

La déficience en oméga-3
aggrave le vieillissement cérébral :

effets sur la synapse glutamatergique de l'hippocampe



Isabelle DENIS,
Alizée LATOUR
Gaëlle CHAMPEIL-POTOKAR
Barbara GRINTAL
Marie HENNEBELLE
Sylvie VANCASSEL
Monique LAVIALLE

Brigitte POTIER
Jean-Marie BILLARD
Patrick DUTAR





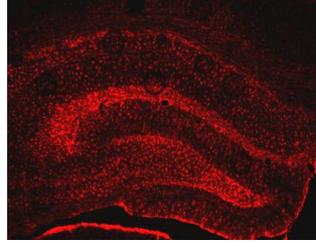
ANR Neuromega-3

Inserm
National
et de la recherche médicale

CNRS

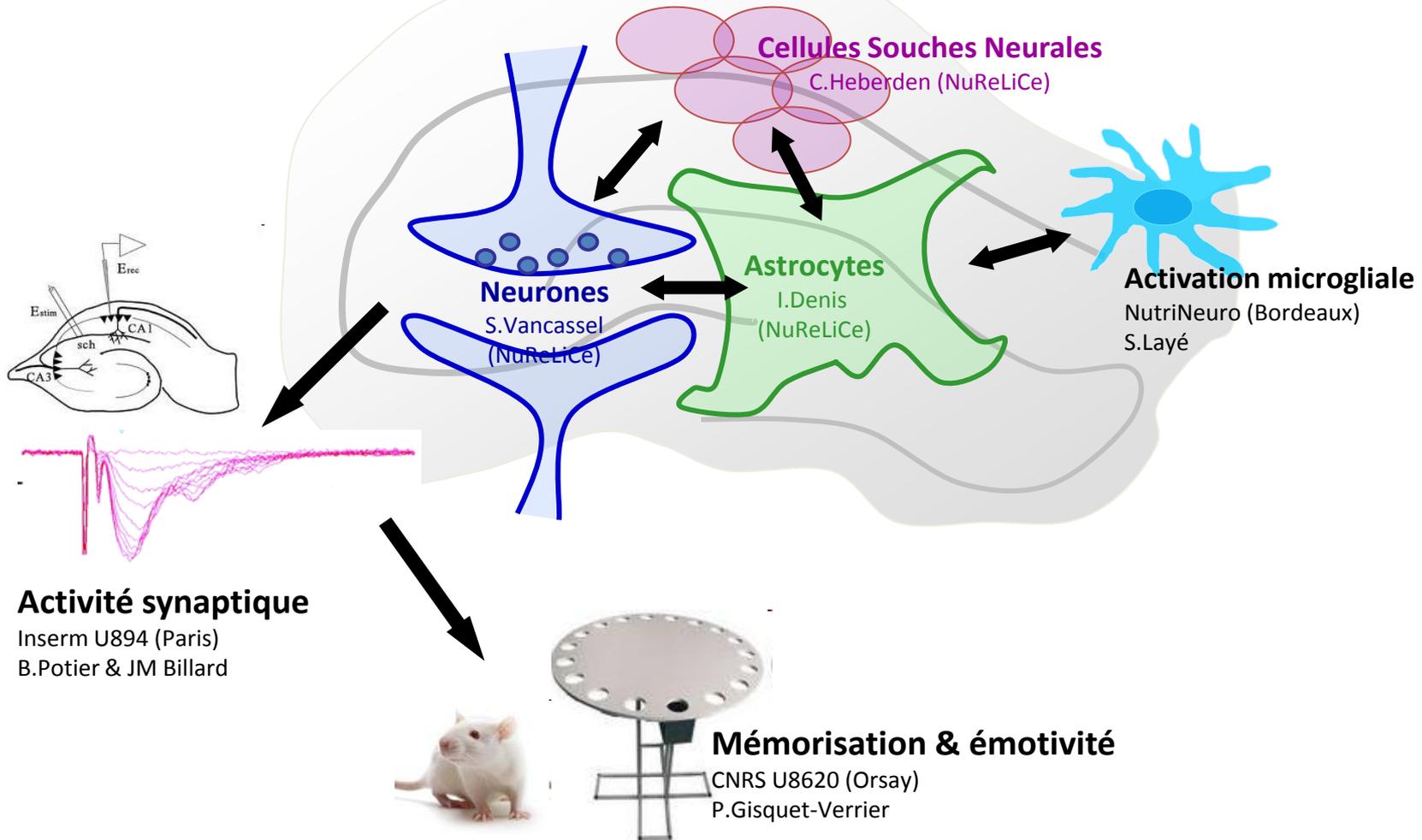
CENTRE NATIONAL
DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

Unilever



Rôle protecteur des $\omega 3$ vis-à-vis du vieillissement cérébral ?

⇒ déterminer le rôle du statut en $\omega 3$ dans les interactions cellulaires
sous-tendant les processus mnésiques



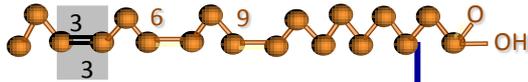
Oméga-3 (AGPI n-3) : enjeu nutritionnel



Oméga-3

Acide α -linoléique 18:3n-3

LNA



Acide eicosapentaénoïque

20:5n-3 EPA

Acide docosahexaénoïque

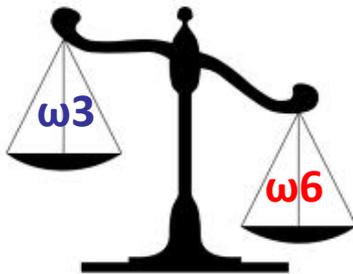
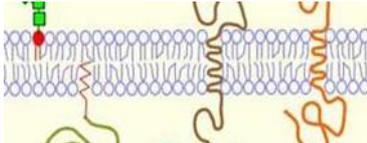
22:6n-3 DHA



