

ACIDES GRAS INSATURÉS, STRUCTURES ET FONCTIONS DU CERVEAU. LES EFFETS DU VIEILLISSEMENT ⁽¹⁾

J.M. BOURRE

Membre de l'Académie de Médecine. Directeur de recherches INSERM. Directeur de l'unité U26 de Neuro-pharmaco-nutrition. Hôpital Fernand Widal, Paris.

Les acides gras peuvent être divisés en deux catégories : ceux qui ne sont pas essentiels, car synthétisés par tous les organes, y compris le cerveau (les acides gras saturés ou mono-insaturés, éventuellement alpha-hydroxylés), et ceux qui sont essentiels, issus obligatoirement de l'alimentation. En fait, ce ne sont pas les précurseurs alimentaires, acide linoléique et alpha-linolénique (18:3 ω 3, 18:3 oméga-3, ALA) qui sont présents dans les membranes cérébrales, mais leurs dérivés formés de chaînes plus longues et plus insaturées. Dans le système nerveux, en moyenne, un acide gras sur trois est poly-insaturé. La position 2 des phospholipides est généralement occupée par un acide gras poly-insaturé, qui est le plus souvent le 20:4 ω 6 (acide arachidonique), le 22:4 ω 6 (acide adrénique), le 22:5 ω 3 et surtout le 22:6 ω 3 (lui même dénommé " DHA ", acide cervonique). Les acides gras poly-insaturés de la série oméga-3 occupent des rôles très particuliers dans les membranes, surtout dans le système nerveux : toutes les cellules et organites cérébrales en sont très riches. Or, ils sont présents en quantités trop faibles dans l'alimentation française actuelle.

(1) "Roles of unsaturated fatty acids (especially omega-3 fatty acids) in the brain at various ages and during ageing" The Journal Nutrition Health Aging, vol 8, n°3, 2004, 163-174.

Pour ce qui concerne le cerveau, ce sont les acides gras oméga-3 qui ont été spécialement étudiés. En fait, les acides gras oméga-3, ont constitué la première démonstration expérimentale, cohérente entre diverses disciplines scientifiques, de l'effet de substances alimentaires à destinée structurale sur la structure et la fonction du cerveau. Dans un premier temps, il a été observé que la différenciation et la fonctionnalité de cultures cellulaires de cerveau dissocié nécessitent non seulement l'acide alpha-linolénique, mais aussi les très longues chaînes carbonées oméga-3 et oméga-6 (Bourre et coll., 1983). Il a ensuite été démontré que la carence alimentaire en acide alpha-linolénique altérait le cours du développement cérébral, perturbait la composition des membranes des cellules du cerveau, neurones, oligodendrocytes, astrocytes et d'organites comme la myéline et les terminaisons nerveuses (Bourre et coll., 1984). Cette carence se traduit par des modifications de fluidités membranaires, induisant des dérèglements biochimiques et physiologiques, elle génère des perturbations neuro-sensorielles et comportementales ; pendant les périodes de gestation et d'allaitement, il existe un effet-dose entre les quantités d'oméga-3 dans l'alimentation et l'accumulation de ces composés dans le cerveau, jusqu'à ce que l'optimum soit atteint, au-delà duquel les excès d'oméga-3 alimentaires n'induisent plus aucun remaniement dans la composition des membranes du cerveau (Bourre et coll., 1989). La carence en ALA, altère la structure et la fonction des membranes, et entraîne de légers dysfonctionnements cérébraux, comme cela a été montré sur les modèles animaux puis chez les nourrissons humains. Les résultats récents ont montré que son déficit alimentaire induit des anomalies plus marquées dans certaines structures cérébrales que dans d'autres, le cortex frontal et l'hypophyse étant les plus touchés. Ces singularités sont accompagnées de perturbations comportementales qui touchent plus particulièrement certains tests (habituation, adaptation à une situation nouvelle). Les anomalies biochimiques et comportementales sont partiellement réversées par une supplémentation avec des phospholipides, notamment extraits d'œuf enrichis en $\omega 3$ ou de cervelle de porc. Une étude effet-dose montre que les phospholipides d'origine animale sont plus efficaces que ceux d'origine végétale pour réverser les conséquences du déficit, dans la mesure, entre autres, où ils apportent les très longues chaînes pré-formées. La carence en ALA diminue la perception du

ACIDES GRAS INSATURÉS, STRUCTURES ET FONCTIONS DU CERVEAU

plaisir, en altérant légèrement l'efficacité des organes sensoriels et en affectant certaines structures cérébrales. Au cours du vieillissement, la baisse de l'audition, de la vue et de l'odorat résultent tout autant de la diminution de l'efficacité des parties concernées du cerveau, que des perturbations des récepteurs sensoriels, en particulier de l'oreille interne ou de la rétine. Un niveau de perception donné du goût du sucré exige, par exemple, une quantité de sucre plus grande chez ceux qui sont déficients en cet acide gras.

