



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE
2015

FACULTE DE PHARMACIE

T H E S E

Présentée et soutenue publiquement

Le 12 mars 2015, sur un sujet dédié à :

**L'implication des oméga-3 dans la maladie
d'Alzheimer**

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par Céline Trentecuisse

née le 12 mai 1989

Membres du Jury

Président :	Pr. Jean-Claude Block	Professeur des Universités en Santé Publique, Faculté de Pharmacie de Nancy
Juges :	Pr. Michel Linder	Professeur, Laboratoire d'ingénierie des biomolécules (LIBio), ENSAIA de Nancy
	Pr. Béatrice Faivre	Professeur des Universités en Biologie Cellulaire et Hématologie, Faculté de Pharmacie de Nancy
	Pr. Jean-Luc Olivier	Professeur des Universités en Biochimie et Biologie Moléculaire, Faculté de Médecine de Nancy

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2014-2015

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Béatrice FAIVRE

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Conseil de la Pédagogie

Président, Brigitte LEININGER-MULLER

Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier

Président, Béatrice DEMORE

Commission Prospective Facultaire

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

Commission de la Recherche

Président, Raphaël DUVAL

Responsable de la filière Officine

Responsables de la filière Industrie

Responsable de la filière Hôpital

Responsable Pharma Plus ENSIC

Responsable Pharma Plus ENSAIA

Responsable de la Communication

**Responsable de la Cellule de Formation Continue
et individuelle**

**Responsable de la Commission d'agrément
des maîtres de stage**

Responsables des échanges internationaux

Responsable ERASMUS

Béatrice FAIVRE

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Béatrice DEMORE

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Raphaël DUVAL

Marie-Paule SAUDER

Béatrice FAIVRE

Béatrice FAIVRE

Bertrand RIHN

Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Max HENRY

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Michel JACQUE

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Pierre LABRUDE
 Lucien LALLOZ
 Pierre LECTARD
 Vincent LOPPINET
 Marcel MIRJOLET
 Maurice PIERFITTE
 Janine SCHWARTZBROD
 Louis SCHWARTZBROD

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
 Annie PAVIS

Bernard DANGIEN
 Marie-Claude FUZELLIER
 Françoise HINZELIN
 Marie-Hélène LIVERTOUX
 Bernard MIGNOT
 Jean-Louis MONAL
 Blandine MOREAU
 Dominique NOTTER
 Christine PERDICAKIS
 Marie-France POCHON
 Anne ROVEL
 Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ENSEIGNANTS

Section
 CNU*

Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Chantal FINANCE	82	Virologie, Immunologie
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Alain NICOLAS	80	Chimie analytique et Bromatologie
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Jean-Claude BLOCK	87	Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	87	Biologie cellulaire, Hématologie
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Frédéric JORAND	87	Eau, Santé, Environnement
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Pierre LEROY	85	Chimie physique
Philippe MAINCENT	85	Pharmacie galénique
Alain MARSURA	32	Chimie organique
Patrick MENU	86	Physiologie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Julien PERRIN	82	Hématologie biologique
Marie SOCHA	81	Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique
Nathalie THILLY	81	Santé publique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	87	<i>Parasitologie</i>
Xavier BELLANGER	87	<i>Parasitologie, Mycologie médicale</i>
Emmanuelle BENOIT	86	<i>Communication et Santé</i>
Isabelle BERTRAND	87	<i>Microbiologie</i>
Michel BOISBRUN	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François BONNEAUX	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Ariane BOUDIER	85	<i>Chimie Physique</i>
Cédric BOURA	86	<i>Physiologie</i>
Igor CLAROT	85	<i>Chimie analytique</i>
Joël COULON	87	<i>Biochimie</i>
Sébastien DADE	85	<i>Bio-informatique</i>
Dominique DECOLIN	85	<i>Chimie analytique</i>
Roudayna DIAB	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Natacha DREUMONT	87	<i>Biochimie générale, Biochimie clinique</i>
Joël DUCOURNEAU	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>

ENSEIGNANTS (suite)

	<i>Section CNU*</i>	<i>Discipline d'enseignement</i>
Florence DUMARCAY	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François DUPUIS	86	<i>Pharmacologie</i>
Adil FAIZ	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>
Anthony GANDIN	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Caroline GAUCHER	85/86	<i>Chimie physique, Pharmacologie</i>
Stéphane GIBAUD	86	<i>Pharmacie clinique</i>
Thierry HUMBERT	86	<i>Chimie organique</i>
Olivier JOUBERT	86	<i>Toxicologie, Sécurité sanitaire</i>
Francine KEDZIEREWICZ	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Alexandrine LAMBERT	85	<i>Informatique, Biostatistiques</i>
Julie LEONHARD	86	<i>Droit en Santé</i>
Faten MERHI-SOUSSI	87	<i>Hématologie</i>
Christophe MERLIN	87	<i>Microbiologie environnementale</i>
Maxime MOURER	86	<i>Chimie organique</i>
Coumba NDIAYE	86	<i>Epidémiologie et Santé publique</i>
Francine PAULUS	85	<i>Informatique</i>
Caroline PERRIN-SARRADO	86	<i>Pharmacologie</i>
Virginie PICHON	85	<i>Biophysique</i>
Sophie PINEL	85	<i>Informatique en Santé (e-santé)</i>
Anne SAPIN-MINET	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Marie-Paule SAUDER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Rosella SPINA	86	<i>Pharmacognosie</i>
Gabriel TROCKLE	86	<i>Pharmacologie</i>
Mihayl VARBANOV	87	<i>Immuno-Virologie</i>
Marie-Noëlle VAULTIER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Emilie VELOT	86	<i>Physiologie-Physiopathologie humaines</i>
Mohamed ZAIYOU	87	<i>Biochimie et Biologie moléculaire</i>
Colette ZINUTTI	85	<i>Pharmacie galénique</i>

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER 86 *Sémiologie*

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD 11 *Anglais*

**Disciplines du Conseil National des Universités :*

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32 : Personnel enseignant-chercheur de sciences en chimie organique, minérale, industrielle

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D' honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER
AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION
AUX OPINIONS EMISES DANS LES
THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE
CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR
AUTEUR ».

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier Monsieur Michel Linder, professeur au laboratoire d'ingénierie des biomolécules (ENSAIA), qui a assuré la direction de ce travail. Qu'il trouve le témoignage de ma profonde reconnaissance pour son aide précieuse, ses conseils et les connaissances qu'il m'a apportés.

Au président du jury, Jean-Claude Block, professeur de santé publique à la faculté de pharmacie de Nancy, j'exprime toute ma gratitude pour avoir accepté de présider ce jury. Qu'il trouve l'expression de mes plus vifs remerciements pour le temps passé à relire ma thèse ainsi que pour ses conseils.

Ma reconnaissance va également à Monsieur Jean-Luc Olivier, professeur en biochimie et biologie moléculaire à la faculté de médecine de Nancy, qui m'a fait l'honneur de participer à mon jury de thèse.

J'adresse mes plus sincères remerciements à Madame Béatrice Faivre, professeur en biologie cellulaire et hématologie à la faculté de pharmacie de Nancy, qui a aimablement accepté de faire parti de mon jury de thèse.

Je souhaite de tout cœur remercier ma famille pour les encouragements qu'ils m'ont apportés tout au long de ma scolarité. A mes parents, sans qui ces années d'étude n'auraient pas été possibles. A mon frère Nicolas, pour son soutien.

A mes amis, merci pour tous les moments passés ensemble : Rémi, Cyril et Antho, Cyrielle, Julie. Aux amies rencontrées sur le chemin de la fac : Jo, Adi, Fanny, Myriam, Nini, Laurianne, Nurgul, Nelly. Sans vous, ces six années n'auraient pas été les mêmes ! Merci pour tous les souvenirs que j'ai avec vous toutes.

A mes collègues pharmaciens, préparateurs et préparatrices, que j'ai croisé au fil des remplacements. Un grand merci en particulier à Monsieur et Madame Courbariaux, pour m'avoir accueilli lors de mon stage et transmis toutes leurs connaissances.

TABLE DES MATIERES

FIGURES ET TABLEAUX	4
ABREVIATIONS ET ACRONYMES	6
INTRODUCTION.....	12
1. Généralités sur les lipides.....	14
1.1. Acides gras	14
1.1.1. Acides gras saturés	14
1.1.2. Acides gras insaturés.....	16
1.1.3. Oxydation.....	19
1.2. Lipides simples ou homolipides	20
1.2.1. Stérides	20
1.2.2. Les acylglycérols	21
1.3. Lipides complexes ou hétérolipides	22
1.3.1. Phosphoglycérolipides	22
1.4. Sphingolipides.....	23
2. Voies métaboliques des acides gras	25
2.1. Absorption intestinale et digestion des acides gras	25
2.1.1. Captage des acides gras par les entérocytes	26
2.1.2. Trafic intra-cellulaire des acides gras.....	27
2.1.3. Synthèse et sécrétion des lipoprotéines.....	28
2.2. Transports sanguin des acides gras.....	29
2.3. Conversion de l'acide linoléique (LA) et de l'acide α -linoléique (ALA)	31
2.3.1. Conversion de l'acide linoléique et de l'acide α -linoléique en dérivés à longue chaîne.....	31
2.3.2. Les oméga-3, précurseurs de molécules actives.....	33
2.3.3. β -oxydation mitochondriale des acides gras	34
2.4. Régio-distribution des triglycérides.....	40
2.5. Passage de la barrière hémato-encéphalique par les acides gras	41
2.5.1. Passage par diffusion passive	41
2.5.2. Transport des acides gras par des protéines spécifiques	42
3. Acides gras oméga-3, oméga-6 et santé	44
3.1. Sources d'oméga-3.....	44

3.1.1.	Sources marines d'oméga-3	44
3.1.2.	Les huiles végétales.....	54
3.1.3.	Les autres aliments sources d'oméga-3.....	55
3.1.4.	Les compléments alimentaires	56
3.2.	Apports recommandés	59
3.3.	Rapport oméga 6/oméga 3	61
3.4.	Pathologies cardio-vasculaires et coronariennes	62
3.4.1.	Maladies coronariennes et athérosclérose	62
3.4.2.	Arythmies cardiaques.....	63
3.5.	Maladies inflammatoires et immunitaires	64
3.6.	Maladies métaboliques	65
3.7.	Cancers	67
3.8.	Dépression	69
4.	Les oméga-3 et le cerveau.....	70
4.1.	Composition du cerveau en acides gras.....	70
4.2.	Rôles des acides gras dans le cerveau	72
4.2.1.	Neuro-développement et neurogenèse	72
4.2.2.	Structure	74
4.2.3.	Energétique cérébrale.....	75
4.2.4.	Régulation synaptique	77
5.	La maladie d'Alzheimer.....	79
5.1.	Histoire de la maladie d'Alzheimer.....	79
5.2.	Epidémiologie.....	81
5.3.	Signes cliniques	82
5.4.	Lésions cérébrales.....	86
5.4.1.	Amyloïdogenèse.....	86
5.4.2.	Dégénérescence neurofibrillaire (DNF).....	89
5.4.3.	Perte neuronale et synaptique.....	92
5.5.	Atteinte des systèmes de neurotransmetteurs	93
5.6.	Génétique de la maladie d'Alzheimer	94
5.7.	Diagnostic de la maladie d'Alzheimer	95
5.7.1.	Conduite à tenir devant un trouble cognitif.....	95
5.7.2.	Conduite à tenir devant la suspicion d'une maladie d'Alzheimer ou d'une maladie apparentée.....	97
5.8.	Traitements	102

5.8.1.	Traitements pharmacologiques	102
5.8.2.	Prise en charge non pharmacologique.....	103
5.8.3.	Traitements en cours d'évaluation	105
6.	Implication des oméga-3 dans la maladie d'Alzheimer	106
6.1.	L'homéostasie du DHA dans la maladie d'Alzheimer et au cours du vieillissement cérébral.....	106
6.2.	Implication des glycérophospholipides et des médiateurs lipidiques dérivés des glycérophospholipides dans la pathogenèse de la maladie d'Alzheimer	109
6.2.1.	Médiateurs lipidiques enzymatiques dérivés de l'AA et du DHA dans la maladie d'Alzheimer.....	110
6.2.2.	Médiateurs lipidiques non enzymatiques dérivés de l'AA et métabolites du DHA dans la maladie d'Alzheimer	116
6.2.3.	Mécanismes moléculaires associés à la neurodégénérescence et induits par un médiateur lipidique.....	118
6.3.	Rôle du DHA dans la protection synaptique	119
6.3.1.	Lipides et susceptibilité neuronale au stress amyloïde.....	119
6.3.2.	Préservation de la cognition et prévention de la maladie d'Alzheimer par le DHA.....	120
6.3.3.	Implication du DHA dans la neuroprotection	121
6.3.4.	Mécanismes impliqués dans la neuroprotection induite par le DHA.....	122
	CONCLUSION	124
	ANNEXE 1 : ECHELLE IADL	162
	ANNEXE 2 : MMSE.....	163