30% lipides
7% DHA
7% AA



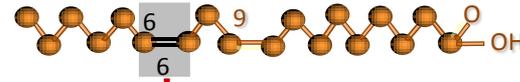
élongases
désaturases



Oméga-6

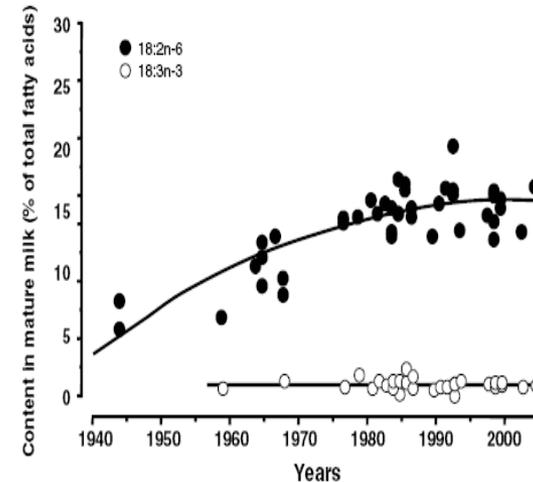
Acide linoléique

18:2n-6 LA



Acide arachidonique

20:4n-6 AA



10 < ω_6/ω_3 < 15

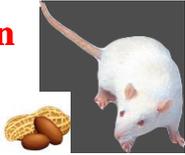
Ratio conseillé :
 $\omega_6/\omega_3 = 5$

LA

LNA

Statut en oméga-3 / cognition / émotivité : apports des expérimentations animales

carence en
omega-3



➤ Diminution des capacités d'apprentissage et de mémorisation

↑ temps d'apprentissage et nombre d'erreurs

↓ plasticité (*changement de consignes*)

↑ altérations cognitives liées à l'âge

revue Federova & Salem 06

➤ Hyperactivité locomotrice

↑ activité spontanée (hamster, *Lavialle et al, 08, 10*)

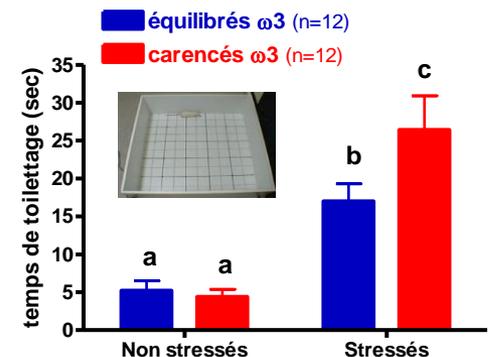
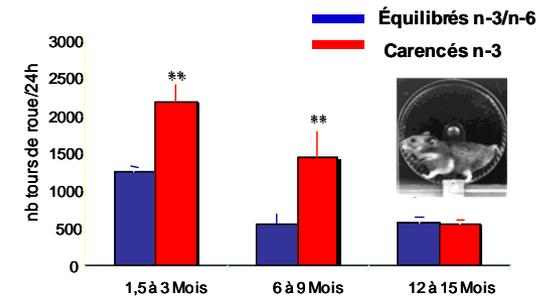
↑ activité induite (rat, *Vancassel et al 07*)

➤ Altérations de l'émotivité :

↑ anxiété et dépression

↑ sensibilité au stress (*Hennebelle et al, 12*)

Collab. P.Gisquet
CNRS UMR 8195



Statut en oméga-3 et vieillissement cognitif: données chez l'homme

Lien entre les apports/statut en oméga-3 et :

➤ diminution du risque Alzheimer (*lien / pas de lien*)

*Morris et al 03 (Chicago), Schaeffer et al 06 (Framingham),
Kalmijn et al 94 (Rotterdam), Barberger-Gateau et al 2002 (3 cités),
Kröger et al 09 (Canada), Engelhart et al 04 (Rotterdam), Devore et al 09 (Rotterdam)*

➤ prévention du déclin cognitif lié à l'âge (*lien / pas de lien*)

*Heude et al 03 (EVA), Whalley et al 04, Dangour et al 09 (OPAL), Kalmijn et al 04, Vercambre et al 09 (MGEN),
Dullemeijer et al 07*

Méta-analyses :

- Fotuhi et al 09 : effet préventif des oméga-3 sur le déclin cognitif,
pas sur le risque Alzheimer; études de supplémentation contrôlée non significatives
- Dangour et al 12 : 7 études de supplémentation, *négatives*
- Mazereeuw et al 12 : effet sur les sujets avec déclin cognitif marqué *mais sans démence*

Les études comportementales et épidémiologiques suggèrent une
influence bénéfique des oméga-3
sur les processus cognitifs au cours du vieillissement

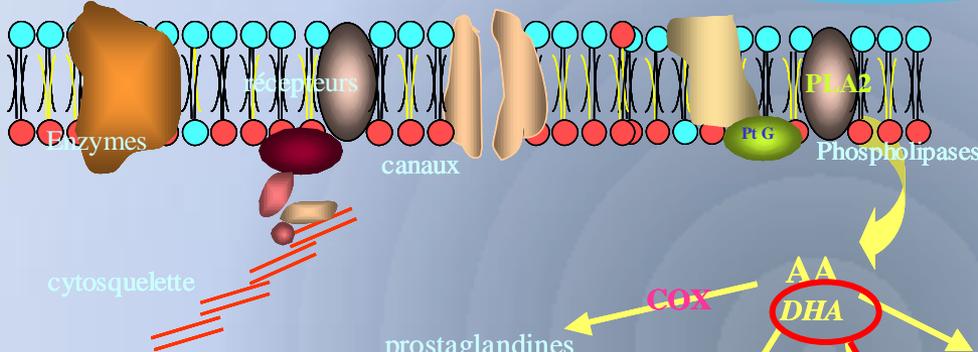
Mais...

