanoïdes, qui sont considérés comme des hormones. Les principaux eicosanoïdes sont les prostanoides et les leucotriènes qui jouent un rôle important dans de nombreuses fonctions physiologiques : régulation de la pression artérielle, vasoconstriction/vasodilatation, coagulation, inflammation mais aussi neuroprotection. Suivant leur origine, les eicosanoïdes ont des rôles dans la réaction inflammatoire qui sont opposés. Ainsi, les prostanoides de la série 2 et les leucotriènes de la série 4 sont issus de l'AA et ont des activités pro-inflammatoires de forte intensité, alors que les prostanoides de la série 3 et les leucotriènes de la série 5 sont issus de l'EPA et ont des activités pro-inflammatoires de faible intensité. Il a été montré beaucoup plus récemment l'importance d'autres dérivés qui interviennent dans la résorption de l'inflammation. Deux de ces familles de médiateurs lipidiques, les résolvines et les protectines sont biosynthétisées à partir de l'EPA et du DHA. Elles jouent un rôle clé dans la phase de terminaison de la réponse inflammatoire (résolution) (Serhan et al., 2008). Ainsi, la faible consommation d'AGPI n-3 moins inflammatoire favorise les voies de l'AA pro-inflammatoires. Il faut toutefois nuancer ces observations car certaines prostaglandines issues de l'AA ont des activités anti-inflammatoires, en particulier dans le cerveau. Plus récemment, l'importance du rapport entre AGPI n-3/n-6 dans le cerveau a été mise en évidence dans le contrôle de la neuroinflammation et dans la régulation de l'immunité innée cérébrale, ouvrant de nouvelles pistes d'investigation (Layé et al., 2010 ; Layé, 2010 ; Mingam et al., 2008).

Rôle dans la régulation de l'expression de gènes

En tant que régulateurs de l'expression de gènes, les AGPI jouent un rôle important dans le métabolisme, la croissance et la différenciation cellulaires. On sait qu'ils contrôlent notamment l'expression de nombreux gènes codant des protéines impliquées dans le métabolisme lipidique et glucidique. C'est par ces actions qu'ils interviennent notamment dans le développement cérébral.

En résumé, le champ d'action des AGPI est vaste, les mécanismes restent encore à élucider, ils sont multiples et peuvent être directs ou indirects (Alessandri et al., 2004, 2008).

Les recommandations nutritionnelles

Les apports nutritionnels conseillés (ANC) sont des valeurs établies sur la base des données scientifiques qui évaluent le rôle fonctionnel des AGPI dans différentes fonctions périphériques et centrales. Il s'agit de définir des besoins physiologiques nécessaires au bon fonctionnement de l'organisme et d'assurer des recommandations qui prennent en compte le rôle préventif des AGPI pour diverses pathologies. La place des AGPI dans l'ensemble de l'organisme impose de considérer leur action sur des fonctions majeures avant de définir une position officielle. Chez l'adulte, la recommandation « moyenne » prend en compte l'ensemble des besoins. Le tableau ci-dessous fait état des définitions moyennes d'apports chez l'homme adulte.

	Besoins Physio- logiques	Prévention du risque					Références nutritionnelles
		Diabète Obésité	Maladie Cardio- vasculaire	Cancers sein et colon	Troubles neuro- psychiques	DMLA	
Lipides totaux	30	30-40	35-40	35-40	35-40	<40	35-40
linoléique	2	2	5	2	2	<4,5	4
α linoléique	0,8	0,8	1	0,8	0,8	0,8	1
DHA	0,113 (250mg)	0,225 (500mg)	0,225-0,338 (500-750mg)	0,225 (500mg)	0,225 (500mg)	0,225 (500mg)	0,113 (250mg)
EPA							0,113 (250mg)

Tableau 1 : Recommandation journalière (% d'apport énergétique) pour un homme adulte consommant 2000Kcal. Source : Saisine AFSSA 2010

Cependant en ce qui concerne la physiologie cérébrale, un certain nombre d'études montre que le cerveau, particulièrement avide de DHA, est un organe cible qui mérite de mieux comprendre en quoi les AGPI sont des partenaires indispensables. L'exposé suivant apporte des éléments objectifs qui resituent l'importance des AGPI dans la physiologie cérébrale et dans les conséquences comportementales induites.

La particularité du cerveau

Après le tissu adipeux, le système nerveux central présente les teneurs en lipides les plus élevées de l'organisme (30 à 50% du poids sec du cerveau). L'AA et le DHA sont les constituants fondamentaux des membranes des cellules neurales qui se distinguent par une richesse notable en DHA >20% des acides gras totaux dans le cerveau et > 40% dans la rétine dans une des classes de phospholipides, la phosphatidyléthanolamine (PE), comparativement à ce qui est observé dans les tissus périphériques. Contrairement à ce qui a été montré au niveau hépatique, il n'y a pas de différence de statut en DHA

dans les phospholipides des membranes cérébrales entre mâles et femelles soumis au même régime alimentaire (Extier et al., 2010). Au niveau subcellulaire, les taux les plus élevés se trouvent dans les photorécepteurs de la rétine et dans les membranes des synapses, lieu où se fait la transmission du message nerveux entre les terminaisons des neurones. Ces observations laissent prévoir des fonctions particulières du DHA dans le tissu nerveux et ont impulsé les investigations cliniques et expérimentales depuis une vingtaine d'années.

Importance de l'apport en AGPI pendant la période périnatale

L'apport alimentaire en AGPI au cours de la grossesse et de l'allaitement revêt une importance manifeste pour le développement cérébral. En effet, l'accumulation spectaculaire de l'AA et du DHA dans le cerveau à partir du 6^{ème} mois de grossesse et pendant les 2 premières années de vie (Figure 3), permet de considérer que ce sont des éléments essentiels pour la maturation du cerveau, période où ont lieu le développement des prolongements neuronaux, l'établissement et la stabilisation des synapses et à la myélinisation. Cependant, l'avidité du cerveau vis à vis des AGPI n-3 notamment pendant le neurodéveloppement (revue Guesnet et Alessandri, 1995) justifie de s'intéresser aux apports nutritionnels de la femme gestante et du nourrisson en AGPI n-3. Il a été montré chez la femme enceinte et allaitante l'apport le plus approprié est celui qui fournit l'AGPI métabolisé, le DHA.

L'incorporation du DHA dans le cerveau a été évaluée à 3 mg/jour pendant le dernier trimestre de la grossesse et à 5mg/jour pendant la période d'allaitement. Il a ainsi été estimé que lors des 6 premiers mois, le cerveau qui représente 8% du poids du corps à cet âge a accumulé 905 mg de DHA depuis la naissance contre 977 mg pour le reste de l'organisme pendant le même temps.

L'intérêt de l'apport en DHA pendant la gestation (étude interventionnelle avec apport de 400 mg/jour chez la femme depuis la 16^{ème} semaine de gestation jusqu'à la naissance (Innis et Friesen, 2008)) est étudié par un test d'acuité visuelle adapté pour le nourrisson. Plusieurs études cliniques mises en place chez l'enfant nouveau-né prématuré ou né à terme ont conduit à s'interroger sur les conséquences neurosensorielles de l'utilisation de laits de remplacement trop faiblement enrichis en ALA et totalement dépourvus de DHA. Il a été montré que ces enfants présentaient un retard du développement des fonctions visuelles associé à un taux sanguin en DHA insuffisant comparativement à celui des enfants du même âge allaités au sein (Hoffman et al., 2004, Innis et Friesen 2008). 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).