FIGURES ET TABLEAUX

<i>Tableau 1 : Table des acides gras saturés [11]</i>	16
<i>Tableau 2 : Quelques acides gras insaturés [11]</i>	18
<i>Tableau 3 : Tableau des phosphoglycérolipides [18]</i>	22
<i>Tableau 4 : Classification des sphingolipides [18]</i>	24
<i>Tableau 5 : Les lipoprotéines et leurs compositions [41]</i>	30
<i>Tableau 6 : Modification de taux d'EPA et de DHA après supplémentation en ALA dans quelques études. NS = non significatif [50]</i>	33
<i>Tableau 7 : Composition en EPA et DHA (% des acides gras totaux) de plusieurs espèces de poissons [70]</i>	45
<i>Tableau 8 : Composition en acides gras (en % d'acides gras totaux) de différentes espèces de krill [72]</i>	46
<i>Tableau 9 : Production en EPA et en DHA (% des acides gras totaux) des microalgues [69]</i>	47
<i>Tableau 10 : Production d'acides gras par les bactéries (% des AG totaux) [69]</i>	48
<i>Tableau 11 : Composition en lipide (en g/100g d'extrait sec) de la sardine, l'anchois et le picarel en fonction des mois [71]</i>	48
<i>Tableau 12 : Composition en acides gras (en g/100g d'extrait sec) de la sardine, de l'anchois et du picarel, en fonction des mois [71]</i>	49
<i>Tableau 13 : Composition en acides gras (% des acides gras totaux) de différentes espèces de poissons sauvages (S) et de culture (C) [70]</i>	51
<i>Tableau 14 : Pêches de capture entre 2003 et 2012, et principaux pays producteurs [73]</i>	52
<i>Tableau 15 : Production d'aquaculture entre 2003 et 2012, et principaux pays producteurs [73]</i>	52
<i>Tableau 16 : Evolution de la consommation de produits aquatiques en France (en kg/hab/an) [74]</i>	53
<i>Tableau 17 : Composition en acides gras de quelques huiles (% des acides gras totaux) [75]</i>	55
<i>Tableau 18 : Composition en lipides (%) des différentes classes d'aliments [78]</i>	56
<i>Tableau 19 : Liste non exhaustive de compléments alimentaires, composition et posologie</i>	57
<i>Tableau 20 : Apports conseillés en acides gras chez l'adulte [80]</i>	59
<i>Tableau 21 : Apports nutritionnels de référence aux Etats-Unis et au Canada (Santé Canada, 2005)</i>	60
<i>Tableau 22 : Apports nutritionnels conseillés de différents pays européen (EFSA, 2010)</i>	60
<i>Tableau 23 : apports nutritionnels conseillés au niveau européen (EFSA, 2010)</i>	61
<i>Tableau 24 : Ratio ω_6/ω_3 dans différentes populations [66]</i>	61
<i>Tableau 25 : Coûts directs (en euros) et indirects individuels par niveau de sévérité de la maladie d'Alzheimer [91]</i>	82
<i>Tableau 26 : Profil biologique de différentes démences [101]</i>	101
<i>Figure 1 : Acide palmitique [15]</i>	14
<i>Figure 2 : Configurations cis (a) et trans (b) [17]</i>	17
<i>Figure 3 : Cholestérol [23] et ester de cholestérol [24]</i>	20
<i>Figure 4 : Formule du glycérol [27]</i>	21

Figure 5 : Schéma de l'acide phosphatidique [29]	22
Figure 6 : Formule de la sphinganine [32]	23
Figure 7 : Formule de la sphingosine [32]	24
Figure 8 : Formule de la phytosphingosine [32]	24
Figure 9 : Schéma de l'hydrolyse des triglycérides [38]	25
Figure 10 : Captage des acides gras par les entérocytes [37]	27
Figure 11 : Synthèse des lipoprotéines intestinales [37]	29
Figure 12 : Conversion de l'acide linoléique et l'acide α -linoléique en dérivés à longue chaîne [47]	32
Figure 13 : Formation de l'acylCoA [53]	35
Figure 14 : Entrée des acylCoA dans la mitochondrie [54]	35
Figure 15 : Transformation de l'acylCoA en acétylCoA en 4 étapes [56]	37
Figure 16 : oxydation des acides gras insaturés à double liaison impaire [55]	38
Figure 17 : oxydation des acides gras insaturés à double liaison paire [55]	39
Figure 18 : Cycle de Krebs [57]	40
Figure 19 : Mécanisme de flip-flop [64]	42
Figure 20 : Modèles de transport des acides gras dans les cellules [67]	44
Figure 21 : Consommation de poisson en France en fonction de l'âge et du statut [74]	54
Figure 22 : Composition du cortex frontal et pré-frontal d'un cerveau humain post-mortem [139]	71
Figure 23 : Image d'un neurone (carré) et de ses synapses (flèches) par microscopie électronique [147]	77
Figure 24 : Formation de fibrilles A β par la cascade amyloïdogénique [163]	88
Figure 25 : Plaques amyloïdes (A, B) et angiopathie amyloïde (C, D)[166]. Les flèches des photos A et B mettent en évidence des plaques séniles par la technique de Bielschowsky (A) et par sonde au zinc fluorescente TSQ (B). Les flèches des photos C et D montrent des coupes d'angiopathies amyloïdes par immunocoloration (C) et par sonde au zinc fluorescente TSQ (D).	89
Figure 26 : Dégénérescence neurofibrillaire par la méthode du complexe avidine-biotine peroxydase[162]. Les flèches indiquent les dégénérescences neurofibrillaires alors que les têtes de flèches montrent les dégénérescences neurofibrillaires fantômes (ghost tangles).	90
Figure 27 : Spongiose en bande [162]. Les têtes de flèches mettent en évidence une spongiose en bande suite à la perte synaptique. Les flèches montrent une couche dans laquelle les corps cellulaires des neurones sont alignés.	93
Figure 28 : Atrophie cérébrale révélée par IRM [180]. Les zones colorées en jaune et orange mettent en évidence l'atrophie des lobes temporaux et de l'hippocampe.	98
Figure 29 : Tomographie par émission monophotonique d'un patient normal et un patient atteint de la maladie d'Alzheimer [182]	99
Figure 30 : Tomographie par émission de positons au fluorodésoxyglucose d'un patient normal (gauche) et d'un patient atteint de la maladie d'Alzheimer (droite) [183]	99
Figure 31 : Tomographie par émission de positons à ligand PIB (Pittsburgh compound B) d'un sujet témoin (A) et d'un sujet atteint de la maladie d'Alzheimer (B) [178]	100

ABREVIATIONS ET ACRONYMES

A

AA : acide arachidonique
ACBP : acyl-CoA binding protein
Ach : acétylcholine
ADAM : A disintegrin and metalloprotease
ADAPT : Alzheimer's disease anti-inflammatory prevention trial
ADN : acide desoxyribonucléique
AET : apport énergétique total
AG : acide gras
AGMI : acide gras mono-insaturé
AGPI : acide gras poly-insaturé
AGPI-LC : acide gras poly-insaturé longue chaîne
AGS : acide gras saturé
AGT : acide gras *trans*
AICD : β APP intracellular domain
AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien
ALA : acide α -linoléique
AMM : autorisation de mise sur le marché
AMPc : adénosine monophosphate cyclique
ANC : apports nutritionnels conseillés
ANSES : agence française de sécurité sanitaire des aliments
AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs
AP-1 : activator protein-1
Aph1 : anterior pharynx defective 1
ApoB : apolipoprotéine B
ApoE : apolipoprotéine E
 β APP : β -amyloid precursor protein
ARNm : acide ribonucléique messenger
ATP : adénosine triphosphate
AVC : accident vasculaire cérébral

B

BACE : β APP cleaving enzyme
Bak : Bcl-2 homologous antagonist-killer
Bcl-2 : B-cell lymphoma 2
Bcl-xL : B-cell lymphoma-extra large
BDNF : brain-derived neurotrophic factor
BHE : barrière hémato-encéphalique

C

CAT I : acyltransférase I
CD36 : cluster of differentiation 36
CDK-5 : CDC2-like kinase
CépiDc : centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès
CHIP : carboxyl terminus of Hsp70-interacting protein
Cl : chlore
CoA : coenzyme A
COT : carnitine-octanoyltransférase
COX : cyclo-oxygénase
cPLA₂ : PLA₂ cytosolique
CPT : carnitine-O-palmitoyltransférase
CRAT : carnitine-acyltransférase
Cu : cuivre

D

DFT : démence fronto-temporale
DGAT : diacylglycérol-acyltransférase
DGLA : acide dihomo- γ -linoléinique
DHA : acide docosahexaénoïque
DNF : dégénérescence neurofibrillaire
DPA : acide docosapentaénoïque
DT2 : diabète de type 2

E

ECE : enzyme de conversion de l'endotheline
EPA : acide eicosapentaénoïque
EPOX : époxygénase
ERK-2 : signal regulating kinase-2
ERO : espèce réactive de l'oxygène

F

FABPpm : plasma membrane fatty acid binding protein
FADH : flavine adenine dinucléotide
FAO : food and agriculture organization
FAT : fatty acid transporter
FATP : fatty acid transfer protein

G

GLA : acide γ -linoléinique

GLUT : glucose transporter

GP : glycérophospholipide

GSK-3 β : glycogène synthase kinase 3- β

GTP : guanosine triphosphate

H

HDL : high density lipoprotein

4-HHE : 4-hydroxyhexénal

4-HNE : 4-hydroxynonénal

HNF : hepatic nuclear factor

Hsp : heat shock protein

HTA : hypertension artérielle

I

IACHÉ : inhibiteur de l'acétylcholinestérase

IADL : Instrumental Activities of Daily Living

IATI : innotest amyloid Tau index

ICAM : intracellular adhesion molecule

IDE : enzyme de dégradation de l'insuline

IDF : International Diabetes Federation

IDL : intermediate density lipoprotein

I-FABP : intestinale fatty acid binding protein

IFN : interféron

IgG : immunoglobuline G

IL : interleukine

INCA : individuelle nationale des consommations alimentaires

IRM : imagerie par résonance magnétique

IsoF : isofurane

IsoK : isokétal

IsoP : isoprostane

J

JNK : c-Jun N-terminal kinase

K

K : potassium

KCl : chlorure de potassium

L

LA : acide linoléique
LBP : lipid-binding protein
LCR : liquide céphalorachidien
LDL : low density lipoprotein
L-FABP : liver fatty acid binding protein
LOX : lipoxigénase
LPA : acide lysophosphatidique
LPC : lysophosphatidylcholine
LPE : lysophosphatidyléthanolamine
LPI : lysophosphatidylinositol
LPS : lysophosphatidylsérine
LR11 : lipoprotein receptor 11
LT : leucotriène
LX : lipoxine
LXR : liver X receptor

M

MAC : membrane attack complex
MAP : microtubule-associated proteins
MAPK : microtubule-associated protein kinase
MaR : marésine
MARK : microtubule-affinity-regulating kinase
MCI : mild cognitive impairment
MDA : malondialdéhyde
MMSE : Mini-Mental State Examination
Mn : manganèse
MTP : microsomal triglyceride transfer protein

N

Na : sodium
NACP : new amyloid component protein
NADH : nicotinamide adénine dinucléotide
NCT : nicastrine
NEP : néprilysine
NF : neurofurane
NF- κ B : nuclear factor-kappa B
NGF : nerve growth factor
NK : neurokétal
NMDA : N-méthyl-D-aspartate
NOS : nitric oxyde synthase
NP : neuroprostane
NPD : neuroprostane de série D

P

PAF : platelet activating factor
PC : phosphatidylcholine
PD-ECGF : platelet derived-endothelial cell growth factor
PDGF : platelet derived growth factor
PE : phosphatidyléthanolamine
Pen-2 : presenilin enhancer 2 homolog
PE-PLA₂ : PLA₂ de phosphatidyléthanolamine
PG : prostaglandine
PGE : prostaglandine E
PHF : paired helical filaments
PI₃K : phosphoinositide 3-kinase
PKA : protéine kinase A
PKC : protein kinase C
PLA : phospholipase A
PLC : phospholipase C
PLD : phospholipase D
PNN : polynucléaire neutrophile
PPAR : peroxisome proliferator activated factor
PS : phosphatidylsérine
PS1, PS2 : présénilines 1 et 2

R

RCPG : récepteur couplé aux protéines G
RL/RI : rappel libre/rappel indicé
ROT : realy orientation therapy
RvD : résolvine de série D
RvE : résolvine de série E
RXR : retinoic X receptor

S

SNC : système nerveux central
sPLA₂ : PLA₂ sécrétoire
SREBP : sterol regulatory element binding protein
SU.VI.MAX : supplémentation en vitamines et minéraux anti-oxydants

T

TEMP : tomographie par émission monophotonique (= SPECT)
TEP-FDG : tomographie par émission de positon au fluorodésoxyglucose
TEP-PIB : tomographie à émission de positons à ligand PIB (Pittsburgh compound B)
TNF : tumor necrosis factor
TX : thrombaxane

U

UK : United Kingdoms

V

VCAM : vascular cell adhesion molecule

VEGF : vascular endothelial growth factor

VLDL : very low density lipoprotein

Z

Zn : zinc

INTRODUCTION

La maladie d'Alzheimer est la démence la plus répandue dans le monde, représentant 70% des maladies neurodégénératives. Elle atteint entre 750000 et 1000000 de personnes en France et le vieillissement constant de la population mènera entre 1,29 et 1,40 millions le nombre de cas d'ici 2030[1]. Au niveau mondial, ce sont 25 millions de personnes qui souffrent de la maladie d'Alzheimer. La détérioration des fonctions cognitives (mémoire, prise de décision, langage ou encore orientation) en est le principal symptôme. Au niveau clinique, la maladie d'Alzheimer dresse un tableau de perte neuronale et synaptique, associée à des dépôts intracellulaires de protéines insolubles (dégénérescences neurofibrillaires) et à la formation de plaques amyloïdes extracellulaires (formées de peptides A β). Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase et les antagonistes aux récepteurs N-méthyl-d-aspartate (NMDA) sont les seuls traitements pharmacologiques qui existent actuellement. Ils ne sont malheureusement pas curatifs et n'ont que de modestes effets, ralentissant ponctuellement l'évolution de la maladie. La recherche s'est alors tournée vers les thérapies ciblant les dépôts A β et les dégénérescences neurofibrillaires (DNF). Mais les premiers résultats des tests effectués ne sont pour le moment pas encourageants.

Les acides gras polyinsaturés à longue chaîne (AGPI-LC), dont les chefs de file sont l'acide docosahexaénoïque (DHA) et l'acide eicosapentaénoïque (EPA) ont montré de nombreux rôles en santé humaine. En 1978, Bang et Dyerberg, par leur étude sur les Esquimaux, ont mis en évidence le rôle de l'acide eicosapentaénoïque dans la prévention des maladies cardiovasculaires[2]. La synthèse de docosanoïdes, molécules anti-inflammatoires, à partir de l'acide eicosapentaénoïque et de l'acide docosahexaénoïque, donnent aux oméga-3 un rôle dans les maladies inflammatoires et immunitaires[3]. Le statut en oméga-3 des personnes atteintes de cancer suggère leur influence dans cette pathologie, notamment dans les cancers colorectaux, du sein et de la prostate[4]. La forte teneur en lipides du cerveau (30-50% de son poids sec), notamment en phospholipides riches en acides gras polyinsaturés, pose la question du rôle des oméga-3 dans les pathologies cérébrales. On leur connaît un rôle dans le développement du système nerveux central, les oméga-3 étant essentiels dans les phases clés du développement des fonctions visuelles et cognitives[5]. En outre, ils ont un important rôle structural[6], dans la régulation synaptique et le transport de l'énergie[7]. Ainsi, ils semblent influencer diverses maladies cérébrales telles que la dépression, les troubles bipolaires, l'anxiété, la schizophrénie, l'autisme ou encore l'hyperactivité[8].