facteurs confondants, résultats négatifs,
incapacité des études « cliniques » à démontrer l'impact d'un nutriment

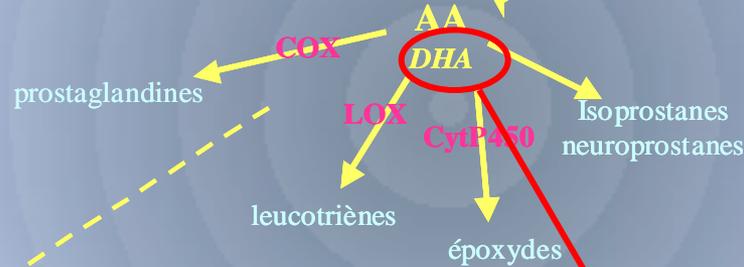
⇒ **Approches mécanistiques nécessaires**

Dans la cellule, l'influence de l'équilibre AA/DHA s'exerce à 3 niveaux

Interactions lipides-protéines



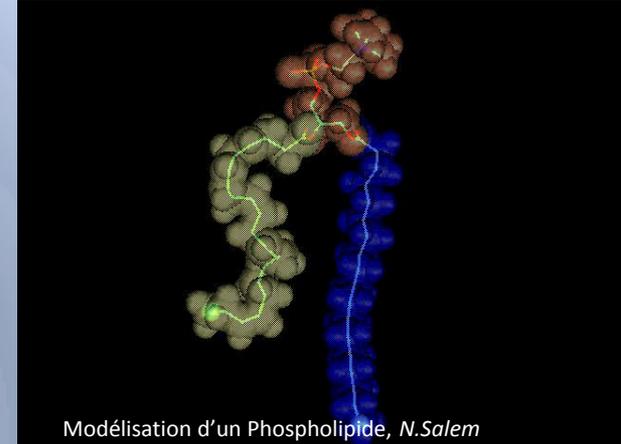
Signalisation lipidique



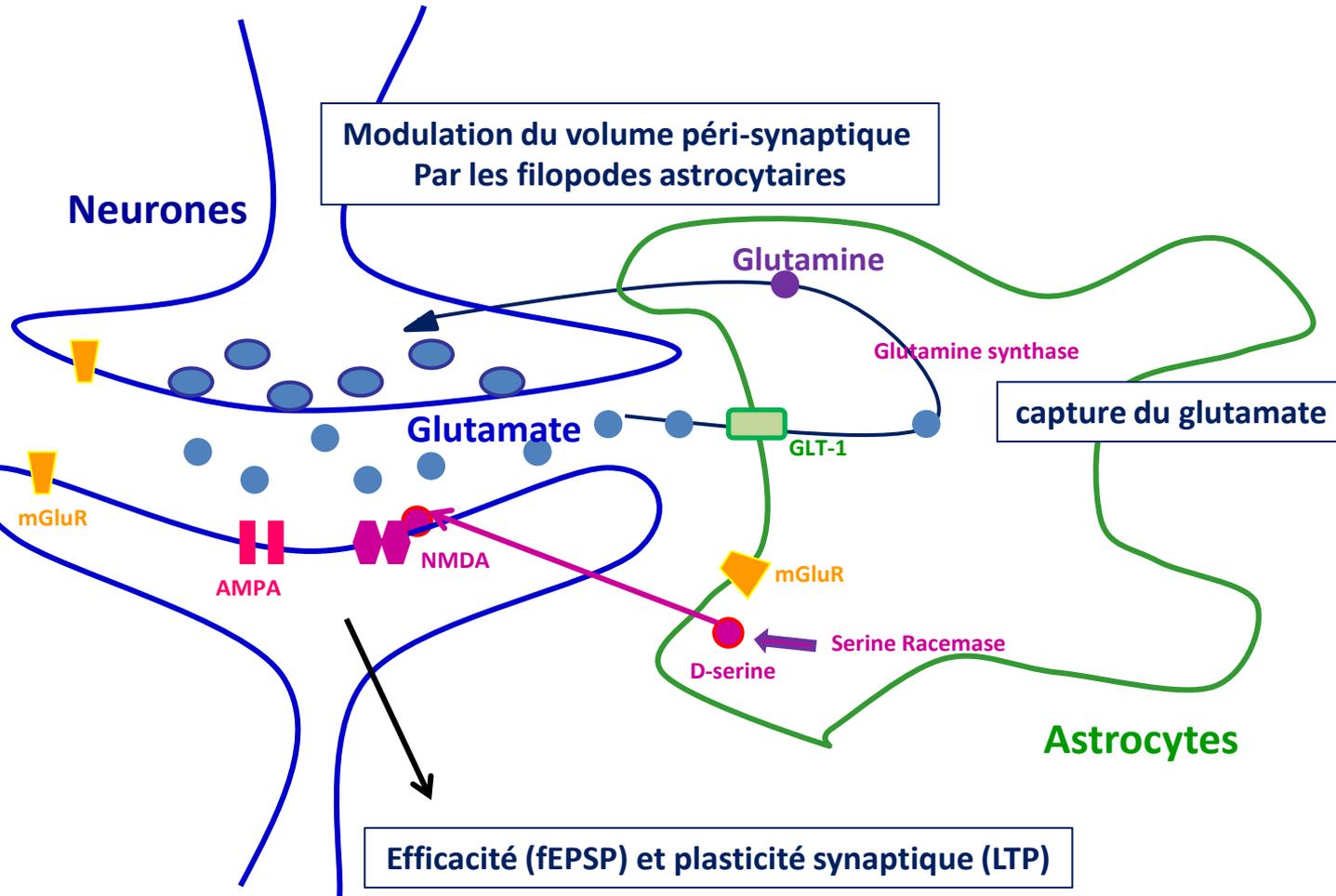
Expression génique

Résolvines
Neuroprotectine (10,17S-docosatriène)
(anti-inflammatoires)

Bazan, 05, 06.