Le déficit en oméga-6 n'étant pas encore observé, compte tenu des habitudes alimentaires, son impact sur le cerveau n'a pas été étudié. En revanche, une carence en acides gras oméga-9, spécifiquement en acide oléique, induit une réduction de cet acide dans nombre de tissus, excepté le cerveau (mais le nerf sciatique est touché). Ainsi, cet acide ne serait pas synthétisé en quantité suffisante, au moins pendant la période de gestation-lactation, impliquant une obligation d'apport alimentaire.

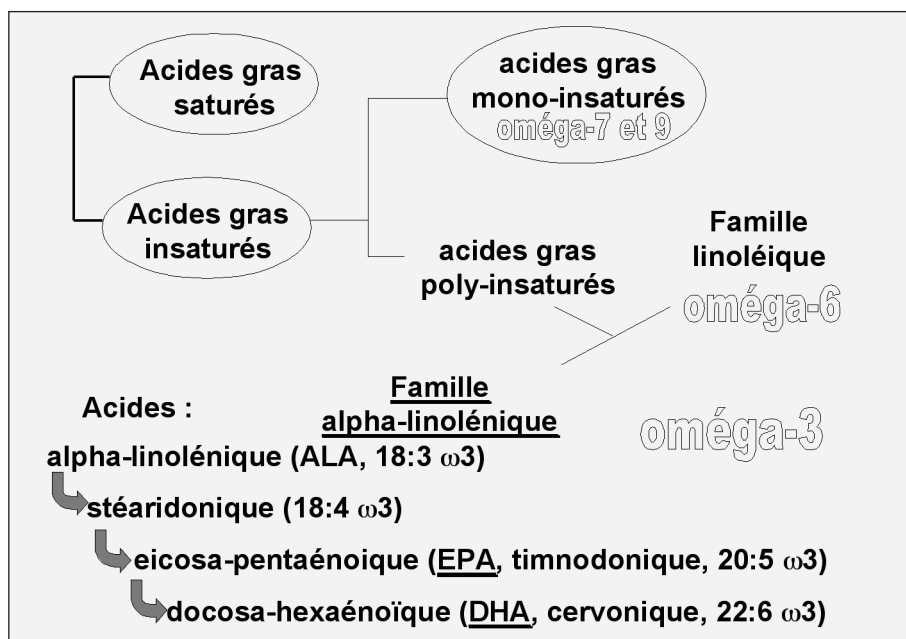
Il convient de rappeler que la mise en place des neurones est pratiquement terminée quelques semaines avant la naissance, et que ceux-ci resteront toute la vie durant. De ce fait, une perturbation dans celle-ci, une altération de leurs connectivités, et un mauvais renouvellement de leurs composants à n'importe quel stade de la vie, ne pourront qu'accélérer le vieillissement.

Les activités enzymatiques de synthèse des acides gras poly-insaturés à longues chaînes carbonées à partir de l'acide linoléique et de l'ALA sont très faibles dans le cerveau : cet organe dépend donc d'un approvisionnement exogène. De ce fait, les acides gras essentiels pour le cerveau sont les acides arachidonique et cervonique, qui proviennent de l'alimentation, à moins qu'ils ne soient synthétisés par le foie à partir de l'acide linoléique et de l'ALA. De ce fait la diminution des activités de désaturases hépatiques au cours du vieillissement (qui participent à la synthèse des longues chaînes, avec les élongases) peuvent induire des altérations du renouvellement des membranes du cerveau. Or, dans de nombreuses structures, dont surtout le cortex frontal, une diminution des acides cervonique et arachidonique est observée au cours du vieillissement, associée préférentiellement à une réduction des phosphatidyl-éthanol-amines (principalement sous leur forme de plasmalogènes).

Les activités d'oxydations peroxysomales des acides gras poly-insaturés diminuent dans le cerveau au cours du vieillissement, participant au moindre renouvellement des acides gras membranaires, qui sont par ailleurs moins bien protégés contre les per-oxydations radicalaires.

Figure 1

Anabolisme des acides gras poly-insaturés à longues chaînes carbonées à partir des précurseurs, les acides gras indispensables (acide linoléique et acide alpha-linolénique, ALA).