Par conséquent, les recherches se sont dirigées sur le rôle que pourraient avoir les oméga-3 dans la prévention, voire le traitement de la maladie d'Alzheimer. Ainsi, de nombreuses études ont montré une corrélation positive entre la consommation régulière (voire la supplémentation) en oméga-3 et la diminution du risque de développer la maladie d'Alzheimer[9].

Plusieurs questions sont aujourd'hui posées : comment les lipides, et surtout les acides gras polyinsaturés de la série n-3 que nous consommons arrivent-ils jusqu'au cerveau ? Quel est leur rôle à ce niveau ? Et quelle influence ont-ils sur la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer ?

Aussi, dans un premier temps, cette thèse présente les lipides et particulièrement les acides gras oméga-3, leur consommation jusqu'à leur passage au travers de la barrière hémato-encéphalique. Ensuite, nous abordons le rôle qu'ils exercent dans le système nerveux central. Enfin, quelques hypothèses quant aux bénéfices que les oméga-3 peuvent apporter dans la maladie d'Alzheimer seront développées.

1. Généralités sur les lipides

Les lipides, résultant de l'association d'un acide gras à un groupement alcool, sont regroupés sous deux classes. Les lipides simples sont classés en fonction de l'alcool qui estérifie l'acide gras : le glycérol pour les acylglycérols (triacylglycérol, diacylglycérol, monoacylglycérol), des alcools gras pour les cécides et des stérols pour les stérides (cholestérol). Les lipides complexes contiennent des groupements phosphate, azote, soufre ou glucidique en plus par rapport aux lipides simples. Ils sont classés en fonction de la molécule qui estérifie l'acide gras : le glycérophosphate pour les phosphoglycérolipides, et la sphingosine pour les sphingolipides. Ce chapitre détaille la classification des lipides, ainsi que la nature des acides gras qui y sont estérifiés[10].

1.1. Acides gras

1.1.1. Acides gras saturés

Les acides gras sont des acides carboxyliques formés d'un côté par une chaîne aliphatique composée d'atomes de carbone leur conférant leur caractère lipophile et de l'autre, par un groupement carboxyle terminal. La plupart des acides gras présentent une chaîne aliphatique linéaire et un nombre pair de carbones (entre 2 et 28). Afin de classer les acides gras, une numérotation des carbones est nécessaire, le carbone 1 étant le carbone du groupement carboxyle [11].

Les acides gras saturés sont des acides gras ne comportant aucune insaturation ou double liaison. Leur formule générale est $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ où n représente le nombre d'atomes de carbone (compris entre 2 et 22 le plus souvent)[11][12].

Différentes dénominations existent pour nommer les acides gras. Tout d'abord la nomenclature systématique par laquelle l'acide est nommé « *acide n - radical correspondant au nombre d'atomes de l'acide gras – anoïque* » (le radical -ane signifie qu'il s'agit d'un alcane et donc que la chaîne est saturée). Par exemple, l'acide gras comptant 16 atomes de carbone se nomme acide n-hexadécanoïque[13][14].

Il existe ensuite un nom courant, dont la racine rappelle l'origine de l'acide gras. Par exemple, l'acide n-hexadécanoïque est plus couramment appelé acide palmitique, en référence à la palme d'où il est tiré[13][14].

Enfin, il existe une dernière nomenclature, souvent utilisée en physiologie ou en biochimie. Cette dernière est notée $\text{C}_n:\text{O}$, dans laquelle n correspond au nombre de carbones et 0 représente le nombre doubles liaisons. L'acide palmitique est alors symbolisé $\text{C}_{16}:\text{O}$ [13] (Figure 1).

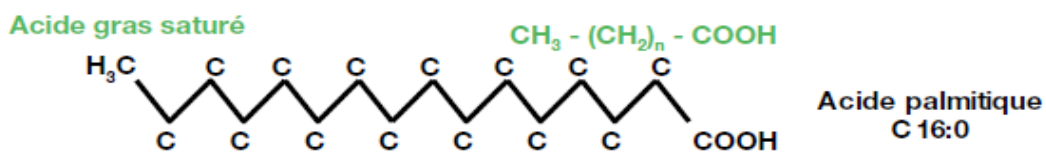


Figure 1 : Acide palmitique [15]

Les acides gras sont classés en fonction de la longueur de leur chaîne aliphatique (Tableau 1). On compte tout d'abord les acides gras volatils, ne contenant que 2, 3 ou 4 atomes de carbones. Les acides gras à chaîne courte contiennent 6 à 10 atomes de carbone. Du fait de la petite taille de la chaîne carbonée, les acides gras à chaîne courte sont plus ou moins solubles dans l'eau et sont rapidement absorbés. De plus, ils peuvent intervenir dans la régulation des mouvements d'eau et de sodium dans l'intestin. Enfin, il existe les acides gras à chaîne moyenne comprenant 12 à 14 carbones ainsi que les acides gras à chaîne longue, de 14 à 24 carbones[11][16].

Tous les acides gras ne sont pas linéaires. Certains acides gras saturés présentent une chaîne ramifiée. Ils peuvent compter plusieurs ramifications mais sont le plus souvent monométhylés : un groupement méthyle est placé sur l'avant du dernier carbone (position iso) ou sur le carbone en troisième position à partir du groupement méthyle terminal (position antéiso). N'ayant pas de rôle énergétique, mais seulement physiologique, il existe peu de données sur les quantités ingérées et le métabolisme[12].

Tableau 1 : Table des acides gras saturés [11]

<i>Nombre de carbones</i>	<i>Nom courant</i>	<i>Nom systématique</i>	<i>Symbole</i>
1	Acide formique	Acide méthanoïque	C1:0
2	Acide acétique	Acide éthanoïque	C2:0
3	Acide propionique	Acide propanoïque	C3:0
4	Acide butyrique	Acide butanoïque	C4:0
5	Acide valérique	Acide pentanoïque	C5:0
6	Acide caproïque	Acide hexanoïque	C6:0
7	Acide énantique	Acide heptanoïque	C7:0
8	Acide caprylique	Acide octanoïque	C8:0
9	Acide pélargonique	Acide nonanoïque	C9:0
10	Acide caprique	Acide décanoïque	C10:0
12	Acide laurique	Acide dodécanoïque	C12:0
14	Acide myristique	Acide tétradécanoïque	C14:0
16	Acide palmitique	Acide hexadécanoïque	C16:0
18	Acide stéarique	Acide octadécaénoïque	C18:0
20	Acide arachidique	Acide eicosanoïque	C20:0
22	Acide béhénique	Acide docosanoïque	C22:0
24	Acide lignocérique	Acide tétracosanoïque	C24:0
26	Acide cérotique	Acide hexacosanoïque	C26:0
28	Acide montanique	Acide octacosanoïque	C28:0

1.1.2. Acides gras insaturés

Les acides gras insaturés sont des acides gras comportant une ou plusieurs doubles liaisons. Les acides gras ayant une double liaison sont dits monoéniques ou monoinsaturés et ceux en ayant plusieurs sont dits polyéniques ou polyinsaturés[11].

Tout comme les atomes de carbone des acides gras saturés, les doubles liaisons sont numérotées. La numérotation se fait à partir du groupement carboxyle terminal. Elles sont alors notées Δ , où Δ correspond au premier atome de carbone impliqué dans la double liaison

par rapport au carbone 1[11][12]. Une autre numérotation, utilisée en diététique, existe et permet de regrouper les acides gras insaturés en série. Dans ce cas, la numérotation commence à partir du groupement méthyle terminal. Seule la première double liaison est spécifiée. La série est alors nommée $n-x$ ou ωx , x étant la position de la première double liaison. Il existe quatre séries principales : $\omega 3$, $\omega 6$, $\omega 7$, et $\omega 9$ [11][12].

Tous les acides gras saturés, mono-insaturés et une partie des poly-insaturés sont synthétisés dans l'organisme. Mais l'acide linoléique (précurseur des $\omega 6$) et l'acide α -linoléique (précurseur des $\omega 3$) nécessitent d'être apportés par l'alimentation. En effet, les doubles liaisons au niveau des carbones 3 et 6 de l'extrémité méthyle sont impossibles à insérer chez l'Homme et l'animal. Mais, il est possible d'ajouter des doubles liaisons supplémentaires vers l'extrémité carboxyle et ainsi, d'allonger la chaîne. Tous les dérivés obtenus constituent les familles des $\omega 3$ et des $\omega 6$ [5].

Ils sont en général composés de 16 à 20 carbones. Si les doubles liaisons sont multiples, elles ne sont pas conjuguées mais séparées par des groupements méthyle.

Deux configurations existent : *cis* (Z) ou *trans* (E), la configuration *cis* étant la plus courante (Figure 2).

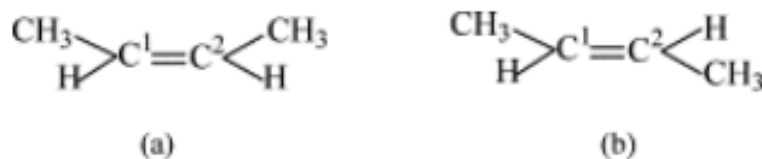


Figure 2 : Configurations *cis* (a) et *trans* (b) [17]

Les configurations *cis* et *trans* confèrent deux structures différentes aux acides gras. Ainsi, une double liaison de configuration *cis* présentera un angle d'environ 30° alors qu'une double liaison *trans* aura une structure linéaire comparable à celle des acides gras saturés[11].

Leur formule générale est $C_nH_{2(n-x)}O_2$:

- n étant le nombre d'atomes de carbone
- x étant le nombre de doubles liaisons

Par exemple, l'acide oléique qui comporte 18 atomes de carbone et une double liaison sera noté $C_{18}H_{34}O_2$.

Comme pour les acides gras saturés, la nomenclature compte trois dénominations distinctes : le nom systématique, le nom courant et le symbole utilisé en biochimie (Tableau 2).

Le nom systématique de l'acide se compose comme ci-après :

conf - p - radical correspondant au nombre d'atome de carbone - x - énoïque.

, dans lequel *conf* correspond à la configuration de la double liaison (en général, seul *trans* est noté. Si rien n'est spécifié, la double liaison est de configuration *cis*), *p* représente la position de la double liaison et *x* le nombre de doubles liaisons (di-, tri- ...). Ainsi, l'acide oléique est aussi nommé acide *cis*-9-octadécaénoïque (comprend 18 atomes de carbone).

Comme pour les acides gras saturés, il existe un nom courant qui rappelle l'origine de l'acide gras. Le nom de l'acide oléique provient de l'huile d'olive dans laquelle il est très abondant.

Pour les acides gras insaturés, le symbole est $Cn:m\Delta(p, p' \dots)$:

- n correspond au nombre d'atomes de carbone
- m correspond au nombre de doubles liaisons
- p correspond aux positions des doubles liaisons [11][13][14][18]

Par exemple, l'acide oléique est noté C18:1(9).

Tableau 2 : Quelques acides gras insaturés [11]

<i>Nombre de carbone</i>	<i>Nom courant</i>	<i>Nom systématique</i>	<i>Symbole</i>
<i>Acides gras mono-insaturés</i>			
12	Acide laurooléique	Acide cis-9-dodécénoïque	C12:1(9)
14	Acide myristoléique	Acide cis-9-tétradécénoïque	C14:1(9)
16	Acide palmitoléique	Acide cis-9-héxadécénoïque	C16:1(9)
18	Acide oléique	Acide cis-9-octadécénoïque	C18:1(9)
18	Acide vaccénique	Acide cis-11-octadécénoïque	C18:1(11)
22	Acide érucique	Acide cis-13-docosaénoïque	C22:1(13)
24	Acide nervonique	Acide cis-15-tétracosaeénoïque	C24:1(15)
<i>Acides gras poly-insaturés</i>			
18	Acide linoléique	Acide tout cis-9-12-octadécadiénoïque	C18:2(9, 12)
18	Acide α -linoléique (ALA)	Acide tout cis-9-12-15-octadécatriénoïque	C18:3(9, 12, 15)
18	Acide γ -linoléique (AGL ou GLA)	Acide tout cis-6-9-12-octadécadiénoïque	C18:3(6, 9, 12)
20	Acide arachidonique (AA)	Acide tout cis-5-8-11-14-eicosatétraénoïque	C20:4(5, 8, 11, 14)
20	Acide eicosapentaénoïque (EPA)	Acide tout cis-5-8-11-14-17-eicosapentaénoïque	C20:5(5, 8, 11, 14, 17)
20	Acide dihomo- γ -linoléique	Acide tout cis-8-11-14-eicosatriénoïque	C20:3(8, 11, 14)
22	Acide érucique	Acide cis-13-docosénoïque	C22:1(13)
22	Acide cervonique ou DHA	Tout cis-4-7-10-13-16-19-docosahexaénoïque	C22:6(4, 7, 10, 13, 16, 19)

1.1.3. Oxydation

Différents types d'oxydation des acides gras sont possibles[19]. Tout d'abord, l'oxydation chimique des acides gras est réalisée par un oxydant puissant tel que l'ozone ou l'ion permanganate. Elle entraîne la scission des molécules d'acides gras insaturés en mono ou di-acides.

L'auto-oxydation des acides gras se fait à l'air libre, lors d'augmentation de la température, par contact avec la lumière ou l'oxygène. Celle-ci entraîne deux phénomènes :

- Le rancissement par rupture de la chaîne de l'acide gras, libère des peroxydes qui sont ensuite transformés en aldéhydes et acides. Ces composés sont responsables de l'odeur caractéristique du rancissement.
- La siccativité lorsque du dioxygène se fixe sur la chaîne, entraînant la polymérisation de l'acide gras en vernis et solides imperméables.