Régulation de la synapse glutamatergique



Plan expérimental

**Influence du statut en $\omega 3$
sur la synapse glutamatergique au cours du vieillissement
(région CA1)**



$\omega 3$ balanced rats

$\omega 3$ deficient rats

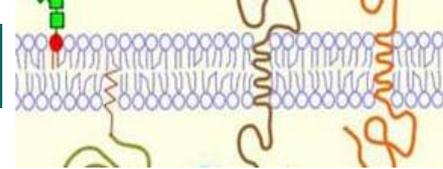


Young (4-6 months)

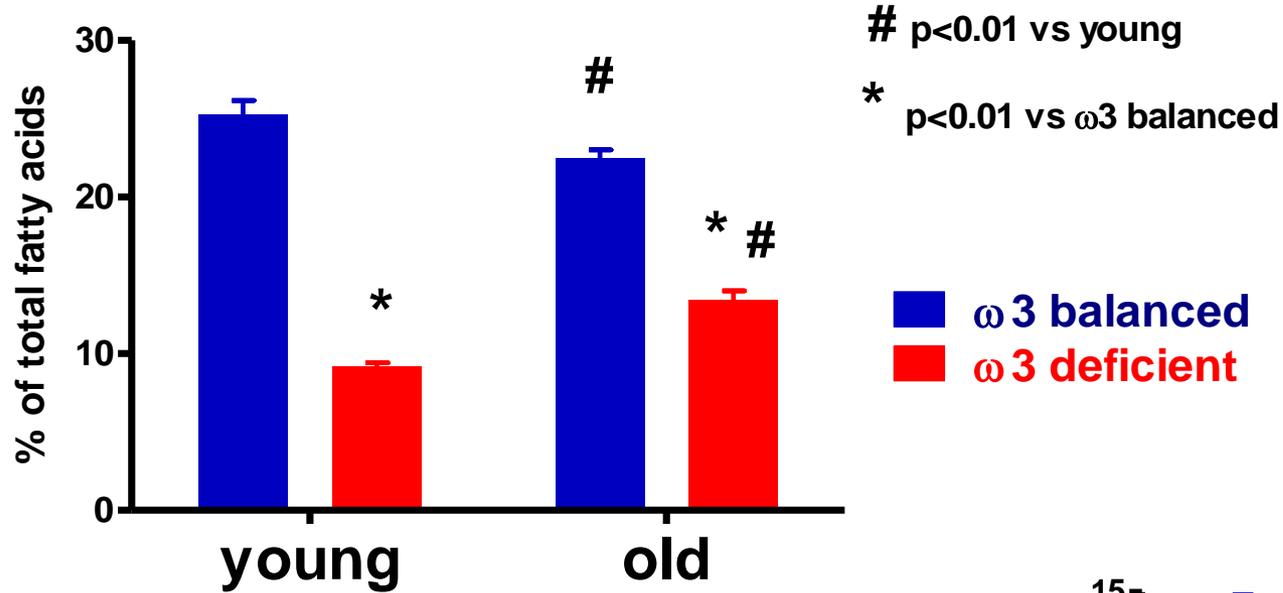


Old (22-24 months)

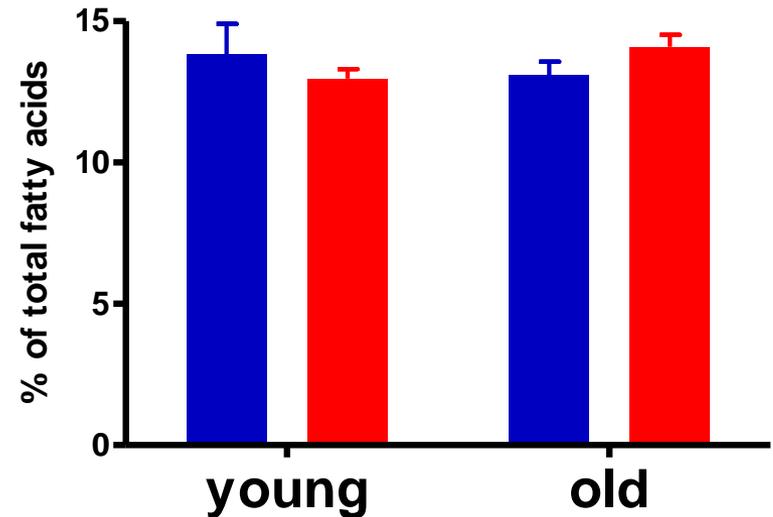
Composition lipidique membranaire cérébrale



DHA

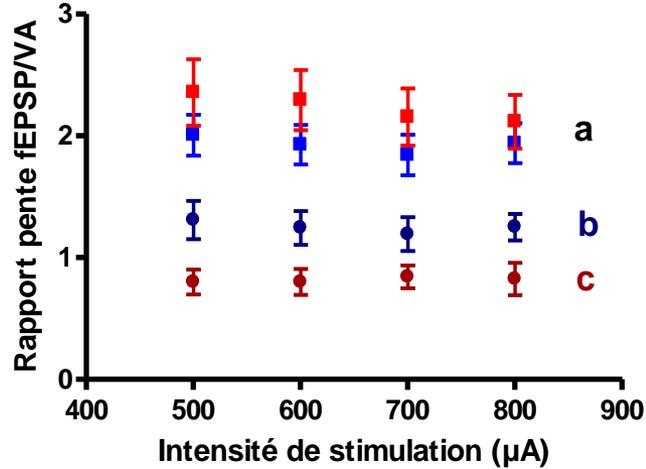
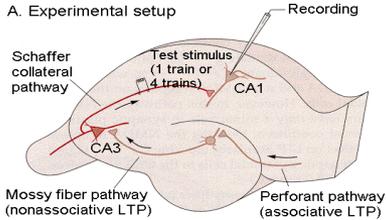