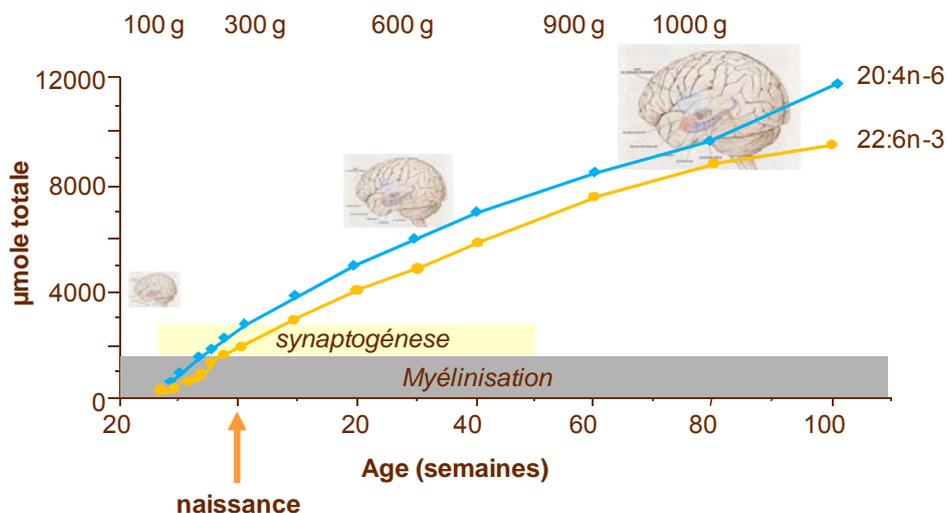


Figure 3 : Accumulation de l'AA (20 :4n-6) et du DHA (22 :6n-3) dans le cerveau pendant la période périnatale (adapté de Martinez et al, 1998).

Les modèles expérimentaux

Les modèles animaux

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 pendant 1 ou plusieurs générations. La déficience est obtenue par des régimes alimentaires dans lesquels les lipides alimentaires sont des huiles végétales (telle que l'huile de tournesol) qui contiennent une très faible quantité d'ALA (et pas de DHA) et une quantité de LA qui inhibe la conversion d'ALA résiduel en DHA. En jouant ainsi sur les apports en précurseurs, on réduit le DHA dans les membranes et on augmente les quantités d'AGPI n-6, l'AA et principalement l'acide docosapentaénoïque (DPA ; 22:5n-6) (Figure 4), conduisant à un déséquilibre du rapport n-6/n-3 dans le cerveau (Guesnet et al., 1997).

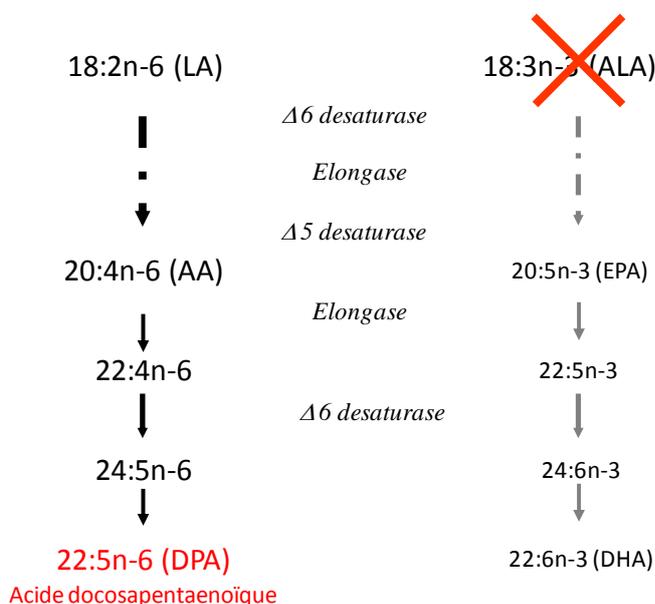


Figure 4 : Equilibre entre les deux voies métaboliques. La carence alimentaire en AGPI n-3 favorise la synthèse des AGPI n-6 et modifie en conséquence la composition membranaire avec l'apparition du DPA.

Le régime dit « équilibré » apporte le précurseur n-6 (huile de tournesol) et le précurseur n-3 (huile de colza) dans un rapport n-3/n-6 de 1/5. Pour évaluer l'impact possible des AGPI n-3 à longue chaîne, des régimes enrichis en AGPI n-3 à longue chaîne (huile de poisson riche en EPA et DHA) sur les fonctions cérébrales ont été introduits dans les protocoles expérimentaux. Sachant que la période périnatale est déterminante pour la constitution des structures cérébrales, les régimes alimentaires sont imposés chez les mères 15 jours avant l'accouplement et maintenus à la génération descendante jusqu'au jour de l'expérimentation. L'exposition à des diètes carencées ou supplémentées peut également être réalisée chez des rongeurs adultes avec pour conséquence de modifier de façon beaucoup plus modérée les teneurs cérébrales en AGPI (Mingam et al., 2008 ; Layé, 2010).

Les modèles cellulaires

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

Dans les 2 modèles, l'incidence des variations d'apports en AGPI que ce soit dans les régimes alimentaires ou dans les milieux de culture est mesurée par une analyse en chromatographie en phase gazeuse de la composition en acides gras des phospholipides membranaires. La capacité d'incorporation des AGPI et notamment du DHA dépend du modèle cellulaire considéré. D'une façon générale, les cellules cultivées en milieu standard présentent des profils de composition membranaire

comparables à ceux observés *in vivo* chez les animaux au régime carencé en AGPI n-3 (Alessandri et al., 2003 ; Champeil-Potokar et al., 2004, 2006 ; Langelier et al., 2010).

Les études *in vivo* et *in vitro* sont conduites parallèlement et cherchent à établir la relation fonctionnelle entre l'apport en AGPI et des manifestations multiples à différentes échelles de l'organisme. Chez l'animal, on observe les réactions comportementales, les incidences physiologiques et cellulaires. Sur les cellules, les paramètres analysés mettent en évidence des interactions subtiles entre les AGPI et les mécanismes de transport des acides gras, de maturation neuronale, de libération et de capture des neurotransmetteurs, de production de cytokines. La suite de l'exposé rend compte des résultats majeurs rapportant des effets démontrés des AGPI sur différents processus identifiés indispensables au fonctionnement cérébral.

En dehors des modèles expérimentaux, nombre d'études épidémiologiques ou cliniques chez l'homme se sont intéressées au rôle possible des AGPI n-3 dans différentes neuropathologies.

AGPI et Physiologie cérébrale

Neurodéveloppement et neurogénèse

Le cerveau adulte, dont on peut penser qu'il dispose d'une structure figée, vit d'une grande plasticité. A l'instar des processus liés au développement cérébral (depuis la formation et la maturation du neurone, sa migration vers la zone cérébrale cible, jusqu'à l'établissement des connections avec les autres neurones) ces manifestations persistent chez l'adulte de façon moins spectaculaire, mais elles font de la vie cérébrale un constant remaniement qui se traduit notamment par la réorganisation des réseaux neuronaux avec émission et rétraction des prolongements, établissement de nouvelles communications. L'existence dans le cerveau mature de cellules souches capable de migrer et de se différencier est aujourd'hui bien établie. Cette propriété du cerveau adulte bien connue dans le bulbe olfactif, siège d'un renouvellement permanent des neurones, a également été décrite dans d'autres régions cérébrales notamment dans l'hippocampe impliquée dans les processus d'apprentissage et de mémorisation. Le blocage de la neurogénèse entraîne certains déficits de l'apprentissage. La neurogénèse hippocampique est amoindrie chez le sujet âgé, suggérant une importance de ce phénomène dans les troubles cognitifs liés à l'âge.