Enfin, les AGPI sont sensibles à l'oxydation par des attaques radicalaires, son importance relevant des nombreuses doubles liaisons. Le mécanisme de la réaction radicalaire se déroule en trois phases. La première phase, l'initiation consiste en la perte d'un atome d'hydrogène au niveau du groupement méthylène de l'AGPI, donnant naissance à un radical d'acide gras libre (R°). Plusieurs espèces peuvent en être responsables : les hydroxyls (HO°), les alkoxylys (RO°) ou les peroxylys (ROO°). Vient ensuite l'étape de propagation au cours de laquelle le radical alkyle formé lors de l'initiation réagit avec le dioxygène. Ceci aboutit à la formation d'un radical peroxy (ROO°) qui a la capacité d'ôter un atome d'hydrogène sur un AGPI adjacent. Il en résulte un hydroperoxyde d'acide gras instable ($ROOH$) ainsi qu'un deuxième radical libre qui entraîne la propagation de la réaction. La terminaison, la dernière étape, entraîne la formation d'un radical stable, soit par association de deux espèces radicalaires (neutralisation), soit par l'intervention d'antioxydants qui piège les radicaux peroxylys[20].

Lors de l'oxydation, plusieurs aldéhydes stables sont formés : le dialdéhyde malonique (MDA) ainsi que des 4-hydroxy-alkénals (4-hydroxynonénal pour la série des $\omega 6$ et 4-hydroxyhexénal pour celle des $\omega 3$). Les 4-hydroxy-alkénals sont composés des 3 groupements fonctionnels qui expliquent leur réactivité : un hydroxyle en position 4, une double liaison entre les carbones 2 et 3 et un aldéhyde sur le carbone 1. Ce sont tous les deux des marqueurs du stress oxydant. De plus, ils ont la capacité de traverser les membranes, passant d'un compartiment cellulaire à l'autre afin d'agir comme second messenger. Enfin, ils réagissent avec les protéines, les lipides, l'ADN, les phospholipides ou encore les molécules aminées ou thiolées, donnant ainsi des bases de Schiff ou des adduits de Michaël[21].

Le 4-HNE, marqueur de la peroxydation lipidique et médiateur du stress oxydant présente une forte réactivité ainsi qu'une lipophilie importante. C'est le produit final de la peroxydation de l'AA. Il a de nombreux rôles. En premier lieu, il sert de molécule de signalisation cellulaire. Il module ainsi diverses fonctions cellulaires, l'expression de certains gènes et plusieurs voies biochimiques intracellulaires. En effet, il est d'avantage considéré comme un intermédiaire de la signalisation intracellulaire que comme un produit toxique de la peroxydation lipidique. A faible concentration, il permet l'activation de la voie de signalisation ERK, induisant ainsi la prolifération des lignées cellulaires de muscles lisses. D'autres études ont permis de mettre en évidence l'inhibition de la prolifération des cellules HL-60, entraînant la différenciation des

granulocytes[22]. Il a aussi montré une activité anticancéreuse sur les cellules Caco-2 non différenciées, inhibant l'activité de la télomérase. Enfin, il aurait aussi un rôle de protection contre le stress oxydant, par l'activation de l'expression des gènes des enzymes antioxydantes. Enfin, il joue un rôle important dans le processus d'apoptose, conduisant à la mort cellulaire via différentes voies. Ainsi l'activation des caspases par 4-HNE entraîne la mort cellulaire. Diverses voies peuvent entrer en compte dans le processus : JNK, activator protein-1 (AP-1), le récepteur tyrosine kinase, p38 MAPK. En outre, 4-HNE peut aussi avoir un effet toxique par sa liaison aux sites de liaison et catalytique des protéines (résidus cystéine, histidine et lysine), formant des adduits[20][23].

4-HHE est un aldéhyde moins actif et moins toxique au niveau physiologique que 4-HNE, en raison d'une lipophilie plus faible et d'une réactivité chimique moindre. Il provient de la peroxydation du DHA. Il entraîne l'induction de l'inflammation et de l'apoptose par différentes voies. Ainsi, il est capable d'activer le facteur de transcription NF- κ B qui joue un rôle dans la régulation de certains gènes pro-inflammatoires et pro-apoptotiques. De plus, 4-HHE influence la diminution de la protéine anti-apoptotique Bcl-2. Il a en plus, une implication dans l'ouverture du pore de transition mitochondriale, ce qui perturbe l'homéostasie du calcium et mène à l'apoptose. L'augmentation de la production d'EROs par 4-HHE entraîne l'altération délétère des activités vasculaires et endothéliales. Enfin, 4-HHE permet le développement d'une insulino-résistance, perturbant l'absorption de glucose par les cellules[20].

1.2. Lipides simples ou homolipides

1.2.1. Stérides

Les stérides sont des esters d'acides gras et de stérol. Les stérols sont des alcools dérivant du noyau stéroïde[10]. Le plus courant est le cholestérol (Figure 3). Ce dernier est composé de 3 cycles hexagonaux, un cycle pentagonal et une fonction alcool secondaire située en C3. Le cholestérol est rare dans le règne végétal ou bactérien (sauf chez les mycoplasmes) mais est très présent chez les animaux en tant que constituant membranaire ou précurseur de molécules biologiques (acides biliaires, hormones stéroïdes, vitamines). Chez l'Homme, il est apporté par l'alimentation ou synthétisé par le foie et est transporté via des lipoprotéines.

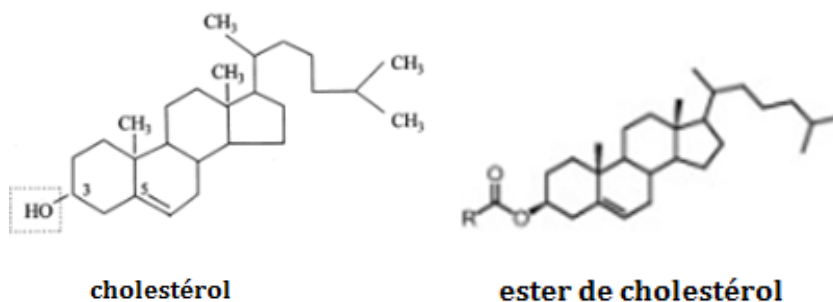


Figure 3 : Cholestérol [24] et ester de cholestérol [25]

D'autres stérols peuvent entrer dans la composition des stérides[26] :

- L'ergostérol dans l'ergot de seigle, les champignons ou les levures
- Le lanostérol dans la graisse de laine de mouton
- Le stigmasérol dans les lipides des plantes supérieures
- Le fucostérol dans les algues.

1.2.2. Les acylglycérols

Les acylglycérols sont des esters entre un glycérol et un ou plusieurs acides gras[18]. Le glycérol est un triol, c'est-à-dire qu'il contient trois fonctions alcools : trois acides gras au maximum peuvent ainsi y être estérifiés (Figure 4)[27].

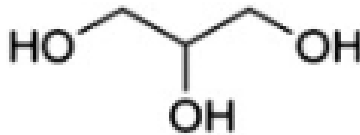


Figure 4 : Formule du glycérol [28]

Les acylglycérols sont des lipides naturels, que l'on retrouve dans le tissu adipeux et les huiles végétales. Ils représentent une importante réserve énergétique chez l'Homme.

L'estérification d'un glycérol avec des acides gras aboutit à différents types de molécules :

- Des monoesters : monoacylglycérols ou monoglycérides avec un acide gras. Ils sont nommés α -monoglycérides si l'acide gras est placé sur le premier carbone du glycérol et β -monoglycérides s'il est placé sur le second.
- Des diesters : diacylglycérols ou diglycérides avec deux acides gras. On les nomme $\alpha\alpha'$ -diglycérides dans le cas où les acides gras sont placés sur le premier et le troisième carbone du glycérol et $\alpha\beta$ -diglycérides s'ils sont sur le premier et le second carbone.
- Des triesters : triacylglycérols ou triglycérides avec trois acides gras.

Les acylglycérols comprenant plusieurs acides gras peuvent être homogènes ou hétérogènes si les acides gras sont les mêmes ou différents.

La nomenclature découle de celle du système de numérotation stéréospécifique (sn) : ainsi, le glycéride sera nommé n -AG- n' -AG'- n'' -AG''-sn-glycérol où n sera le numéro de l'atome de carbone auquel l'acide gras est rattaché et AG le nom de l'acide gras[14].

Les glycérides sont des molécules apolaires donc insolubles dans l'eau. Mais ils sont solubles dans les solvants les plus apolaires. Ils peuvent être hydrolysés. Si l'hydrolyse chimique libère les constituants acides gras et glycérol, elle se révèle néanmoins le plus souvent incomplète. L'hydrolyse enzymatique permet quand à elle une libération complète des constituants. Par exemple, la lipase que l'on retrouve dans le suc pancréatique permet une hydrolyse par étape

des triglycérides : ils sont d'abord hydrolysés en diglycérides avec libération d'un acide gras, le diglycéride étant ensuite hydrolysé en monoglycérides et un nouvel acide gras[29].

Les glycérides ont de nombreux rôles biologiques. Ils servent notamment de réserve énergétique par stockage dans le tissu adipeux. Ils représentent une énergie deux fois supérieure à celle du glucose. Ils ont aussi un rôle d'isolant thermique. En effet, par dégradation sur place par les mitochondries, ils remplissent une fonction calorifique.

1.3. Lipides complexes ou hétérolipides

1.3.1. Phosphoglycérolipides

Les phosphoglycérolipides ont un squelette construit à partir de l'acide phosphatidique. L'acide phosphatidique est basé sur le glycérol auquel est estérifié deux acides gras sur les carbones 1 et 2 et un acide phosphorique H_3PO_4 sur le carbone 3 (Figure 5). Les deux acides gras sur les carbones 1 et 2 sont en général différents : l'acide gras estérifié sur le carbone 1 est en général un acide saturé de 16 à 18 carbones alors que le second acide gras sera un acide gras mono ou poly-insaturé[18].

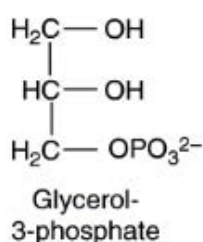


Figure 5 : Schéma de l'acide phosphatidique [30]

L'acide phosphatidique est rare à l'état naturel. On retrouve en général ses dérivés dans lesquels la fonction acide de l'acide phosphorique est estérifiée. Cette dernière peut être estérifiée par des alcools aminés (sérine, éthanolamine ou choline) ou des polyols non azotés (glycérol, inositol) (Tableau 3)[31].

Tableau 3 : Tableau des phosphoglycérolipides [18]

Nom complet	Nom d'usage	Symbole
<i>Dérivés de l'alcool aminé</i>		
(3-sn-phosphatidyl)sérine	Céphalines	PtdSer
(3-sn-phosphatidyl)éthanolamine	Céphalines	PdtEtn
(3-sn-phosphatidyl)choline	Lécithines	PdtCho
<i>Dérivés de polyols non azotés</i>		
1-(3-sn-phosphatidyl)inositol	Inositides	PdtIns
1-(3-sn-phosphatidyl)sn-glycérol		PdtGro
1,3bis(3-sn-phosphatidyl)glycérol	Cardiolipides/cardiolipines	bisPdtGro

Les noms d'usage des phosphoglycérolipides rappellent leur origine. Par exemple, la lécithine est tirée du jaune d'œuf tandis qu'on retrouve les céphalines dans le cerveau et les cardiolipides dans le muscle cardiaque.

Il existe aussi des dérivés éther-oxydes des glycérophospholipides. En effet, au niveau du premier carbone, la liaison n'est plus une liaison ester mais une liaison éther. Dans ce cas, la dégradation des glycérophospholipides amène à la formation d'aldéhydes. C'est le cas des plasmalogènes qui sont des dérivés alkényl-éthers, composés d'alcools gras vinyliques dont le deuxième alcool est le plus souvent la choline. On les retrouve dans le système nerveux, le muscle cardiaque, les macrophages et les cellules de la glande thyroïde. C'est aussi le cas du PAF (platelet activating factor) qui permet l'activation des plaquettes et leur agrégation. Ce facteur comporte un groupement acétyl qui, étant beaucoup plus court que la chaîne des acides gras, le rend hydrosoluble et permet sa diffusion dans le plasma[18].

Les glycérophospholipides comprennent une tête polaire ionisée constituée par l'acide phosphorique et une partie apolaire par les chaînes des acides gras. Ils ont ainsi une affinité pour les milieux hydrophobes par la partie apolaire et une affinité pour les milieux hydrophiles par la partie polaire. Ils sont solubles dans les mélanges de solvants organiques mais leur solubilité dans l'eau est limitée. Dans l'eau, ils forment des micelles ou des films lipidiques (constitution des membranes biologiques). De plus, ils ont des propriétés tensio-actives, ce qui les rend importantes au niveau des alvéoles et des échanges gazeux. En effet, le surfactant étant composé à plus de 90% de phospholipides, il permet d'empêcher le collapsus des alvéoles entre elles[32].

L'hydrolyse des liaisons esters peut se faire par différents moyens. L'hydrolyse par traitement acide à chaud ou par traitement des bases à chaud en solution alcoolique permet la libération des acides gras et des différents constituants des phospholipides. L'hydrolyse peut aussi être réalisée au moyen d'enzymes, des phospholipases spécifiques des différentes liaisons : PLA₁ pour la liaison ester du carbone 1, PLA₂ pour celle du carbone 2 et PLD pour la liaison entre le carbone 3 et l'acide phosphorique[31].

1.4. Sphingolipides

Les sphingolipides ont un squelette construit à partir d'un diol-amine constitué d'une chaîne carbonée de type sphingoïde. Cette base peut être de différents types. Il peut s'agir de la sphinganine, condensation entre un acide palmitique à 16 atomes de carbone et un amino-acide sérine de 3 carbones (Figure 6). Il en résulte une chaîne carbonée de 18 carbones, comptant deux fonctions alcool (une fonction alcool primaire sur la carbone 1 et une fonction alcool secondaire sur le carbone 3) et une fonction amine primaire (NH₂) sur le carbone 2[18].