AA



Efficacité synaptique

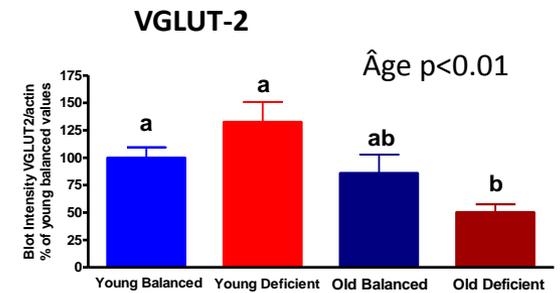
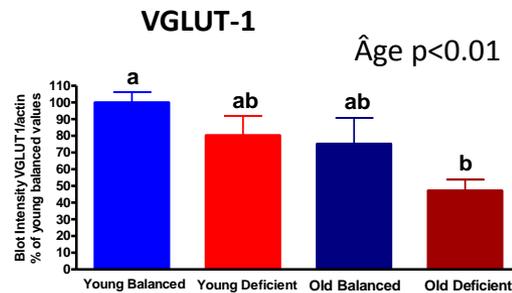
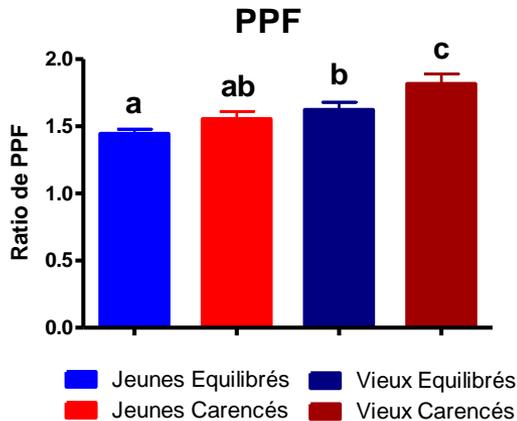
↓ transmission synaptique (région CA1)



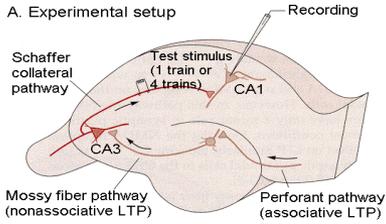
- jeunes équilibrés ω3
- jeunes carencés ω3
- vieux équilibrés ω3
- vieux carencés ω3

B. Potier & JM Billard,
INSERM U894

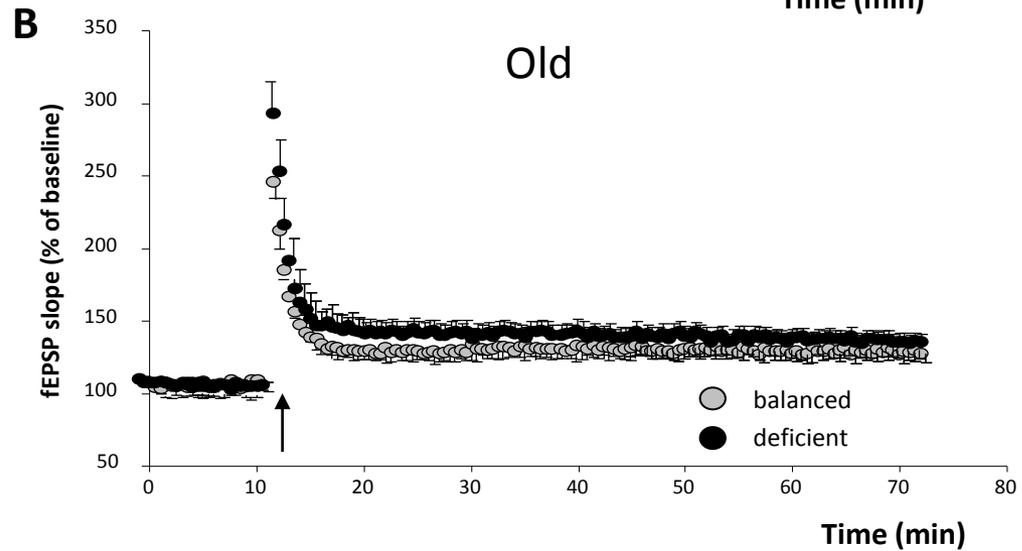
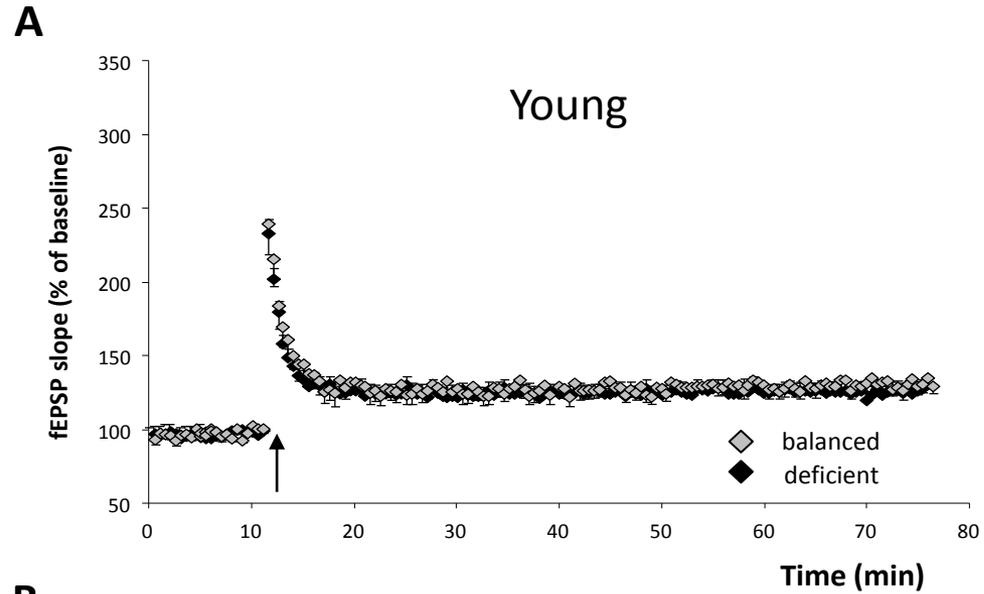
↓ libération pré-synaptique du glutamate (région CA1)