Les études sur la neurogénèse se sont notamment appuyées sur des observations *in vitro* qui montrent que l'ajout de DHA dans le milieu de culture accélère la différenciation neuronale et la maturation des neurones de cellules souches embryonnaires, favorise la croissance des prolongements neuronaux et la survie de neurones issus de cortex de rats (Cao et al., 2005; Kawakita et al., 2006). Des manifestations identiques, augmentation de la neurogénèse et croissance neuritique ont été décrites dans l'hippocampe de rats adultes recevant un régime enrichi en DHA (Kawakita et al., 2006 ; Calderon et Kim, 2004). A l'inverse, dans la même structure, la taille des neurones est réduite par la carence alimentaire en AGPI n-3 (Ahmad et al., 2002). Il a également été montré chez l'embryon de rat E19 que la déficience en AGPI n-3 retarde le développement de certaines structures cérébrales (Coti Bertrand et al., 2006).

Des expériences sur la réversibilité de la déficience montre qu'il est possible par une réalimentation équilibrée de rétablir la composition membranaire en DHA à condition qu'elle soit fournie avant l'âge du sevrage. Ce « rattrapage » ne permet cependant pas de récupérer la réponse physiologique, mesurée par le niveau de libération d'un neurotransmetteur, la dopamine (Kodas et al., 2002). Selon d'autres auteurs (Moriguchi et Salem, 2003) appliquant le même protocole et confirmant l'âge critique du sevrage pour pouvoir jouer sur la composition membranaire cérébrale, le retour à une réponse comportementale « normale » est possible et dépend de la durée de la réalimentation.

Chez l'adulte, l'apport journalier d'AGPI au cerveau à partir de la circulation est de 3 à 5% pour l'AA et de 2 à 8% pour le DHA (Rapoport et al., 2001). A l'âge adulte, le cerveau mature semble relativement bien protégé dans la mesure où une carence alimentaire en AGPI n-3 de 15 jours ne modifie pas la teneur membranaire du cerveau en DHA alors qu'elle est fortement réduite dans le foie et le tissu adipeux. Deux phénomènes peuvent expliquer cette particularité du cerveau : 1) les AGPI stockés dans le foie et le tissu adipeux sont préférentiellement dirigés vers le cerveau ; 2) le renouvellement interne du DHA dans les membranes des cellules nerveuses est fortement ralenti chez les animaux soumis à une carence alimentaire en ALA (DeMar et al., 2004).

Les travaux en cours cherchent à identifier l'impact différentiel possible des AGPI n-3 entre la neurogénèse embryonnaire et adulte. Ces informations sont déterminantes pour définir les besoins nutritionnels en fonction du stade de vie.

Energétique cérébrale

Le cerveau ne représente que 2% du poids du corps chez l'adulte, il consomme cependant 20% de l'oxygène et 25% du glucose. C'est le plus gros consommateur d'énergie. La fourniture au cerveau se fait via la barrière hémato-encéphalique (BHE) formée de cellules dites endothéliales qui tapissent les micro-vaisseaux cérébraux (Figure 5). La BHE est une structure clé pour la protection du cerveau contre les fluctuations de la composition plasmatique et contre des agents pathogènes qui pourraient perturber la fonction cérébrale. Les cellules endothéliales de la BHE se distinguent des cellules endothéliales périphériques par la présence de jonctions serrées qui limitent le flux paracellulaire de molécules hydrophiles. A l'inverse, les substances lipophiles de petite taille (O₂, CO₂) diffusent librement à travers la membrane plasmique selon un gradient de concentration. Les nutriments dont le glucose et les acides aminés pénètrent dans le cerveau via des transporteurs. Les cellules endothéliales du cerveau contrairement aux cellules neuronales présentent une composition membranaire riche en AGPI n-6 (AA = 27% des acides gras totaux vs. 10% dans le cortex cérébral), à l'image des tissus périphériques et se distinguent donc à ce titre des cellules neuronales. Bien que la teneur en AGPI n-3 soit faible dans ces cellules (DHA = 6% vs 23% dans le cortex) un abaissement du DHA à 3% résultant d'une carence alimentaire en ALA constitue une modification suffisamment importante pour perturber certaines fonction de la BHE dont le transport de glucose de la circulation vers le cerveau (Pifferi et al., 2005). Cette réduction de transport de glucose met en cause un transporteur membranaire spécifique dont l'expression est significativement diminuée chez les rats déficients en DHA (Pifferi et al., 2007). Chez les mêmes animaux, une réduction de la consommation de glucose et de la production d'énergie par la mitochondrie (organite intracellulaire qui transforme les sucres en ATP) a été observée dans différentes structures cérébrales, permettant de conclure à une diminution de l'activité neuronale (Ximenès et al., 2002). De ces observations, il reste cependant à comprendre l'origine de ce dysfonctionnement. Les questions se posent en considérant plusieurs niveaux : la réduction de la consommation de glucose est-elle une cause ou une conséquence 1) de la fonctionnalité du transporteur, et donc du transport de glucose, et/ou 2) d'une réduction de l'énergétique mitochondriale ?

Régulation synaptique

La synapse est le lieu de la transmission de l'influx nerveux. Elle est constituée d'une terminaison pré-synaptique où est libéré le neurotransmetteur et d'une terminaison post-synaptique qui dispose de récepteurs au neurotransmetteur. C'est au niveau de ces terminaisons que se trouve la plus forte teneur en DHA du cerveau. La recherche d'un effet de la modification de la composition membranaire en AGPI a été entreprise sur différents systèmes de neurotransmission. Une incidence de l'appauvrissement en DHA dans les membranes a été systématiquement démontrée dans les structures

riches en neurotransmetteurs monoaminergiques (revue Chalon, 2006) et cholinergiques (Aid et al., 2005). Les effets se traduisent par des augmentations ou des diminutions de teneur ou de libération des neurotransmetteurs en fonction des structures cérébrales analysées. Ces résultats laissent entrevoir une régulation complexe qui fait notamment intervenir d'autres interactions et partenaires cellulaires (Figure 5). A proximité de la synapse, les astrocytes, éléments d'interaction entre la circulation et le neurone, sont les acteurs indispensables au contrôle de l'équilibre du microenvironnement. Ces cellules d'une grande plasticité morphologique sont capables de réagir à des stimulations locales, d'émettre ou de rétracter de longs prolongements qui viennent lors d'une stimulation enrober les synapses pour capter dans l'espace synaptique le neurotransmetteur en excès, et constituer un réseau de communication capable de transférer l'information à un pôle de neurones distants via la propagation d'ondes calciques. En modulant l'environnement extracellulaire, les astrocytes peuvent simultanément modifier la sensibilité d'un grand nombre de neurones et jouer ainsi sur la coordination fonctionnelle des cellules nerveuses.