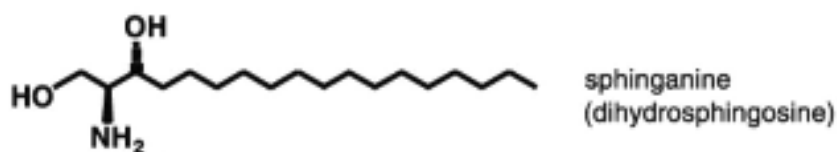


Figure 6 : Formule de la sphinganine [33]

Chez les animaux, on retrouve en majorité un dérivé de la sphinganine qui est la sphingosine. Elle est formée par désaturation de la sphinganine et présente une double liaison en position 4-5, cette dernière étant en configuration *trans* (Figure 7). Elle entre dans la composition de plus de 90% des sphingolipides d'origine animale.

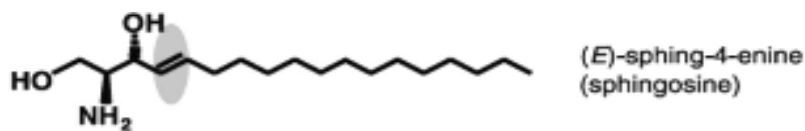


Figure 7 : Formule de la sphingosine [33]

Chez les végétaux, la sphingosine est remplacée par la 4-hydroxysphinganine ou phytosphingosine. Par rapport à la sphinganine, elle compte un groupement hydroxyle au niveau du carbone 4 (Figure 8).

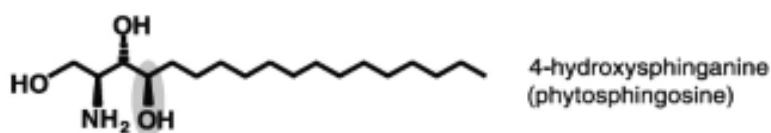


Figure 8 : Formule de la phytosphingosine [33]

Par liaison amide entre un acide gras et le groupement amine, les squelettes sphingoïdes forment des sphingoïdes N-acylés, aussi nommés céramides. L'acide gras qui s'y fixe a en général un nombre pair de carbones (entre 16 et 24), est saturé ou mono-insaturé et est la plupart du temps α -hydroxylé. Les céramides n'existent pas pour la plupart à l'état naturel, mais seulement comme précurseurs des sphingolipides[31]. Les céramides sont les constituants mineurs des membranes. Elles permettent la signalisation cellulaire, notamment dans les phénomènes d'apoptose, de différenciation et de prolifération cellulaire[34].

Les sphingolipides sont classés en fonction du groupement qui se fixe sur l'hydroxyle du carbone 1 (Tableau 4).

Tableau 4 : Classification des sphingolipides [18]

Groupement du carbone 1	Noms du sphingolipide
Hydrogène	Céramide
Phosphate	Céramide-1-phosphate
Phosphocholine	Sphingomyéline
Glucide	Glycosphingolipide
Ose	Cérébroside
Oside neutre	Glycosphingolipide neutre
Oside acide : sulfate	Sulfoglycosphingolipide
Oside acide : acide sialique	Sialoglycosphingolipide ou ganglioside

2. Voies métaboliques des acides gras

2.1. Absorption intestinale et digestion des acides gras

Après ingestion de triglycérides, ces derniers sont hydrolysés par le couple lipase-colipase pancréatique. La lipase pancréatique est spécifique des acides gras estérifiés en position 1 et 3 du glycérol. Elle libère ainsi des acides gras libres et un 2-monoglycérol (Figure 9)[29][35][36][37][38].

La vitesse d'hydrolyse varie en fonction de la longueur de la chaîne carbonée des acides gras. Ainsi, plus la chaîne carbonée est courte, plus l'hydrolyse sera rapide[29].

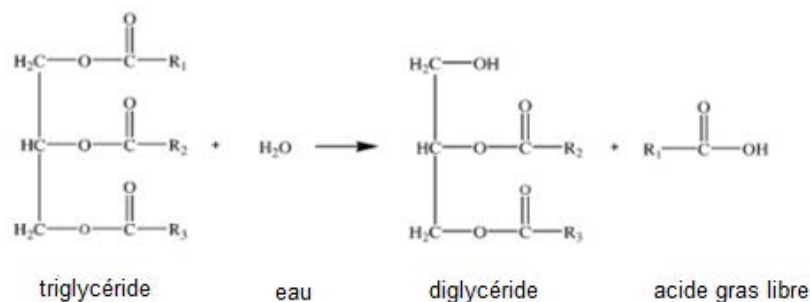


Figure 9 : Schéma de l'hydrolyse des triglycérides [39]

Les acides gras peuvent aussi être apportés sous la forme de phospholipides. Il existe trois principales classes de lipides : les glycérophospholipides, les glycérolipides et les sphingophospholipides. Différents groupements peuvent être placés sur les glycérophospholipides : la choline (phosphatidylcholine), l'éthanolamine (phosphatidyléthanolamine), l'inositol (phosphatidylinositol) ou la sérine (phosphatidylsérine)[32].

L'hydrolyse des phospholipides est différente de celle des triglycérides. En effet, la digestion des triglycérides commence dans l'estomac. Ceux-ci sont alors hydrolysés par les lipases linguales et gastriques. Au contraire, très peu de phospholipides sont substrats de ces enzymes. La plupart sont hydrolysés dans le petit intestin par la phospholipase A₂ pancréatique avec l'aide d'autres lipases. Au contraire du produit de l'hydrolyse des triglycérides, celui des phospholipides n'est pas dépendant des sels biliaires pour former les micelles. En effet, après captage par les entérocytes, les phospholipides sont intégrés à la surface des chylomicrons alors que les triglycérides seront solubilisés à l'intérieur. L'absorption des acides gras provenant des phospholipides ou des triglycérides, par le petit intestin a été montrée équivalente[32].

Par contre, il a été proposé que la provenance des acides gras puisse déterminer la destination finale de ceux-ci : acide gras libre ou acide gras incorporé dans la membrane des chylomicrons[40].

De plus, il existe plusieurs preuves démontrant que les phospholipides seraient une source plus efficace d'acides gras que les triglycérides. En effet, l'incorporation du DHA est plus de deux fois supérieure dans le cerveau, le foie et le rein si elle provient de phospholipides. Il existe aussi une plus grande incorporation dans les glandes surrénales, le thymus ou encore la rétine[32][41][42].

A partir de là, les acides gras libérés subissent trois étapes consécutives avant d'être acheminés vers leur site de stockage :

- Le captage par les entérocytes
- Le trafic intracellulaire
- La participation à la synthèse de lipoprotéines[29][36][37][38].

Seuls les acides gras à chaîne courte (moins de 10 atomes de carbone comme les acides gras contenus dans les produits laitiers) sont rapidement absorbés. Après passage à travers la barrière, ils se lient à l'albumine et sont acheminés vers le foie par la veine porte. Ce sont ainsi des sources d'énergie immédiate, ils ne sont pas stockés dans le tissu adipeux. Ils ont de ce fait un intérêt clinique, notamment dans le contrôle pondéral[29].

2.1.1. Captage des acides gras par les entérocytes

Au niveau de la bordure en brosse des entérocytes, il existe une zone aqueuse composée d'eau et de glycoprotéines hydrophiles (glycoprotéines qui composent le mucus et le glycocalix). Dans cette zone, on trouve aussi des pompes à protons (membrane apicale des entérocytes) qui induisent un gradient de pH. Ainsi, lorsque le pKa des acides gras devient supérieur au pH local, ceux-ci se protonent, facilitant le captage des acides gras (la traversée de la bicouche par voie passive est plus rapide que pour les acides gras ionisés). Le captage des acides gras par les entérocytes se fait donc par voie passive. Le captage n'est pas une étape limitante : même en cas de surcharge lipidique, la perte fécale n'étant jamais supérieure à 5%[36][37][38].

Mais des protéines à haute affinité pour les acides gras ont été mises en évidence, apportant la théorie d'une voie active de captage des acides gras. Ces protéines sont des lipid-binding protein (LBP) dont il existe trois sortes :

- La Plasma Membrane fatty acid binding protein (FABPpm)
- La fatty acid transporter (FAT) ou FAT/CD36
- La fatty acid transfer protein 4 (FATP-4)[36][37][38][43].

La FABPpm est représentée à divers niveaux : le foie, le cœur, le tissu adipeux, le placenta et l'intestin grêle (membrane plasmique apicale et basolatérale des entérocytes). Elle permet la liaison avec les acides gras à longue chaîne mais aussi avec les lysophospholipides, les 2-monoglycérides et le cholestérol. Mais sa localisation au niveau des cryptes intestinales ne participant pas à l'absorption des nutriments rend peu probable son implication en tant que transporteur d'acides gras[37][38][43].

La FAT/CD36 a été localisée dans les tissus de métabolisme lipidique intense tels que le tissu adipeux, le muscle squelettique, le muscle cardiaque, la glande mammaire ou la partie

proximale de l'intestin grêle (dans les 2/3 supérieurs des villosités de la bordure en brosse). Elle peut accueillir jusqu'à trois acides gras à longue chaîne mais aussi des LDL oxydés, des phospholipides anioniques ou de la thrombospondine (protéine provenant de la sécrétion des plaquettes et jouant un rôle dans leur agrégation). Au contraire de son action dans les tissus adipeux et cardiaque, elle participe à l'absorption des lipides alimentaires mais pas comme transporteur membranaire efficace comme le prouve l'invalidation du gène la codant. La FAT/CD36 joue par contre un rôle important dans la formation des chylomicrons[37][38][43].

Enfin, il existe 6 isoformes à expression tissulaire spécifique de FATP-4 chez l'Homme. Dans l'intestin grêle, on les retrouve dans la bordure en brosse des entérocytes du jéjunum et de l'iléon. La FATP-4 participe au captage des acides gras mais son effet est indirect. En effet, la FATP-4 est une protéine cytosolique présentant une courte séquence transmembranaire n'ayant pas d'affinité particulière pour les acides gras. De plus, il existe une homologie entre la FATP-4 et l'acyl-CoA synthétase permettant la transformation des acides gras en acyl-CoA. La membrane étant imperméable aux acyl-CoA, ces derniers restent enfermés dans les entérocytes, permettant un influx cellulaire renforcé par un gradient de concentration d'acides gras (Figure 10)[37][38][43].

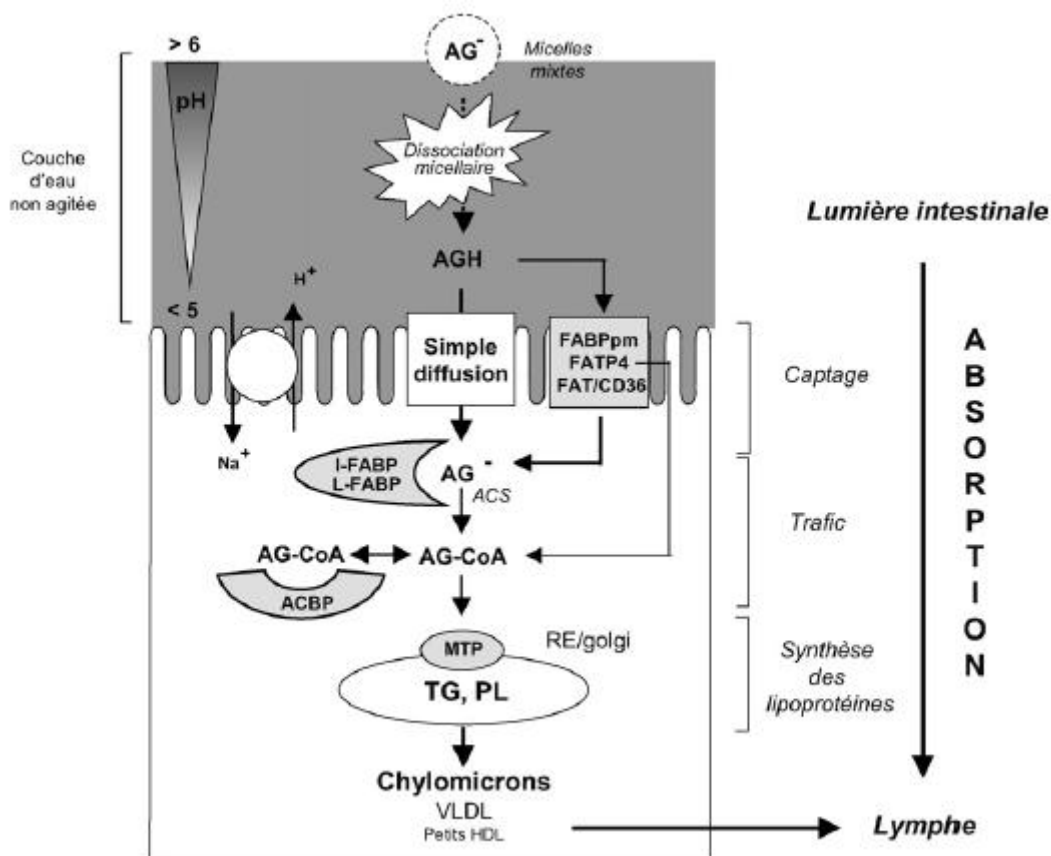


Figure 10 : Captage des acides gras par les entérocytes [38]

2.1.2. Trafic intra-cellulaire des acides gras

Pour être métabolisés, les acides gras doivent être estérifiés par le coenzyme A. Cette estérification est réalisée par les acyl-CoA synthétases se trouvant au niveau des membranes

des organites. Ils permettent la formation d'acyl-CoA qui sont soit directement métabolisés ou qui sont pris en charge par une acyl-CoA binding protein (ACBP) pour former un pool d'attente. Ce pool va aussi former un gradient de concentration en acides gras, permettant l'influx cellulaire[35][38].

A l'intérieur des entérocytes, les acides gras sont pris en charge par des fatty acid-binding proteins (FABPs). Au niveau de l'intestin grêle, il existe deux sortes de FABP, exprimées simultanément et en abondance :

- L'intestinal FABP (I-FABP)
- La liver FABP (L-FABP) que l'on retrouve aussi dans le foie et dans le rein[35][36][37][38].