Globalement, une graisse est qualifiée de poly-insaturée quand une proportion notable de ses acides gras constitutifs sont poly-insaturés ; ces acides gras sont qualifiés d'indispensables car l'organisme humain ne peut absolument pas les synthétiser, ni les transformer l'un en l'autre. Parmi les acides gras poly-insaturés se distinguent les acides gras oméga-6, dont le premier élément est l'acide linoléique (avec 18 atomes de carbone, 18:2 oméga-6 ; ce qui s'écrit aussi 18:2 ω6) ; et la famille oméga-3, dont le premier élément est l'acide alpha-linolénique (lui aussi avec 18 tomes de carbone, mais de structure chimique différente du précédent du fait du nombre des

ACIDES GRAS INSATURÉS, STRUCTURES ET FONCTIONS DU CERVEAU

insaturations, et de leurs positionnements sur la chaîne carbonée, 18:3 oméga-3 ; écrit 18:3 ω 3).

En fait, le vocable " les oméga-3 " est justifié, car cette famille comporte 4 éléments principaux, qui se suivent métaboliquement par insertions successives de doubles liaisons chimiques et par additions de couples de 2 carbones. D'abord l'acide alpha-linolénique (18 atomes de carbone et 3 doubles liaisons chimiques, 18:3 ω 3), précurseur de l'acide stéaridonique (18 atomes de carbone et 4 doubles liaisons, 18:4 ω 3), lui-même suivi par l'EPA (eicosapentaenoïc acid, trivialement dénommé acide timnodonique car il a été découvert dans le thon, 20:5 ω 3 ; avec 20 atomes de carbone et 5 doubles liaisons chimiques) et finalement le DHA (docosahexaenoïc acid, aussi dénommé acide cervonique car il a été initialement découvert dans le cerveau, 22:6 ω 6, avec 22 atomes de carbone, et 6 doubles liaisons chimiques). Tous les acides gras de la famille oméga-3 ont pour caractéristique commune de présenter une première double liaison chimique sur le 3ème carbone à partir de l'extrémité méthyle, biochimiquement non réactive ; comme elle est terminale et située à l'opposé de l'extrémité réactive acide (carboxyle), elle est logiquement qualifiée d' " oméga ". En stricte nomenclature de chimie et de biochimie, cette caractéristique se dénomme " (n-3) ", qui est d'ailleurs la seule retenue dans nombre de publications scientifiques et médicales, plutôt qu'oméga-3 ; 18:3 ω 3 s'écrit alors 18:3 (n-3).

Par ailleurs, une graisse est qualifiée de saturée quand la majorité de ses acides gras sont saturés ; les principaux acides étant l'acide palmitique (16 atomes de carbone) et l'acide stéarique (18 atomes de carbone), l'acide lignocérique (24 atomes de carbone) est présent en grande quantité dans la myéline. Une graisse est qualifiée de mono-insaturée quand les acides gras mon-insaturés sont majoritaires, le principal étant l'acide oléique (18 atomes de carbone, une insaturation chimique, c'est-à-dire une double liaison entre eux atomes de carbone), la myéline est riche en acide nervonique, mono-insaturé à 24 atomes de carbone. L'origine obligatoirement alimentaire de l'acide oléique pour certains organes, y compris le nerf périphérique mais pas le cerveau, reste l'objet d'études. La synthèse in situ dans le cerveau rend compte quantitativement de la majorité de l'acide lignocérique et de l'acide nervonique, mais une origine alimentaire n'est pas exclue.

RÉFÉRENCES

- Bourre, J. M., Faivre, A., Dumont, O., Nouvelot, A., Loudes, C., Puymirat, J., & Tixier-Vidal, A. (1983) Effect of polyunsaturated fatty acids on fetal mouse brain cells in culture in a chemically defined medium. *J.Neurochem.* 41: 1234-1242.
- Bourre, J. M., Pascal, G., Durand, G., Masson, M., Dumont, O., & Piciotti, M. (1984) Alterations in the fatty acid composition of rat brain cells (neurons, astrocytes, and oligodendrocytes) and of subcellular fractions (myelin and synaptosomes) induced by a diet devoid of n-3 fatty acids. *J.Neurochem.* 43: 342-348.
- Bourre, J. M., Francois, M., Youyou, A., Dumont, O., Piciotti, M., Pascal, G., & Durand, G. (1989) The effects of dietary alpha-linolenic acid on the composition of nerve membranes, enzymatic activity, amplitude of electrophysiological parameters, resistance to poisons and performance of learning tasks in rats. *J.Nutr.* 119: 1880-1892.
- Bourre JM. Roles of unsaturated fatty acids (especially omega-3 fatty acids) in the brain at various ages and during aging. *J Nutr Health aging*, 2003; 8, 163-174.