Il a été montré que l'adjonction de DHA dans le milieu de culture induit des réorganisations importantes du cytosquelette des astrocytes et augmente la communication intercellulaire via les jonctions communicantes (Champeil-Potokar et al., 2006). Si ces résultats apportent des éléments en faveur de l'action du DHA sur la neurotransmission neuronale et la plasticité neurofonctionnelle des astrocytes, il reste à établir par quels mécanismes les AGPI sont impliqués au niveau du complexe synaptique. Il est déjà établi qu'au cours d'une activation neuronale (c'est-à-dire en réponse à une stimulation) un ensemble de processus conduit à la libération des AGPI (AA et DHA) dans le microenvironnement. Si le rôle exact du DHA libéré dans la fonction synaptique reste à déterminer, des données récentes indiquent qu'il influence les fonctions astrocytaires (Grntal et al., 2009). L'AA libéré est métabolisé en prostaglandines qui participent à la physiologie neuronale et gliale, mais aussi agissent sur la vasodilatation des vaisseaux sanguins du cerveau (Zonta et al., 2003 ; Chen et Bazan 2005).

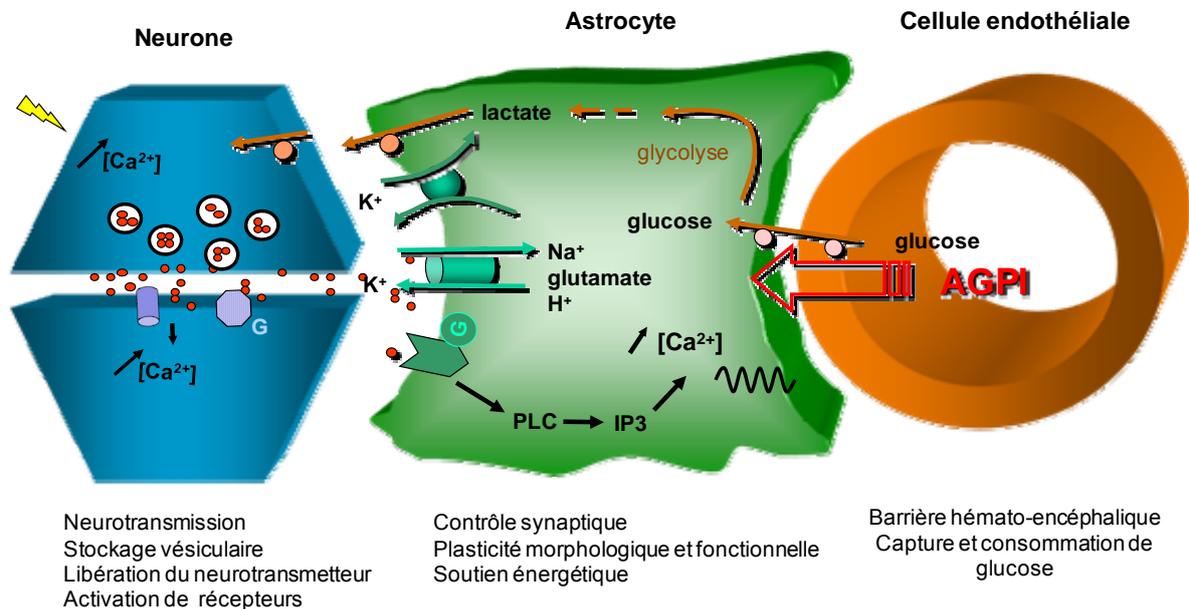


Figure 5 : Schéma des interactions cellulaires dans le cerveau. Sont mentionnées les cibles qui constituent les objets d'études : le passage des nutriments à travers la barrière hémato-encéphalique, la libération par exocytose du neurotransmetteur, le contrôle du microenvironnement neuronal par l'astrocyte.

Neuroinflammation et état de bien être

Le système nerveux central a longtemps été considéré comme un organe privilégié du point de vue immun, puisque la BHE, grâce à ses jonctions serrées, limite l'entrée des cellules immunes, notamment

des lymphocytes, en son sein. Les recherches menées en psychoneuroimmunologie ont mis en évidence que le cerveau possède son propre système de défense qui, en plus de s'activer en réponse aux stimuli immuns, est en relation étroite avec le système immunitaire. Les cytokines inflammatoires, qui sont d'importants médiateurs de la communication au sein de l'immunité, agissent également dans le cerveau, en particulier pour activer les cellules de l'immunité innée cérébrale, microglie et astrocytes, qui produisent à leur tour des cytokines inflammatoires. L'action des cytokines sur le cerveau provoque une réorganisation des activités comportementales et physiologiques (Dantzer et al., 1998). Ainsi, en situation inflammatoire, le repli sur soi, le malaise et le manque d'intérêt pour l'entourage s'accompagnent d'une fièvre et d'une grande faiblesse ainsi que d'altérations de la prise alimentaire, du comportement émotionnel et de troubles cognitifs (Gautron et Layé, 2010 ; Layé, 2010). Ces altérations comportementales affectent la composante subjective de l'état de bien-être (Figure 6). Cette dernière concerne les capacités des individus à mettre en œuvre ce à quoi ils aspirent. Cette réalisation dépend non seulement du statut économique et social mais également des capacités physiques et mentales, et en particulier de la conscience que le sujet a du fonctionnement de son propre corps, qui est dépendant de l'action des cytokines sur le cerveau (Capuron et al., 2004).

Les altérations de la composante affective et cognitive de l'état de bien-être est particulièrement évidente chez le sujet âgé qui développe une microneuroinflammation, caractérisée par une activation microgliale et une production continue de cytokines inflammatoires dans le cerveau en quantité subliminale (Capuron et al., 2009 ; Franceschi, 2007).

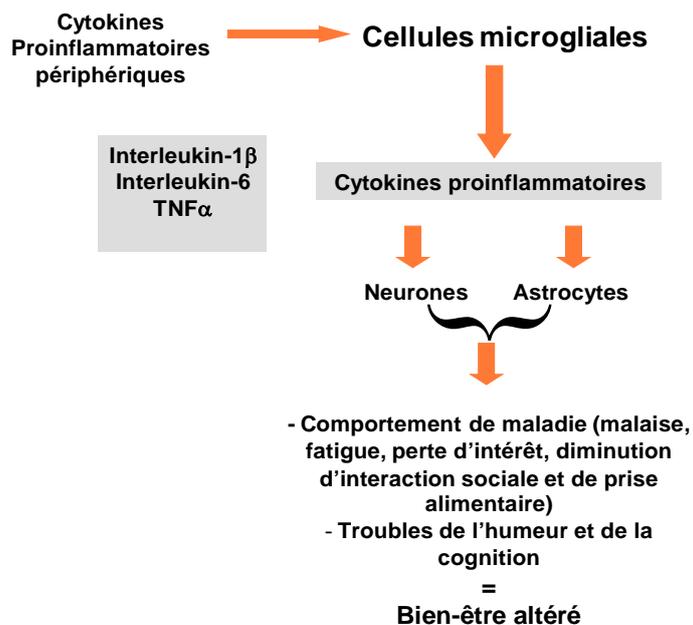


Figure 6 : Interactions neuroimmunes et altération de l'état de bien-être

Les AGPI, par leurs actions sur la synthèse et l'action cérébrale des cytokines inflammatoires (Layé et al., 2010), contribuent à prévenir les altérations du bien-être liées à l'inflammation, en particulier chez les sujets âgés (Layé, 2010). Il a été expérimentalement montré qu'une diminution du DHA cérébral potentialise l'expression des cytokines inflammatoires cérébrales en situation inflammatoire (Mingam et al., 2008). Les effets de supplémentation en AGPI n-3 à chaîne longue sur les effets comportementaux des cytokines dans le cerveau sont multiples. *In vitro*, le DHA inhibe la synthèse de facteurs inflammatoires par les cellules microgliales (DeSmedt et al., 2008). Les mécanismes d'action anti-neuroinflammatoire du DHA passe par un remaniement de la composition membranaire et de la localisation des récepteurs des facteurs inflammatoires dans la membrane des cellules microgliales (DeSmedt et al., 2008). Les relations entre altérations comportementales (ou comportement de maladie) ainsi que l'expression des cytokines inflammatoires (IL-6) plasmatiques est atténuée chez des rats nourris par une diète enrichie en huile de poisson (Migueluez et al., 2006). D'autres études sont

nécessaires pour comprendre les mécanismes d'action des AGPI n-3 issus de l'alimentation sur la neuroinflammation et l'état de bien-être (Layé et Duffaud, 2010).