Ces deux FABP peuvent avoir des fonctions différentes : c'est ce que suggèrent leurs spécificités structurales. En effet, I-FABP ne peut piéger qu'un seul acide gras alors que L-FABP en lie deux ainsi que diverses substances hydrophobes telles que les sels biliaires, le cholestérol ou des xénobiotiques (fibrates). De plus, I-FABP a moins d'affinité pour les acides gras insaturés que L-FABP. Enfin, le transfert intracellulaire des acides gras par ces protéines est différent. Le transfert via I-FABP se fait grâce à des interactions collisionnelles avec les organites intracellulaires. Ceci permet le transport des acides gras vers les organites utilisateurs comme le réticulum endoplasmique. Le transport par L-FABP se fait quant à lui par diffusion aqueuse[37][38].

Les FABP présentent au niveau de l'intestin pourraient jouer un rôle dans le captage des acides gras. En effet, une surexpression de ces dernières entraîne une augmentation du captage des acides gras. De plus, le piégeage des acides gras par ces protéines permet la création d'un gradient de concentration à l'intérieur de la cellule, ce qui entraîne un influx entérocytaire des acides gras. Mais l'invalidation du gène codant pour les FABP n'entraîne aucun effet sur l'absorption intestinale des acides gras. Dès lors, même si il existe une spécialisation de ces acides gras, elles pourraient être fonctionnellement redondantes[38].

2.1.3. Synthèse et sécrétion des lipoprotéines

Les acyl-CoA issus de l'estérification des acides gras par la coenzyme A sont estérifiés à des triglycérides ou des phospholipides. En période post-prandiale, la voie du 2-monoglycérol est utilisée alors qu'en période inter-prandiale ou de jeûne, c'est la voie du glycérophosphate qui est utilisée[36]. Ces étapes se déroulent au niveau de la face externe du réticulum endoplasmique lisse pour la voie du 2-monoglycérol et rugueux pour la voie du glycérophosphate. Ces deux voies ont en commun une enzyme, la diacylglycérol-acyltransférase (DGAT), enzyme qui catalyse la dernière étape de la synthèse des triglycérides[38].

Les triglycérides nouvellement formés sont ensuite dirigés vers les citernes du réticulum endoplasmique grâce à une protéine, la « microsomal triglyceride transfer protein » (MTP). Cette protéine joue un rôle essentiel dans la synthèse et la sécrétion des lipoprotéines riches en triglycérides (chylomicrons et VLDL) mais aussi dans la protection et la lipodation de l'apolipoprotéine B (transfert des lipides du réticulum endoplasmique jusqu'à l'apoB). Cette

étape constitue une étape limitante de l'absorption des acides gras. En effet, une invalidation du gène codant cette protéine entraîne une malabsorption des lipides, se traduisant par une stéatorrhée et une diminution de la synthèse et de la sécrétion des chylomicrons[37][38].

Enfin, au niveau du réticulum endoplasmique lisse, les pré-chylomicrons sont assemblés. Ils constituent des lipoprotéines intermédiaires qui seront enrichies progressivement en triglycérides. Ces pré-chylomicrons sont ensuite transférés vers l'appareil de Golgi par un transport vésiculaire, où ils continueront leur maturation. Cette étape est elle aussi limitante. En effet, elle nécessite la participation de la protéine Sar 1b dont la mutation entraîne la maladie d'Anderson dans laquelle les chylomicrons sont anormalement retenus dans les entérocytes[37][38].

Suite à leur maturation, les chylomicrons rejoignent la membrane basolatérale des entérocytes avec laquelle ils fusionnent et sont sécrétés dans la lymphe. Ils sont ensuite excrétés dans la circulation sanguine via le canal lymphatique thoracique et sont acheminés vers le foie (30%), le tissu adipeux (30%) et les organes divers (40%) (Figure 11)[38].

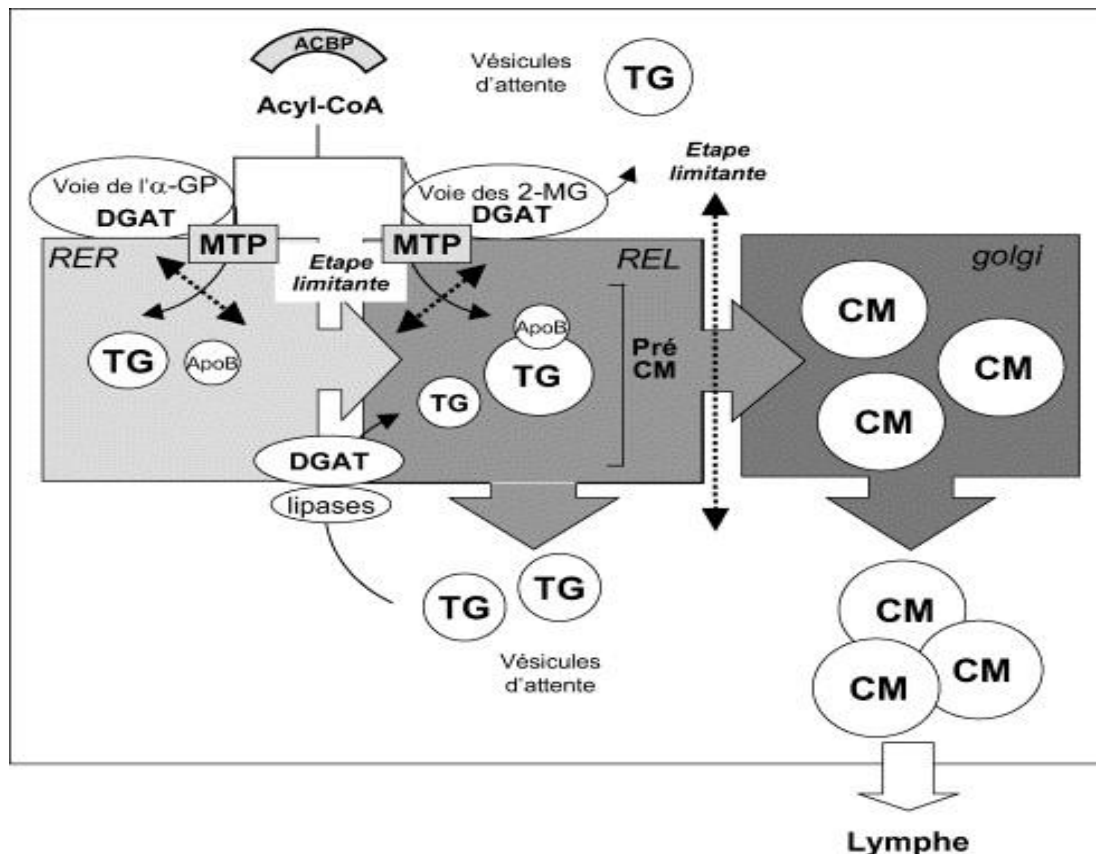


Figure 11 : Synthèse des lipoprotéines intestinales [38]

2.2. Transports sanguin des acides gras

Après un repas gras, la lymphe a un aspect laiteux car elle est composée de grosses gouttelettes grasses qui sont les chylomicrons[44].

Il existe 5 types de lipoprotéines qui sont destinées au transport des lipides chez l'Homme. Ces lipoprotéines ont toutes une structure semblable. Ce sont des particules globulaires, de haute masse moléculaire et présentant une membrane monocouche composée de phospholipides et de cholestérol, et d'un cœur comportant des lipides apolaires (triglycérides et esters de cholestérol) et des apoprotéines. Les apoprotéines présentes dans le cœur des lipoprotéines ont deux fonctions importantes. Elles permettent la reconnaissance des lipoprotéines par des récepteurs et enzymes et elles déterminent la fonction et le destin métabolique de la particule[38][44].

Il existe 5 types de lipoprotéines (Tableau 5) qui sont :

- Les chylomicrons (80-500 nm) qui sont synthétisés par l'intestin.
- Les VLDL (very low density lipoprotein) synthétisées et sécrétées par le foie (30-70 nm).
- Les IDL (intermediate density lipoprotein) qui sont issues des VLDL (27-30 nm).
- Les LDL (low density lipoprotein) eux-mêmes issues des IDL (22-27 nm).
- Et les HDL (high density lipoprotein) sécrétées par le foie et l'intestin (7-9 nm). Ils dérivent des lipoprotéines riches en triglycérides comme les chylomicrons et les VLDL[44].

Tableau 5 : Les lipoprotéines et leurs compositions [44]

Lipo-protéine	Taille (nm)	Densité	Trigly-cérides	Esters de cholestérol	Cholesté-rol	Phospho-lipides	Protéine
Chylo-microns	80-500	0,93	86%	3%	2%	7%	2%
VLDL	30-70	0,95-1,010	55%	12%	7%	18%	8%
IDL	27-30	1,008-1,019	23%	29%	9%	19%	19%
LDL	22-27	1,019-1,060	6%	42%	8%	22%	22%
HDL	7-9	1,125-1,210	3%	13%	4%	25%	55%

Le métabolisme des lipoprotéines passe par trois voies principales[45].

La première est la voie exogène qui permet le transport des lipides alimentaires de l'intestin vers les autres tissus. Les lipides transportés servent alors à la production d'énergie, au stockage, ou à la synthèse de nouvelles molécules. Au niveau des vaisseaux, des muscles ou du tissu adipeux, les triglycérides contenus dans les lipoprotéines sont hydrolysés en acides gras libres. Ces derniers sont alors stockés, ou bien ils servent à la production d'énergie. Comme seuls les triglycérides sont hydrolysés, les résidus de chylomicrons sont riches en

esters de triglycérides. Ceux-ci sont alors captés par le foie grâce à des récepteurs communs aux LDL.

La voie endogène qui permet quant à elle de combler les besoins en acides gras des tissus périphériques, quelques heures après le repas. Les lipides sont synthétisés par le foie et acheminés vers les tissus périphériques par les VLDL. Dans les capillaires, les VLDL sont hydrolysés et les acides gras libérés sont captés par les tissus où ils seront utilisés comme source énergétique. Les résidus de triglycérides contenus dans les VLDL, les IDL sont à leur tour hydrolysés pour devenir des LDL fortement enrichies en esters de cholestérol et en cholestérol. C'est le « mauvais cholestérol ». Les LDL disparaissent lentement de la circulation. Ils sont alors captés par le foie via des récepteurs spécifiques. Leur demi-vie est en moyenne de 3 jours.

Enfin, le transport inverse du cholestérol permet son transport des tissus périphérique vers le foie. Ce rôle est assuré par les HDL, qui servent à véhiculer le cholestérol. C'est le « bon cholestérol ». Les HDL reçoivent du cholestérol et des esters de cholestérol des autres lipoprotéines mais aussi du foie, des tissus stéroïdogéniques, des reins et des macrophages grâce à des récepteurs spécifiques. Au niveau du foie, le cholestérol sera transformé en sels biliaires qui seront excrétés dans la bile. Dans le tissu stéroïdogénique et la peau, le cholestérol servira de précurseur à la vitamine D[44].

2.3. Conversion de l'acide linoléique (LA) et de l'acide α -linoléique (ALA)

Après absorption par l'intestin, le LA et l'ALA sont stockés dans les triglycérides et les esters de cholestérol contenus dans les adipocytes. Il s'agit de la forme de stockage préférentielle. En effet, on retrouve moins de dérivés à longue chaîne des acides gras LA et ALA dans les adipocytes. Ces réserves sont mobilisables en cas de besoins de l'organisme. L'hydrolyse des triglycérides contenus dans les adipocytes est effectuée par une lipase qui libère les acides gras non estérifiés dans la circulation sanguine. Cette lipase est sélective vis-à-vis des triglycérides contenant des acides gras ALA et LA[46].

Les acides gras ALA et LA sont par la suite captés par les tissus et peuvent emprunter deux voies métaboliques :

- La conversion en dérivés à longue chaîne, principalement par le foie (voie minoritaire)
- La β -oxydation mitochondriale qui formera de l'acétyl-CoA à visée énergétique ou métabolique (voie majoritaire)[45][47].

2.3.1. Conversion de l'acide linoléique et de l'acide α -linoléique en dérivés à longue chaîne

Les familles des ω 3 et ω 6 comportent chacune des produits initiaux qui sont l'acide α -linoléique pour les ω 3 et l'acide linoléique pour les ω 6. Ces deux acides gras sont obligatoirement apportés par l'alimentation. Ceux-ci subissent de façon parallèle, différentes étapes de désaturations et d'élongations successives, se déroulant principalement dans le foie.

Au cours de ces étapes, divers composés d'intérêt sont formés : l'acide eicosapentaénoïque (EPA), l'acide docosahéaénoïque (DHA) ou encore l'acide arachidonique (AA) (Figure 12).

Au moins trois enzymes sont impliquées dans les voies métaboliques des ω 3 et des ω 6 : la Δ 6-désaturase, l'élongase et la Δ 5-désaturase. Les voies de synthèse des séries n-3 et n-6 à partir de leurs précurseurs respectifs utilisent les mêmes enzymes d'élongation et de désaturation. Cela induit une compétition entre les deux séries, et plus particulièrement à l'étape de désaturation en position 6. En effet, la Δ 6-désaturase ayant une haute affinité pour les acides gras très insaturés, elle privilégiera l'ALA plutôt que le LA. Mais la plus grande abondance de LA dans l'alimentation entraîne le ralentissement de la synthèse des dérivés de la série n-3, favorisant ceux de la série n-6[46].