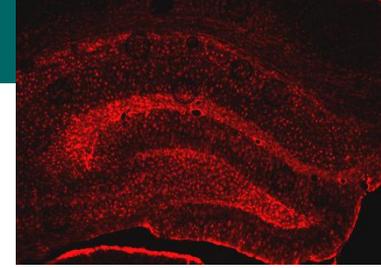
Plasticité synaptique : LTP



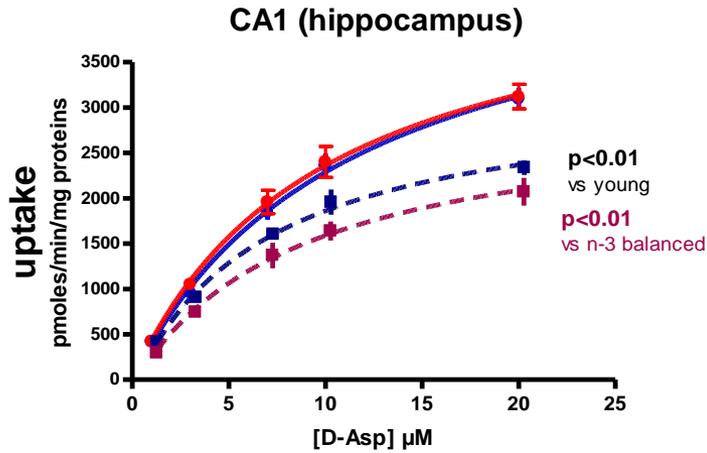
B. Potier & JM Billard,
INSERM U894



Régulation astrocytaire



Capture du glutamate (activité GLT-1)



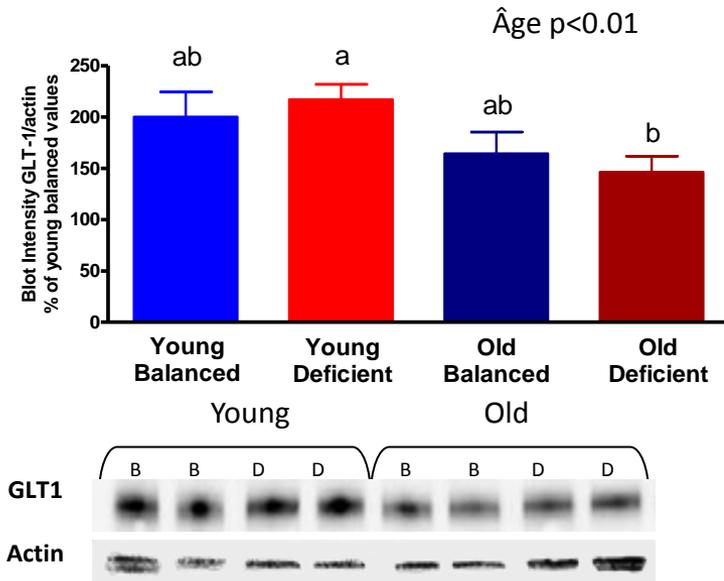
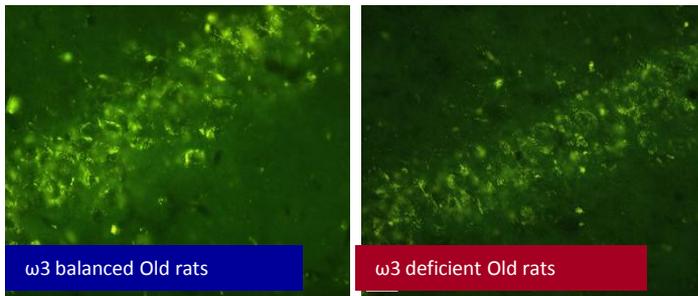
Young $\omega 3$ balanced rats (n=6)

Young $\omega 3$ deficient rats (n=6)

Old $\omega 3$ balanced rats (n=9)

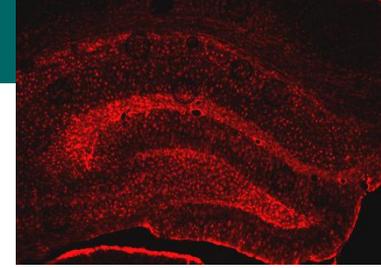
Old $\omega 3$ deficient rats (n=9)