AGPI et vieillissement cérébral réussi

Depuis quelques années, un intérêt particulier est porté aux relations entre la consommation d'aliments riches en AGPI n-3 et un vieillissement cérébral réussi. La sénescence altère de nombreux processus neurobiologique évoqués précédemment : plasticité cérébrale, activité synaptique, métabolisme des neurotransmetteurs, apport énergétique, neurogénèse, neuroinflammation, etc... Tant que le cerveau s'adapte à ces changements, ces dysfonctionnements structurels ne s'accompagnent pas d'altérations fonctionnelles. Les AGPI n-3 participent au maintien des fonctions, en particulier cognitives, des sujets âgés.

Les études épidémiologiques ont révélé des habitudes alimentaires particulières chez les sujets âgés ainsi qu'un risque moindre de développer des troubles cognitifs chez ceux qui consomment du poisson régulièrement (Samieri et al., 2008). D'autres travaux épidémiologiques ont confirmé ces observations. Au sein d'une cohorte de personnes âgées, la teneur membranaire en AGPI n-3 dans les érythrocytes ainsi que la consommation d'AGPI n-3 sont inversement corrélées au déclin cognitif associé à l'âge (Beydoun et al., 2007; Heude et al., 2003; Solfrizzi et al., 2006), tandis que la consommation de compléments alimentaires d'huile de poisson associée à un taux élevé d'AGPI n-3 dans les érythrocytes sont liés à de meilleures performances cognitives chez les sujets âgés (Whalley et al., 2004). Chez l'animal, la diminution des taux cérébraux en DHA associée au vieillissement et à la consommation des diètes déséquilibrées en AGPI n-3 est associée au développement de troubles de la mémoire qui sont corrigés par des supplémentations en huile de poisson (Federova and Salem, 2006). Des recherches sont en cours pour déterminer par quels mécanismes les AGPI n-3 participent au bon vieillissement cérébral.

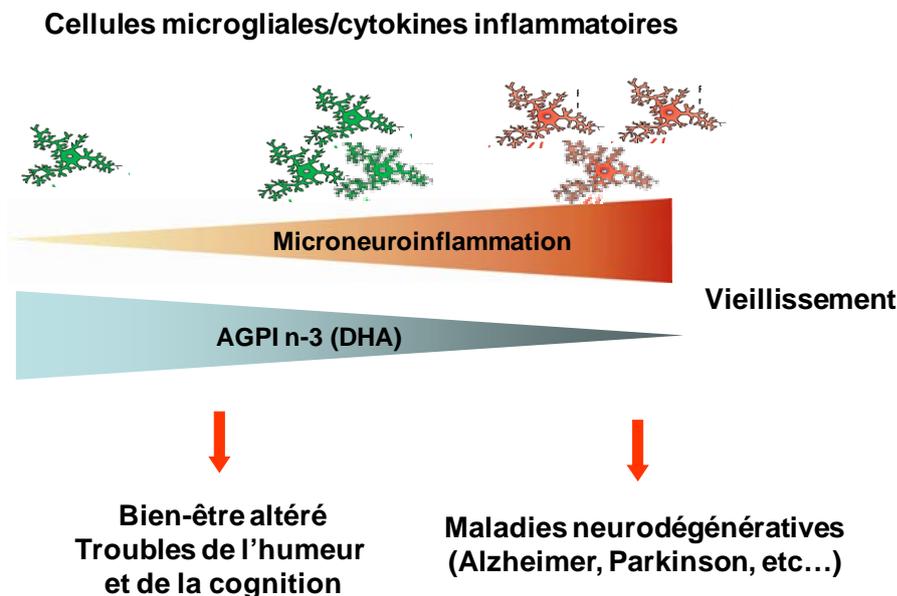


Figure 7: La microneuroinflammation qui se développe au cours du vieillissement participe au développement de troubles de l'humeur et de la cognition liés à l'âge

AGPI et Troubles du Comportement

Un certain nombre d'études épidémiologiques, cliniques et expérimentales tendent à montrer que les AGPI n-3 à longue chaîne pourraient jouer également un rôle dans la prévention de neuropathologies

dont certaines ont une prévalence importante et croissante dans la population (Alzheimer, dépression, trouble de déficit de l'attention/hyperactivité ou ADHD).

Hyperactivité

L'ADHD est un trouble commun chez l'enfant caractérisé par l'hyperactivité, l'impulsivité et l'inattention. Cependant l'étiologie de la maladie est complexe et associée à la fois à des facteurs génétiques et environnementaux. Depuis les premières observations d'un signe de déficience en AGPI chez les enfants hyperactifs, nombre d'études épidémiologiques et d'intervention a recherché la relation entre AGPI n-3 et l'ADHD. Le consensus est difficile notamment à cause de la variété des symptômes et des protocoles. En ce sens, les données chez l'homme sont peu concluantes aujourd'hui.

De nombreux travaux sur le rongeur rendent compte de l'effet des AGPI n-3 sur l'activité motrice (Fedorava et Salem, 2006). Plusieurs études apportent des éléments en faveur de la relation entre déficience en AGPI n-3 et hyperactivité locomotrice. L'exposition de souris gestante à une alimentation riche en AGPI n-6 (avec en conséquence des teneurs réduites en AGPI n-3) induit une augmentation de l'activité motrice chez les descendants (Raygada et al., 1998). Chez des rats sélectionnés sur la base de leur impulsivité et de leur réponse locomotrice, il a été mesuré une teneur en DHA anormalement faible (Vancassel et al., 2007, Wei et al., 1987). Chez le hamster soumis à un régime carencé en AGPI n-3, l'enregistrement continu pendant plusieurs semaines met en évidence une augmentation de l'activité locomotrice volontaire (mesurée par le nombre de tour de roues à « écureuil ») de 85% pendant le jour (phase de repos) et de 65% pendant la nuit (phase d'éveil). Cette hyperactivité est associée à un effondrement du rythme de mélatonine dont la sécrétion strictement nocturne en fait une hormone importante pour l'entraînement du rythme veille/sommeil (Lavialle et al., 2008). Par ailleurs, la mélatonine influence le système dopaminergique, dont le rôle dans l'activité volontaire est bien connu. Ces systèmes sont activés chez les animaux déficients en AGPI n-3 (Lavialle et al., 2010). Ces résultats chez l'animal rendent compte de la complexité et de l'interaction des systèmes qui ne peuvent être abordées que d'un point de vue expérimental. Ils permettent cependant d'approcher des hypothèses sur le rôle des AGPI n-3 dans l'ADHD qui est fréquemment associée aux troubles du sommeil.