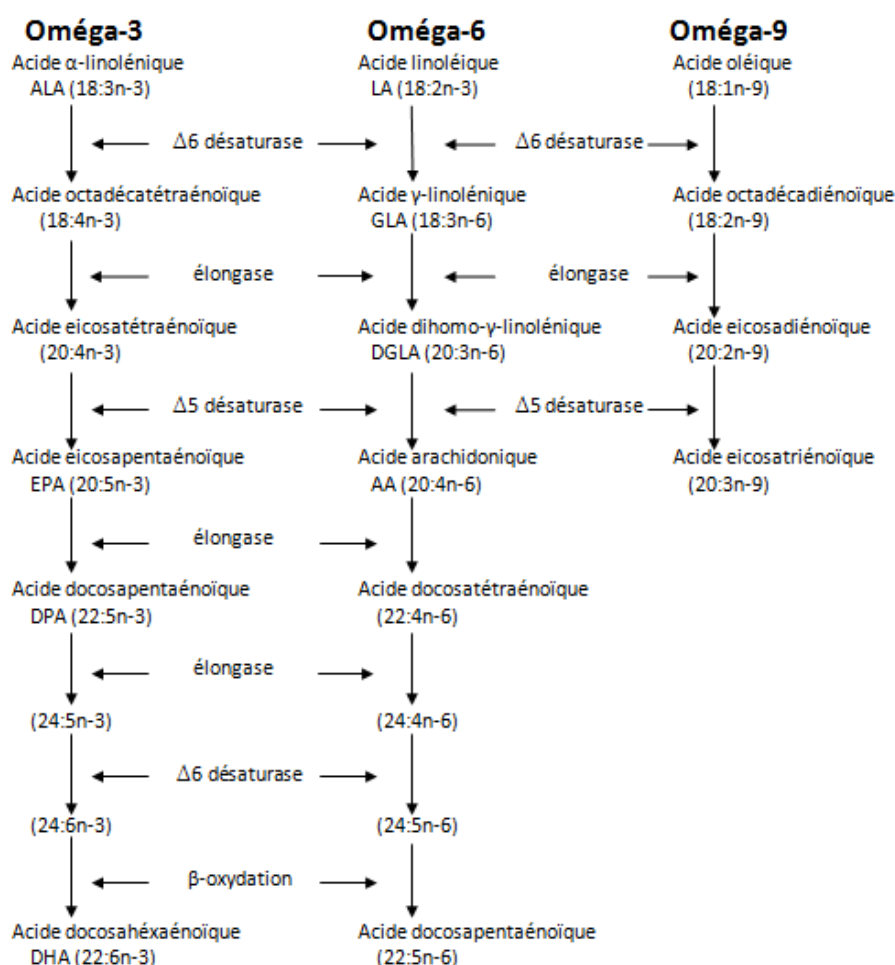


Figure 12 : Conversion de l'acide linoléique et l'acide α -linoléique en dérivés à longue chaîne [48]

Il a été montré que sans compétition, 1g d'ALA est convertit en 0,3g d'EPA et 0,1g de DHA. Le rendement de la conversion est bien sûr diminué du fait de la compétition existante entre les deux séries, aux environs de 14%. Les valeurs réelles sont encore plus faibles *in vivo*, soit 0,2-6% d'EPA et 0,02-0,05% de DHA à partir d'1g d'ALA[49]. En outre, le DHA qui a été synthétisé ou apporté par l'alimentation peut subir une rétro-conversion en EPA. Cela a été

montré lors de suppléments en DHA qui ont entraîné aussi bien une augmentation de DHA que d'EPA[50].

De nombreuses études ont été menées sur le taux de conversion de l'ALA en EPA et DHA. Pour la plupart d'entre elles, de hautes doses d'ALA étaient utilisées (jusqu'à 40g/j) et ceci sur une période relativement longue (jusqu'à 42 semaines). Les résultats de la plupart de ces études ont montré des augmentations significatives d'EPA et de DPA plasmatique. Mais les taux de DHA ne sont, pour la plupart des études, peu ou pas influencés par une supplémentation en ALA (Tableau 6)[51].

Tableau 6 : Modification de taux d'EPA et de DHA après supplémentation en ALA dans quelques études. NS = non significatif [51]

<i>Référence</i>	<i>ALA</i>	<i>Taux d'EPA</i>	<i>Taux de DHA</i>
<i>Bloedon et al. (2008)</i>	40g/j	NS	NS
<i>Goyens et al. (2006)</i>	1,1% AET	+9,7%	NS
<i>Harper et al. (2006)</i>	3g/j	+53%	+4%
<i>De Groot et al. (2004)</i>	2,8g/j	NS	NS
<i>James et al. (2003)</i>	1,5g/j	+23%	NS
<i>Finnegan et al. (2003)</i>	4,5g/j	+90%	NS
<i>Wallace et al. (2003)</i>	3,5g/j	+60%	+2%
<i>Francois et al. (2003)</i>	10g/j	228%	NS
<i>Li et al. (1999)</i>	3,7g/j	+13%	NS
<i>Nordstom et al. (1995)</i>	9,6g/j	+0,02%	+0,5%

La conversion de l'ALA en EPA et DHA est influencée par divers paramètres. En effet, le sexe ainsi que l'âge ont un rôle dans la conversion, celle-ci étant plus efficace chez la femme en âge de procréer et diminuant avec l'âge. De même, l'activité de la désaturase est plus faible chez les nouveau-nés prématurés, rendant la conversion moins efficace. Celle-ci a un meilleur rendement lorsque les besoins en DHA sont augmentés, notamment chez les femmes enceintes ou allaitantes. Certaines conditions pathologiques peuvent aussi avoir de l'influence. C'est le cas lors d'insulinopénie ou de dénutrition, qui entraîne l'inactivité de l'enzyme[50].

2.3.2. Les oméga-3, précurseurs de molécules actives

Les acides gras poly-insaturés présents au niveau des membranes des cellules cérébrales peuvent en être séparés par l'action de la phospholipase A₂ (PLA₂). Le métabolisme de ceux-ci produit des eicosanoïdes tels des protanoïdes ou des leucotriènes, impliqués à divers niveaux, notamment dans la neuroprotection[6].

De ce fait, l'acide arachidonique permet la formation de prostaglandines E2, régulateurs majeurs de l'activité synaptique, de sa plasticité. De même, le DHA produit des dérivés endopéroxydés neuroprotecteurs, tels que les neuroprostanes. Enfin, l'EPA par peroxydation enzymatique suivant la voie des cyclo-oxygénases et des lipo-oxygénases, entraîne la synthèse d'eicosanoïdes tels que les prostaglandines, les protacyclines, le thromboxane ou les leucotriènes, jouant le rôle d'immunomodulateur et d'anti-inflammatoire (s'opposant ainsi aux effets des eicosanoïdes produits par l'acide arachidonique)[52].

Selon leur origine, ces eicosanoïdes ont des réactions opposées. Ainsi, les prostanoïdes de la série 2 (prostaglandines et thromboxanes) et les leucotriènes de la série 4, tous issus de l'acide arachidonique, sont de puissants pro-inflammatoires. A l'inverse, les prostanoïdes de la série 3 ainsi que les leucotriènes de la série 5, issus de l'EPA, sont de faibles pro-inflammatoires. De même, les résolvines et protectines issus de l'EPA et du DHA, permettent la résorption de l'inflammation[6].

Les jonctions serrées au niveau de la BHE limitent l'entrée des cellules immunes dans le cerveau. De ce fait, celui-ci possède son propre système immunitaire s'activant lors de stimuli immuns. Les cytokines, servant de médiateur, activent suite à un stimulus les cellules de l'immunité innée (microglie, astrocytes), entraînant elles-mêmes une nouvelle production de cytokines inflammatoires. Les cytokines ont ainsi un impact sur la réorganisation des activités comportementales et physiologiques, pouvant entraîner fièvre, malaise, altération de la prise alimentaire, manque d'intérêt pour l'entourage, repli sur soi, grande faiblesse, altération du comportement émotionnel ou encore troubles cognitifs. Ils affectent la composante subjective de l'état de bien-être[52].

De ce fait, par effet compétitif, les ω 3 ont une action sur la synthèse et l'activation cérébrale des cytokines inflammatoires, prévenant ainsi l'altération du bien-être lié à l'inflammation. Lors d'une situation d'inflammation, la diminution du taux de DHA cérébral entraîne une augmentation de l'expression des cytokines inflammatoire. Au contraire, une supplémentation en ω 3 à longue chaîne permet d'inhiber la synthèse de ces facteurs inflammatoires par les cellules microgliales[8].

2.3.3. β -oxydation mitochondriale des acides gras

La β -oxydation mitochondriale est une source majeure d'ATP. Elle représente une voie capitale dans l'homéostasie énergétique[53].

Elle débute par l'activation des acides gras dans le cytoplasme. Une liaison thioester se forme entre le groupement carboxyle d'un acide gras et le groupement thiol du coenzyme A (CoA) ce qui aboutit à un acylCoA. Cette réaction est catalysée par une acylCoA-synthétase ou acyl-thiokinase et nécessite l'hydrolyse d'une molécule d'ATP (Figure 13). Il existe différentes acylCoA-synthétases en fonction de la longueur de la chaîne carbonée de l'acide gras[53].

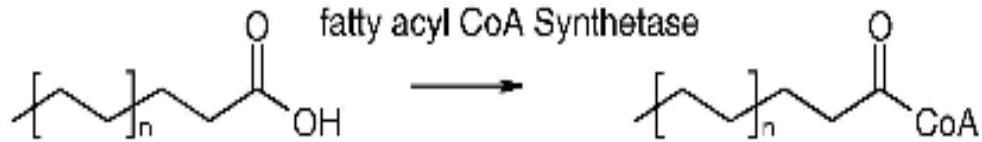
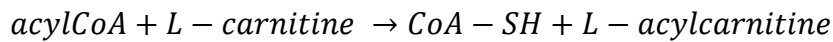


Figure 13 : Formation de l'acylCoA [54]

Les acylCoA doivent ensuite faire leur entrée dans la mitochondrie (Figure 14). Mais pour franchir la membrane, ils doivent être convertis en acyl-carnitine, à partir de la carnitine synthétisée par le foie.

L'entrée se fait par des systèmes de navettes et de transports enzymatiques. Sur la membrane externe, des carnitine-acyltransférases catalysent la réaction suivante :



Il existe différentes sortes de carnitine-acyltransférases, en fonction de la longueur de la chaîne carbonée de l'acide gras :

- la carnitine-acétyltransférase (CRAT) ou acyltransférase I (CATI) pour les acides gras à chaîne courte
- la carnitine-octanoyltransférase (COT) pour les acides gras à chaîne moyenne
- la carnitine O-palmitoyltransférase I (CPTI) pour les acides gras à longue chaîne. On retrouve la CPTIa ou L-CPTI au niveau du foie, la CPTIb ou M-CPTI dans le cœur et les muscles squelettiques et la CPTIc dans le cerveau.

Sur la membrane interne, la carnitine-acylcarnitine transférase assure le transport des acylcarnitines de différentes longueurs du cytosol vers la matrice, à travers la membrane. Il s'agit d'un antiport puisque les acylcarnitines sont échangées contre des carnitines libres.

Enfin, les acylcarnitines qui se retrouvent dans le cytosol sont pris en charge par la carnitine O-palmitoyltransférase II (CPTII) qui permet leur reconversion en acylCoA[53].

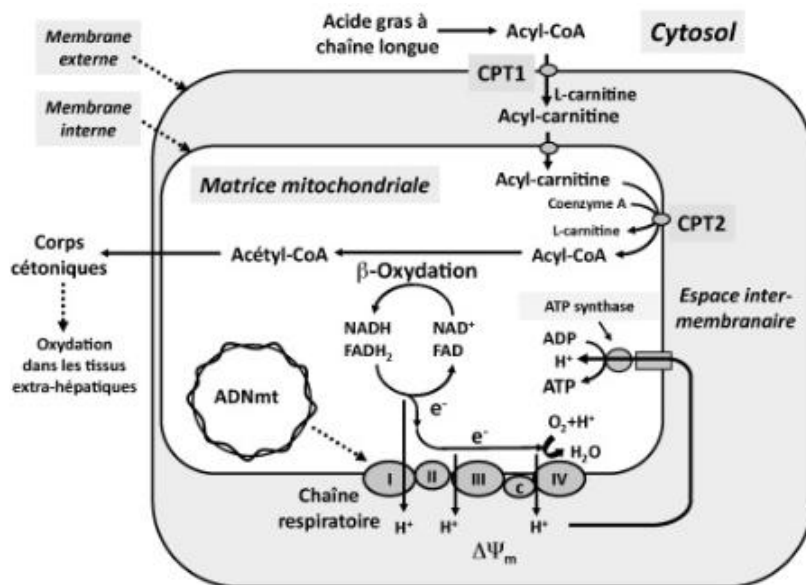


Figure 14 : Entrée des acylCoA dans la mitochondrie [55]

Les acylCoA qui sont maintenant dans la mitochondrie doivent être transformés en acétylCoA. Pour les acides gras saturés, le processus se fait en 4 étapes successives qui se répètent jusqu'à ce que l'acide gras initial soit totalement converti en acétylCoA. Il a été élucidé par Feodor Lynen, qui a reçu le prix Nobel en 1964 pour la découverte de « l'hélice de Lynen »[53].

La première étape consiste en l'insaturation par oxydation de l'acylCoA (un transfert d'électrons est effectué vers l'ubiquinone), grâce à l'acylCoA déshydrogénase, dont il existe trois groupes pour les acides gras à chaîne courte, à chaîne moyenne ou à chaîne longue. L'acylCoA déshydrogénase des acides gras à chaîne longue est attachée à la membrane mitochondriale tandis que celles des acides gras à chaîne courte ou moyenne sont solubles dans la matrice. Cette première étape forme l'enoylCoA[56].

Dans la seconde étape, l'hydratation de l'enoylCoA par l'enoylCoA hydratase forme un isomère L du 3 hydroxyacyl-CoA. Une molécule d'eau est additionnée, aboutissant à un groupement alcool[56].

La troisième étape consiste en l'oxydation du L-hydroxyacylCoA par la L-hydroxyacylCoA déshydrogénase. Le groupement alcool est alors transformé en groupement cétone, donnant le 3-cétoacylCoA[56].

Enfin, lors de la dernière étape, la cétoacylCoA subit une thiolysse catalysée par la cétoacylCoA thiolase. Durant cette étape, le groupement sulfhydryle d'une molécule de CoA-SH attaque le carbone carbonyle du cétoacylCoA. A l'issue de cette étape, une molécule d'acétyl-CoA est libérée ainsi qu'une molécule d'acylCoA plus courte de deux carbones[56].

Au tour d'hélice suivant, l'acylCoA à n-2 carbones représente le nouveau substrat de cette série de 4 réactions, jusqu'à ce que la molécule d'acide gras initiale soit complètement convertie en acétylCoA (Figure 15).