Expression de GLT-1



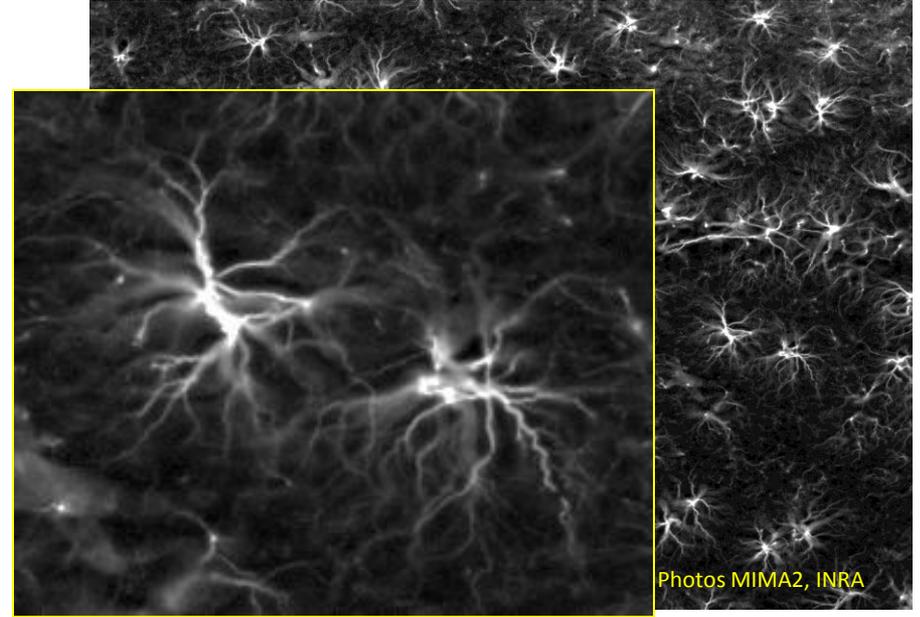
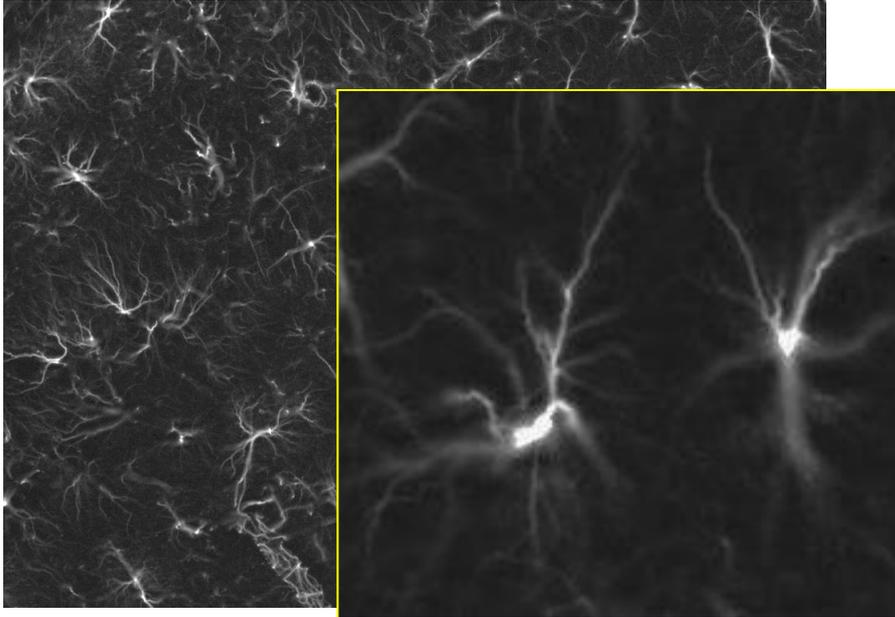
Régulation astrocytaire

Astroglie liée au vieillissement



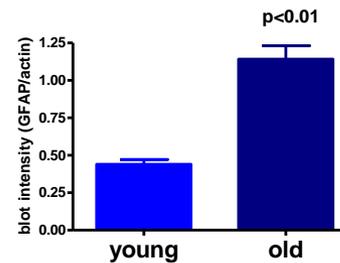
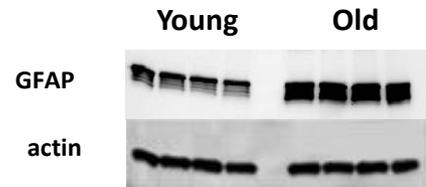
Rats jeunes

Rats âgés

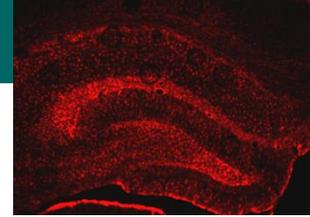


Photos MIMA2, INRA

GFAP (Hippocampus)