Dépression

La dépression est une pathologie complexe et multifactorielle. En plus des risques génétiques, biologiques et environnementaux, la consommation faible de poisson a été identifiée récemment comme impliquée dans l'étiologie de la dépression. Des études épidémiologiques ont révélé des anomalies dans la composition en AGPI n-3 chez des patients atteints de troubles de l'humeur (dépression majeure, troubles bipolaires, ...) (Freeman et al., 2000) et une protection par la consommation élevée de poisson (riche en AGPI n-3) vis-à-vis de la dépression (Suominen-Taipale et al., 2010). Des études chez l'animal ont confirmé le lien entre diminution de DHA cérébral et altération du comportement émotionnel (Lavialle et al., 2010 ; Layé et al., 2010).

Les études de supplémentation en AGPI n-3 chez des patients atteints de dépression majeure n'a pas toujours été couronnée de succès (Appleton et al., 2006 ; Carney et al., 2009). Pourtant, chez des sujets traités avec des antidépresseurs, plusieurs études ont mis en évidence une amélioration de la symptomatologie dépressive à la suite de supplémentation en EPA (de 1 à 2 g/j) ou en EPA/DHA (1g/150mg/j) (Peet and Horrobin, 2002 ; Nemets et al., 2002 ; Lesperance et al., 2010). Les différences de résultats observés dans la littérature peuvent être dues 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. Ceci souligne l'importance d'approfondir les études dans ce domaine.

Maladie d'Alzheimer

Les études des habitudes alimentaires et du développement de pathologies neurodégénératives ont révélé un rôle protecteur des AGPI n-3. Ainsi, la consommation d'aliments riches en AGPI n-3 (poisson,

huiles végétales,...) est associée à la diminution du risque de démence chez les sujets âgés. L'incidence de la démence, en particulier celle de type Alzheimer, est réduite chez les sujets consommant du poisson régulièrement (Kalmijn et al., 1997b). Une relation similaire entre la consommation de poisson élevée et la réduction du déclin cognitif est retrouvée au sein d'un groupe de personnes âgées issues de la cohorte Zutphen Elderly Study (Kalmijn et al., 1997a) ainsi que dans l'étude PAQUID (Larrieu et al., 2004). Les données de Chicago Health and Aging Project confirment cette association puisque là encore, la consommation de poisson mais également de DHA à des niveaux d'apport modéré (100mg) est associée à un ralentissement du déclin cognitif et protège du développement de démence de type Alzheimer (Morris et al., 2006). Enfin, les résultats de la cohorte des Trois Cités montrent que la consommation hebdomadaire de poisson réduit le risque de développement de la maladie d'Alzheimer (Barberger-Gateau et al., 2007). A ce jour, les essais de supplémentation en AGPI n-3 de sujets atteints de la Maladie d'Alzheimer ont été peu fructueux. Cependant, un certain nombre de données tendent à montrer que le DHA et son dérivé la neuroprotectine D1 (NPD1) limiteraient la l'agrégation du peptide A β à l'origine de la formation des plaques amyloïdes responsables de la dégénérescence (Lukiw et al., 2005 ; Lim et al., 2005).

Conclusion

Les connaissances acquises au cours des dernières années grâce aux études épidémiologiques, cliniques et pré-cliniques ont permis de révéler l'importance de l'apport alimentaire en AGPI n-3 pour la physiologie du système nerveux. A ce titre, les AGPI n-3 sont des éléments clés de la prévention vis à vis du développement de pathologies du comportement et/ou neurologiques, mais se sont révélés à ce jour peu efficaces dans le traitement de ces troubles. La poursuite des recherches dans le domaine de la nutrition lipidique et du cerveau est indispensable pour mieux comprendre les mécanismes les AGPI dans le maintien des fonctions cérébrales et définir les besoins nutritionnels réels et spécifiques des différentes catégories de la population. Ces recherches se situent dans un cadre de prévention avec pour objectif d'établir les relations fonctionnelles entre le métabolisme des acides gras issus de l'alimentation et la régulation de la physiologie cérébrale aux différents stades de la vie.

Les besoins nutritionnels ont été définis pour la période périnatale vraisemblablement déterminante pour un développement cérébral consolidé, pour la croissance au cours de l'adolescence et pour un maintien optimum tout au long de la vie pour limiter les risques de neuropathologies pour lesquelles il a pu être établi un lien entre la pathologie et la consommation d'AGPI. En d'autres termes, d'un point de vue préventif, les recommandations alimentaires proposées aux adultes (Tableau 2) intègrent les risques d'apparition de déficiences liées à l'âge.

Age	Kcal/j	Linoléique		α -Linoléique		DHA	EPA+DHA
		g/jour	% cal	g/jour	% cal	mg/jour	mg/jour
1	980	3,0	2,7	0,5	0,45	100	100
3	1300	5,8	4,0	1,4	1,0	125	250
10	2100	9,3	4,0	2,3	1,0	250	500
18	4540	20,1	4,0	5	1,0	250	500
Adulte	2000	8,8	4,0	2,2	1,0	250	500

Tableau 2 : Recommandations nutritionnelles en fonction de l'âge (AFSSA saisine 2010).

La grande variabilité des teneurs en oméga3 des lipides des aliments d'origine végétale (huiles, fruits, légumes) ou animale (œuf, beurre, viande, poisson) plaide en faveur d'une alimentation diversifiée. La non-diversification de l'alimentation est une des causes du déséquilibre entre oméga6 et oméga3.

Références bibliographiques

- Ahmad A, Murthy M, Greiner RS, Moriguchi T, Salem N Jr., 2002. A decrease in cell size accompanies a loss of docosahexaenoate in the rat hippocampus. *Nutr Neurosci.* 5(2), 103-113
- Aïd S., Vancassel S., Linard A., Laviaille M., Guesnet P., 2005. Dietary docosahexaenoic acid (22:6n-3) as phospholipids or triglycerides both enhance the KCL-evoked release of acetylcholine in the rat hippocampus. *J. Nutr.* 135, 1008-1013.
- Alessandri J.M., Astorg P., Chardigny J.M., Pifferi F., Laviaille M., Guesnet P., 2008. Acides gras polyinsaturés (AGPI) – structure, métabolisme, fonctions biologiques, apports nutritionnels recommandés et principales sources alimentaires. In : M. Roberfroid, V. Coxam, N. Delzenne (Eds.) *Aliments fonctionnels.* Ed Tec & Doc. pp 161-201.
- Alessandri J.M., Extier A., Langelier B., Perruchot M.H., Heberden C., Guesnet P., Laviaille M., 2008. Estradiol favors the formation of eicosapentaenoic acid (20:5n-3) and n-3 docosapentaenoic acid (22:5n-3) from Alpha-Linolenic Acid (18:3n-3) in SH-SY5Y neuroblastoma cells. *Lipids* 43 ; 19-28.
- Alessandri J.M., Guesnet P., Vancassel S., Astorg P., Denis I., Langelier B., Aid S., Poumes-Ballihaut C., Champeil-Potokar G., Laviaille M., 2004. Polyunsaturated fatty acids in the central nervous system: evolution of concepts and nutritional implications throughout life. *Reprod Nutr Dev.* 44(6), 509-538. Review
- Alessandri J.M., Poumès-Ballihaut C., Langelier B., Perruchot M.H., Raguénez G., Laviaille M., Guesnet Ph., 2003. Incorporation of docosahexaenoic acid into nervous membrane phospholipids: bridging the gap between animals and cultured cells. *Am. J. Clin. Nutr.* 78, 702-710.
- Appleton K.M., Hayward R.C., Gunnell D., Peters T.J., Rogers P.J., Kessler D., Ness A.R., 2006. Effects of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids on depressed mood: systematic review of published trials. *Am J Clin Nutr.* 84(6), 1308-1316.
- Barberger-Gateau P., Raffaitin C., Letenneur L., Berr C., Tzourio C., Dartigues J.F., Alpérovitch A., 2007. Dietary patterns and risk of dementia: the Three-City cohort study. *Neurology.* 69(20), 1921-1930.
- Beydoun M.A., Kaufman J.S., Satia J.A., Rosamond W., Folsom A.R., 2007. Plasma n-3 fatty acids and the risk of cognitive decline in older adults: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Clin Nutr.* 85(4), 1103-1111
- Calderon F., Kim H.Y., 2004. Docosahexaenoic acid promotes neurite growth in hippocampal neurons. *J Neurochem.* 90, 979-988.
- Cao D., Xue R., Xu J., Liu Z., 2005. Effects of docosahexaenoic acid on the survival and neurite outgrowth of rat cortical neurons in primary cultures. *J Nutr Biochem.* 16(9), 538-546.
- Capuron L., Miller A.H., 2004. Cytokines and psychopathology: lessons from interferon-alpha. *Biol Psychiatry* 56(11), 819-824.
- Capuron L., Moranis A., Combe N., Cousson-Gélie F., Fuchs D., De Smedt-Peyrusse V., Barberger-Gateau P., Layé S., 2009. Vitamin E status and quality of life in the elderly: influence of inflammatory processes. *Br J Nutr.* 102(10), 1390-1394.
- Carney R.M., Freedland K.E., Rubin E.H., Rich M.W., Steinmeyer B.C., Harris W.S., 2009. Omega-3 augmentation of sertraline in treatment of depression in patients with coronary heart disease: a randomized controlled trial. *JAMA.* 302(15), 1651-1657
- Chalon S., 2006. Omega-3 fatty acids and monoamine neurotransmission. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 75,259-269 .

- Champeil-Potokar G., Chaumontet C., Guesnet P., Lavielle M., Denis I., 2006. Docosahexaenoic acid (22:6n-3) enrichment of membrane phospholipids increases gap junction coupling capacity in cultured astrocytes. *Eur. J Neurosci.* 24, 3084-3090.
- Champeil-Potokar G., Denis I., Langelier B., Alessandri J.M., Guesnet P., Lavielle M., 2004. Astrocytes in culture need docosahexaenoic acid (DHA) to restore the n-3/n-6 polyunsaturated fatty acid (PUFA) balance in their membrane. *J. Neurosci. Res.* 75, 96-106.
- Chen C., Bazan N.G., 2005. Lipid signaling: Sleep, synaptic plasticity, and neuroprotection. *Prostaglandins & Other Lipid Mediators* 77, 65-76.
- Coti Bertrand P., O'Kusky J.R., Innis S.M., 2006. Maternal Dietary (n-3) Fatty Acid Deficiency Alters Neurogenesis in the Embryonic Rat Brain. *J Nutr.* 136, 1570-1575.
- Dantzer R., Bluthé R.M., Layé S., Bret-Dibat J.L., Parnet P., Kelley K.W., 1998. Cytokines and sickness behavior. *Ann N Y Acad Sci.* 840, 586-590.
- De Smedt-Peyrusse V., Sargueil F., Moranis A., Harizi H., Mongrand S., Layé S., 2008. Docosahexaenoic acid prevents lipopolysaccharide-induced cytokine production in microglial cells by inhibiting lipopolysaccharide receptor presentation but not its membrane subdomain localization. *J Neurochem.* 105(2), 296-307.
- DeMar J.C., Ma K., Bell J.M., Rapoport S.I., 2004. Half-lives of docosahexaenoic acid in rat brain phospholipids are prolonged by 15 weeks of nutritional deprivation of n-3 polyunsaturated fatty acids. *J Neurochem.* 91, 1125-1137.
- Extier A., Langelier B., Perruchot M.H., Guesnet P., Van Veldhoven P.P., Lavielle M., Alessandri J.M., 2010. Gender affects liver desaturase expression in a rat model of n-3 fatty acid repletion. *J Nutr Biochem.* 21, 180-187.
- Fedorova I., Salem N. Jr., 2006. Omega-3 fatty acids and rodent behavior. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 75(4-5), 271-289.
- Franceschi C., 2007 Inflammaging as a major characteristic of old people: can it be prevented or cured? *Nutr Rev.* 65(12 Pt 2), S173-176.
- Freeman M.P., 2000. Omega-3 fatty acids in psychiatry: a review. *Ann Clin Psychiatry.* 12(3), 159-165.
- Gautron L., Layé S., 2010. Neurobiology of inflammation-associated anorexia. *Front Neurosci.* 3, 59.
- Grintal B., Champeil-Potokar G., Lavielle M., Vancassel S., Breton S., Denis I., 2009. Inhibition of astroglial glutamate transport by polyunsaturated fatty acids: evidence for a signaling role of docosahexaenoic acid. *Neurochem Int.* 54, 535-543.
- Guesnet P., Alasnier C., Alessandri J.M., Durand G., 1997. Modifying the n-3 fatty acid content of the maternal diet to determine the requirements of the fetal and suckling rat. *Lipids* 32(5), 527-534.
- Guesnet P., Alessandri J.M., 1995. Acides gras polyinsaturés du lait et développement du système nerveux central du nouveau-né. *Cah Nutr Diét.* 30, 109-111.
- Heude B., Ducimetière P., Berr C., 2003. Cognitive decline and fatty acid composition of erythrocyte membranes--The EVA Study. *Am J Clin Nutr.* 77(4), 803-808.
- Hoffman D.R., Theuer R.C., Castañeda Y.S., Wheaton D.H., Bosworth R.G., O'Connor A.R., Morale S.E., Wiedemann L.E., Birch E.E., 2004. Maturation of visual acuity is accelerated in breast-fed term infants fed baby food containing DHA-enriched egg yolk. *J Nutr.* 134(9), 2307-2313.
- Innis S.M., Friesen R.W., 2008. Essential n-3 fatty acids in pregnant women and early visual acuity maturation in term infants. *Am.J.Clin.Nutr.* 87, 548-557.
- Kalmijn S., Feskens E.J., Launer L.J., Kromhout D., 1997. Polyunsaturated fatty acids, antioxidants, and cognitive function in very old men. *Am J Epidemiol.* 145(1), 33-41.
- Kalmijn S., Launer L.J., Ott A., Witteman J.C., Hofman A., Breteler M.M., 1997. Dietary fat intake and the risk of incident dementia in the Rotterdam Study. *Ann Neurol.* 42(5), 776-782.
- Kawakita E., Hashimoto M., Shido O., 2006. Docosahexaenoic acid promotes neurogenesis in vitro and in vivo. *Neuroscience* 139(3), 991-997.