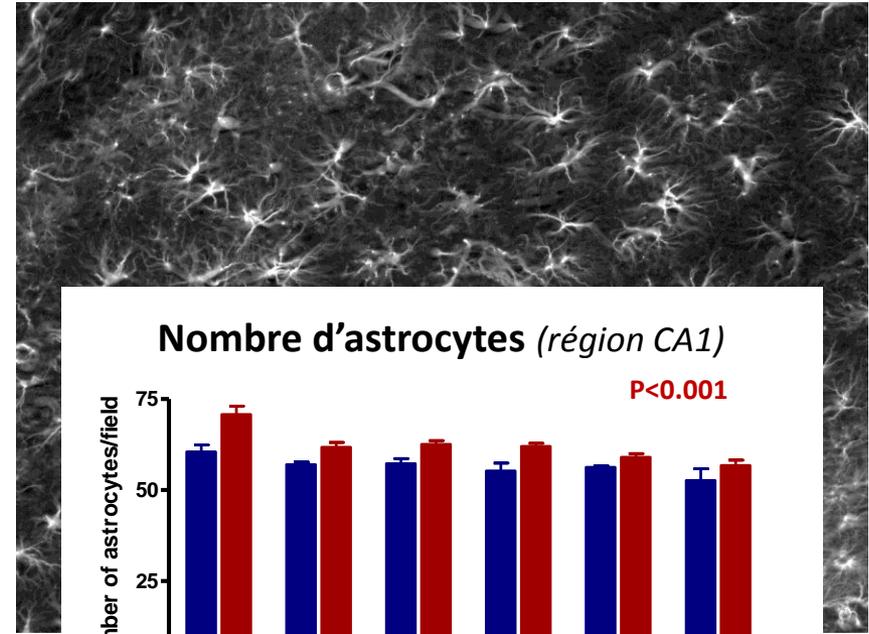
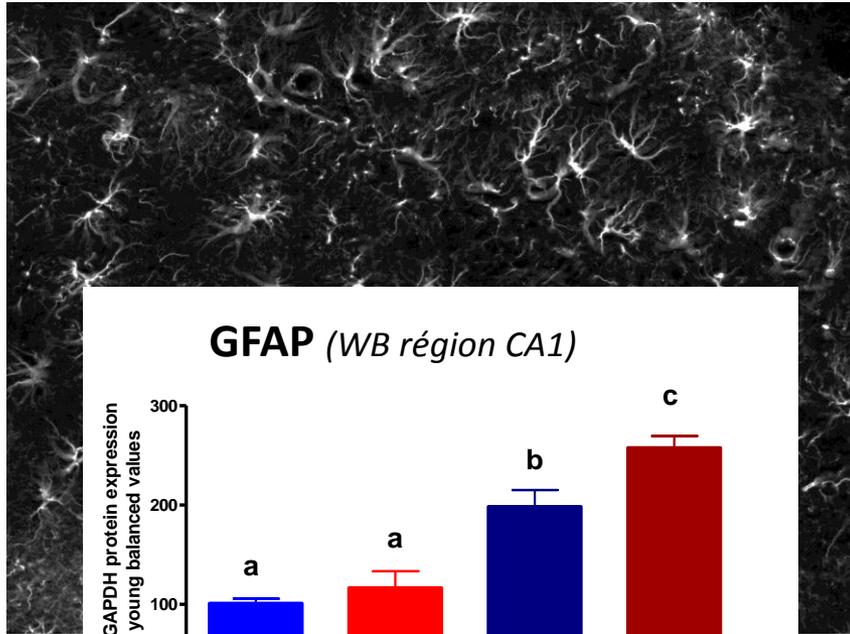
Régulation astrocytaire



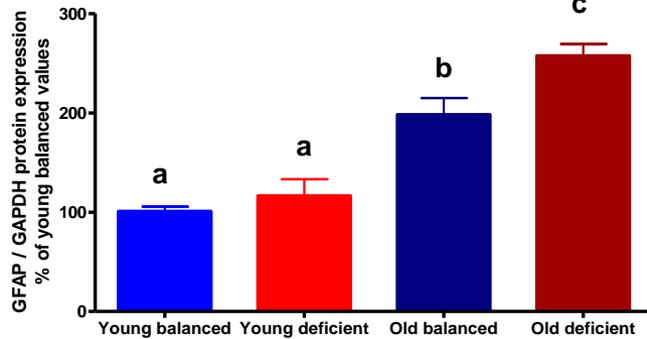
Astroglie liée au vieillissement

Vieux Rats équilibrés ω 3

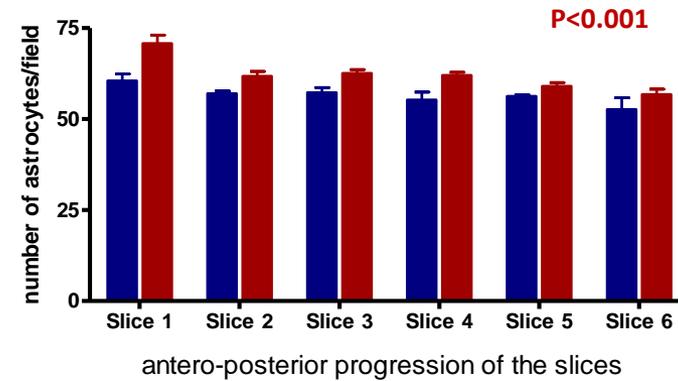
Vieux Rats carencés ω 3



GFAP (WB région CA1)



Nombre d'astrocytes (région CA1)

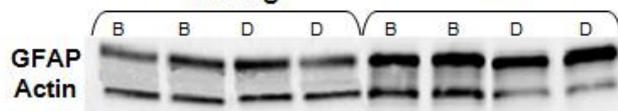


young

old

Young

Old



old ω 3 balanced

old ω 3 deficient

Conclusions



ω 3 balanced rats

ω 3 deficient rats



Young (4-6 month old)



Old (22-24 month old)

La carence en oméga-3 aggrave les effets du vieillissement :

→ perte d'efficacité synaptique

mécanisme pré-synaptique impliquant Vglut

→ altération des régulations astrocytaires

**diminution de la capture du glutamate
astrogliose**

Perspectives



Rats équilibrés $\omega 3$

Rats déficients $\omega 3$



Young



Old

Rats supplémentés $\omega 3$ (huile de poisson)



DHA



atténuation de la réponse
au stress chronique



Vieillessement cérébral ralentit ???

(Hennebelle et al,
Plos one, 2012)



NuReLiCe

Jouy-en-Josas

Isabelle Denis

Christine Heberden

Sylvie Vancassel

Monique Lavalie (directrice)

Gaëlle Champeil-Potokar

Bénédicte Langelier

Elise Maximin

Alain Linard

Marie-Sylvie Lallemand

Patrice Dahirel

Marielle Levillain

Claire Maudet

Doctorants :

Barbara Grintal

Marie Hennebelle

Alizée Latour

sponsors

Saint-Hubert

Lesieur

Unilever

Vifor Pharma



Collaborateurs



Patrice Congar

**U894 – Centre de psychiatrie
et neurosciences
Paris**



Jean-Marie Billard

Brigitte Potier

**UMR 8195 - centre de Neurosciences
Paris-Sud- CNRS
ORSAY**

Pascale Gisquet-Verrier

Laure Balasse



Sophie Layé