- Kodas E., Vancassel S., Lejeune B., Guilloteau D., Chalon S., 2002. Reversibility of n-3 fatty acid deficiency-induced changes in dopaminergic neurotransmission in rats: critical role of developmental stage. *J Lipid Res.* 43, 1209-1219.
- Langelier B., Linard A., Bordat C., Laviaille M., Heberden C., 2010. Long chain-polyunsaturated fatty acids modulate membrane phospholipid composition and protein localization in lipid rafts of neural stem cell cultures. *J Cell Biochem.* 110(6), 1356-1364.
- Larrieu S., Letenneur L., Helmer C., Dartigues J.F., Barberger-Gateau P., 2004. Nutritional factors and risk of incident dementia in the PAQUID longitudinal cohort. *J Nutr Health Aging.* 8(3), 150-154.
- Laviaille M., Champeil-Potokar G., Alessandri J.M., Balasse L., Guesnet P., Papillon C., Pévet P., Vancassel S., Vivien-Roels B., Denis I., 2008. An (n-3) polyunsaturated fatty acid-deficient diet disturbs daily locomotor activity, melatonin rhythm and striatal dopamine in Syrian hamsters. *J Nutr* 138, 1719-1724.
- Laviaille M., Denis I., Guesnet P., Vancassel S., 2010. Involvement of omega-3 fatty acids in emotional responses and hyperactive symptoms. *J Nutr Biochem.* 21(10), 899-905.
- Layé S., Duffaud A., 2010. Brain Innate Immune System and Its Modulation by Diet: The Role of Polyunsaturated Fatty Acids. In: R.R Watson, S Zibadi, and VR. Preedy (Eds), *Dietary Components and Immune Function*, Humana press, in press
- Layé S., 2010. Polyunsaturated fatty acids, neuroinflammation and well being. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 82(4-6), 295-303
- Layé S., Labrousse V, DeSmedt-Peyrusse V., 2010. Dietary n-3 polyunsaturated fatty acid deprivation and cytokine signaling pathways in the brain. In: VR Preedy (Eds), *International Handbook of Behavior, Diet and Nutrition*, Springer Science and Business Media, in press
- Lespérance F., Frasure-Smith N., St-André E., Turecki G., Lespérance P., Wisniewski S.R., 2010. The efficacy of omega-3 supplementation for major depression: a randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry.* In press
- Lim G.P., Calon F., Morihara T., Yang F., Teter B., Ubeda O., Salem N. Jr, Frautschy S.A., Cole G.M., 2005. A diet enriched with the omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid reduces amyloid burden in an aged Alzheimer mouse model. *J Neurosci.* 25(12), 3032-3040.
- Lukiw W.J., Cui J.-G., Marcheselli V.L., Bodker M., Botkjaer A., Gotlinger K., Serhan C.N., Bazan N.G., 2005. A role for docosahexaenoic acid-derived neuroprotectin D1 in neural cell survival and Alzheimer disease. *J Clin Invest.* 115, 2774-2783
- Migueluez M., Anisman H., Weber J.M., Merali Z., 2006. Effects of acute or chronic omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acid treatment on behavioral, neuroendocrine and cytokine changes elicited by exogenous interleukin-1beta challenge. *J Neuroimmunol.* 181(1-2), 19-28.
- Mingam R., Moranis A., Bluthé R.M., De Smedt-Peyrusse V., Kelley K.W., Guesnet P., Laviaille M., Dantzer R., Layé S., 2008. Uncoupling of interleukin-6 from its signalling pathway by dietary n-3-polyunsaturated fatty acid deprivation alters sickness behaviour in mice. *Eur J Neurosci.* 28(9), 1877-1886
- Moriguchi T., Salem N. Jr., 2003. Recovery of brain docosahexaenoate leads to recovery of spatial task performance. *J Neurochem.* 87, 297-309.
- Morris M.C., Evans D.A., Tangney C.C., Bienias J.L., Wilson R.S., 2005. Fish consumption and cognitive decline with age in a large community study. *Arch Neurol.* 62(12), 1849-1853. Epub 2005 Oct 10.
- Nemets B., Stahl Z., Belmaker R.H., 2002. Addition of omega-3 fatty acid to maintenance medication treatment for recurrent unipolar depressive disorder. *Am J Psychiatry.* 159(3), 477-479.
- Peet M., Horrobin D.F., 2002. A dose-ranging study of the effects of ethyl-eicosapentaenoate in patients with ongoing depression despite apparently adequate treatment with standard drugs. *Arch Gen Psychiatry* 59(10), 913-919.
- Pifferi F., Jouin M., Alessandri J.M., Haedke U., Roux F., Perrière N., Denis I., Laviaille M., Guesnet P., 2007. N-3 fatty acids modulate brain glucose transport in endothelial cells of the blood-brain barrier. *Prostaglandins Leuk. Ess. Fatty Acids* 77, 279-286

- Pifferi F., Roux F., Langelier B., Alessandri J.M., Vancassel S., Jouin M., Laviaille M., Guesnet P. 2005. N-3 polyunsaturated fatty acid deficiency reduced expression of both isoforms of the brain glucose transporter GLUT1 in rats. *J. Nutr.* 135, 2241-2246.
- Rapoport S.I., Chang M.C.J., Spector A.A., 2001. Delivery and turnover of plasma-derived essential pufas in mammalian brain. *J Lipid Res.* 42, 678-685.
- Raygada M., Cho E., Hilakivi-Clarke L., 1998. High Maternal Intake of Polyunsaturated Fatty Acids During Pregnancy in Mice Alters Offsprings' Aggressive Behavior, Immobility in the Swim Test, Locomotor Activity and Brain Protein Kinase C Activity. *J Nutr.* 128(12), 2505-2511
- Samieri C., Jutand M.A., Féart C., Capuron L., Letenneur L., Barberger-Gateau P., 2008. Dietary patterns derived by hybrid clustering method in older people: association with cognition, mood, and self-rated health. *J Am Diet Assoc.* 108(9), 1461-1471
- Serhan C.N., Chiang N., Van Dyke T.E., 2008. Resolving inflammation: dual anti-inflammatory and pro-resolution lipid mediators. *Nat Rev Immunol.* 8(5), 349-361.
- Solfrizzi V., Colacicco A.M., D'Introno A., Capurso C., Del Parigi A., Capurso S.A., Argentieri G., Capurso A., Panza F., 2006. Dietary fatty acids intakes and rate of mild cognitive impairment. The Italian Longitudinal Study on Aging. *Exp Gerontol.* 41(6), 619-627.
- Suominen-Taipale A.L., Partonen T., Turunen A.W., Männistö S., Jula A., Verkasalo P.K., 2010. Fish consumption and omega-3 polyunsaturated fatty acids in relation to depressive episodes: a cross-sectional analysis. *PLoS One.* 5(5):e10530.
- Vancassel S., Blondeau C., Lallemand S., Cador M., Linard A., Laviaille M., Dellu-Hagedorn F., 2007. Hyperactivity in the rat is associated with spontaneous low level of n-3 polyunsaturated fatty acids in the frontal cortex. *Behav. Brain Res* 180, 119-126.
- Wei J., Yang L., Sun S., Chiang C., 1987. Phospholipids and fatty acid profile of brain synaptosomal membrane from normotensive and hypertensive rats. *Int J Biochem Cell Biol.* 19(12), 1225-1228
- Whalley L.J., Fox H.C., Wahle K.W., Starr J.M., Deary I.J., 2004. Cognitive aging, childhood intelligence, and the use of food supplements: possible involvement of n-3 fatty acids. *Am J Clin Nutr.* 80(6), 1650-1657.
- Ximenes da Silva A., Laviaille F., Gendrot G., Guesnet P., Alessandri J.M., Laviaille M., 2002. Alteration of glucose transport and utilization as a consequence of membrane phospholipid modification. *J. Neurochem.* 81, 1328-1337.
- Zonta M., Angulo M.C., Gobbo S., Rosengarten B., Hossmann K.A., Pozzan T., Carmignoto G., 2003. Neuron-to-astrocyte signaling is central to the dynamic control of brain microcirculation. *Nat Neurosci.* 6, 43-50.