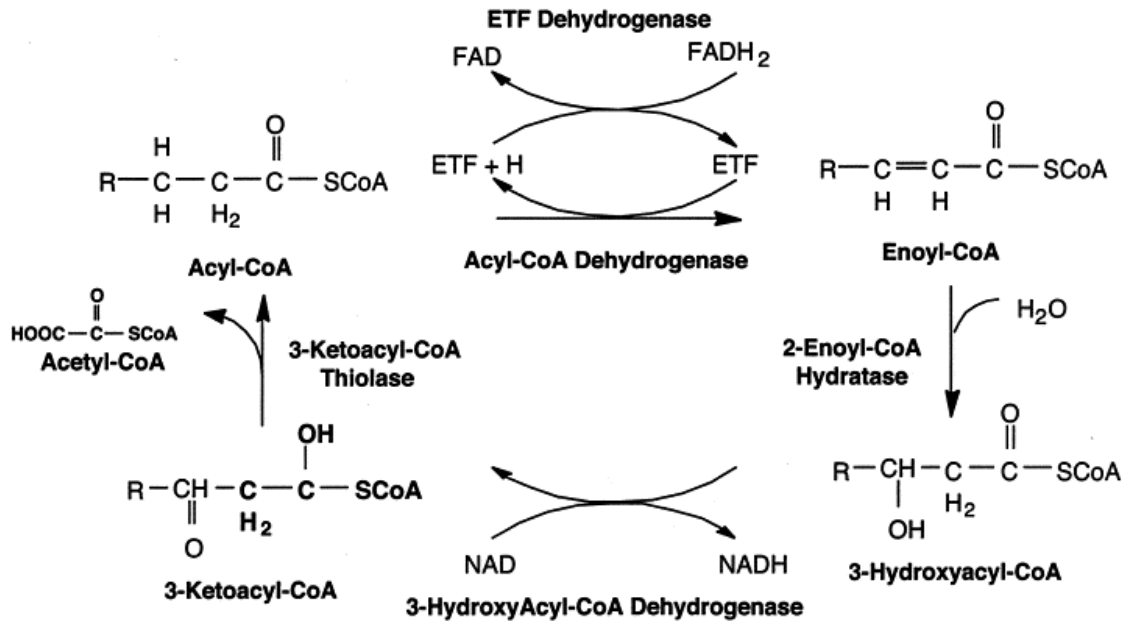
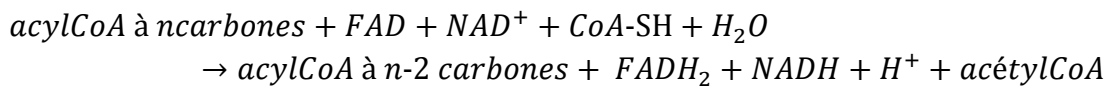


Figure 15 : Transformation de l'acylCoA en acétylCoA en 4 étapes [57]

Au final, le bilan de la β -oxydation des acides gras saturés est le suivant :



Pour un acide gras à n atomes de carbones, il se produira donc :

- $[(n/2) - 1]$ tours d'hélice de Lynen
- $[(n/2) - 1]$ NADH produits (1 NADH produit 3 molécules d'ATP)
- $[(n/2) - 1]$ FADH₂ produits (1 FADH₂ produit 2 molécules d'ATP)
- $(n/2)$ acétylCoA libérés (un acétylCoA produit 12 molécules d'ATP)

Si l'acide gras contient un nombre pair de carbones, l'acylCoA final sera composé de 4 carbones (butyrylCoA). Ce dernier sera alors converti en 2 acétylCoA.

Les acides gras insaturés sont largement représentés à l'état naturel. La position des doubles liaisons, numérotées paire ou impaire, est importante. L'oxydation se passe de la même façon que pour les acides gras saturés jusqu'à l'approche de la double liaison. Si la double liaison est numérotée impaire, c'est une isomérase qui la déplace pour qu'elle soit paire (Figure 16). D'autre part, elle transforme l'isomère *cis* en isomère *trans*[56].

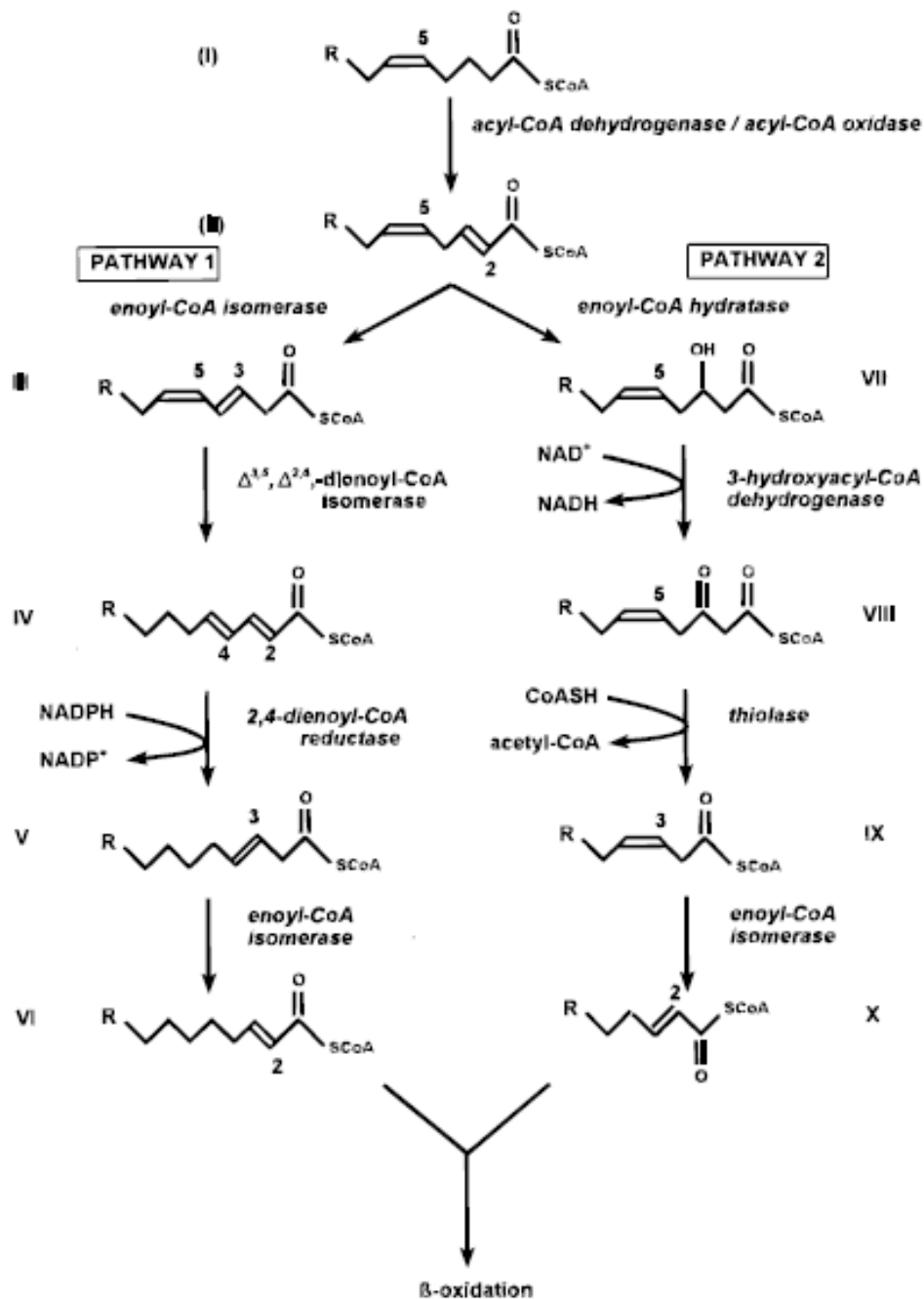


Figure 16 : oxydation des acides gras insaturés à double liaison impaire [56]

Au contraire, si la double liaison est numérotée paire, une réductase supprime une double liaison et déplace l'autre (Figure 17). L'isomérase agit ensuite de la même façon que pour les doubles liaisons impaires.

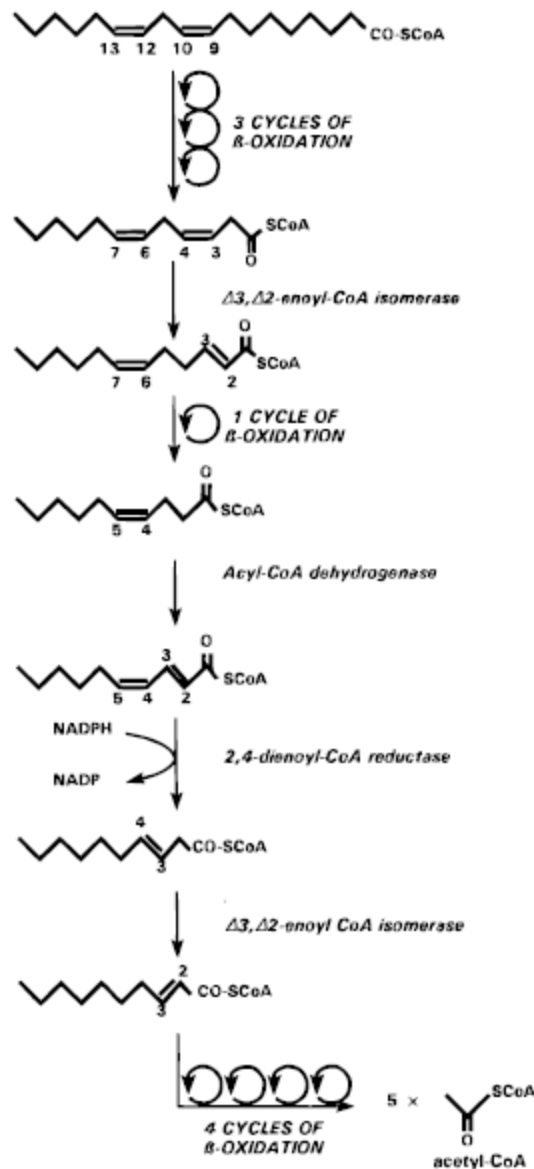


Figure 17 : oxydation des acides gras insaturés à double liaison paire [56]

Les acétylCoA formés par l'oxydation des acides gras ont deux destinations : soit ils entrent dans le cycle de Krebs ou ils sont convertis en corps cétoniques dans les mitochondries du foie[53].

Le cycle de Krebs comporte 8 réactions enzymatiques (Figure 18). Avant d'entrer dans le cycle, les acétylCoA sont couplés à un oxaloacétate. Le cycle permet la complète oxydation des acétylCoA et la libération d'énergie sous forme de NADH, de FADH₂ ou de GTP. Les molécules de NADH ou de FADH₂ sont ensuite utilisées pour produire de l'énergie tandis qu'une molécule de GTP correspond à une molécule d'ATP.

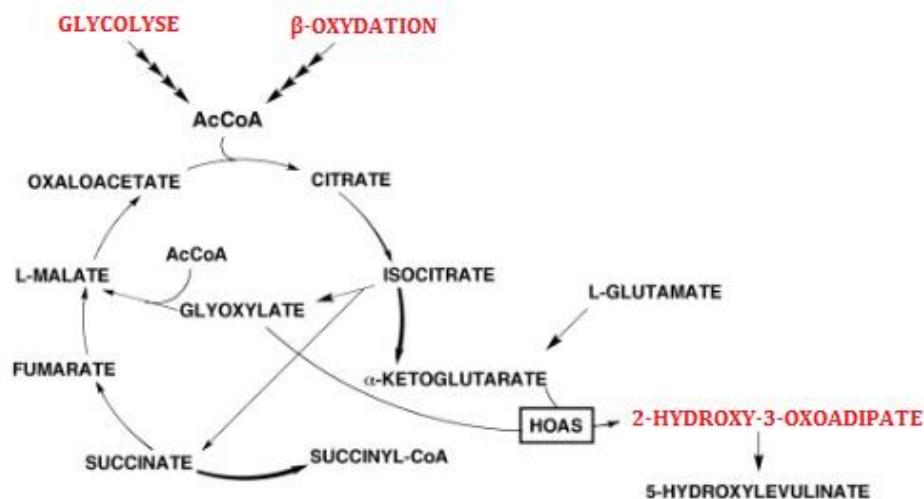
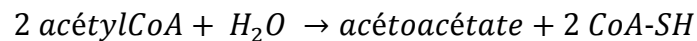


Figure 18 : Cycle de Krebs [58]

La cétonèse se passe quant à elle dans la matrice mitochondriale hépatique[53]. Elle comporte 3 étapes qui aboutissent au bilan suivant :



La réduction de l'acétoacétate conduit à la formation de D-β-hydroxybutyrate. D'autre part, l'acétoacétate peut subir une décarboxylation spontanée conduisant à l'acétone (en petites quantités). Ces trois corps cétoniques formés auront des destinations différentes. L'acétone produite en très faible quantité est exhalée. L'acétoacétate et le β-hydroxybutyrate sont quant à eux transportés dans le sang vers les tissus périphériques (muscle squelettique, muscle cardiaque, cortex rénal) pour être oxydés dans le cycle de Krebs[59].

2.4. Régio-distribution des triglycérides

Sur les triglycérides, les acides gras peuvent avoir trois positions différentes, sur les trois atomes de carbone du glycérol : *sn-1*, *sn-2* ou *sn-3*. Il a été prouvé que la répartition d'un acide gras soit en position interne (*sn-2*), soit en position externe (*sn-1* ou *sn-3*) du glycérol, a une influence sur le métabolisme[60]. En effet, la spécificité de la lipase pancréatique pour les liaisons *sn-1* et *sn-3*, facilite la conservation de l'acide gras interne sous forme de 2-monoacylglycérol. Ce dernier est alors absorbé sous cette forme et transformé en triacylglycérol dans la muqueuse intestinale. Il rejoint ensuite la lymphe puis la circulation sanguine. De plus, les acides gras en position externe, sont libérés par la lipase et sont rapidement transformés en sels de sodium d'acide gras (savons), très peu solubles dans la lumière intestinale. Ainsi, le positionnement de l'acide palmitique en position *sn-2* (métabolisme facilité), favorise son caractère athérogène. De même, les acides gras *n-3*, placé en position *sn-2* sont protégés de la β-oxydation. Ils sont alors métabolisés en dérivés actifs ou transférés à d'autres lipides[61].

Cette propriété est également utilisée pour réaliser des lipides structurés pour les patients atteints de malabsorption intestinale. Les acides gras essentiels sont ainsi placés en position *sn-2*, tandis que les acides gras à chaîne courte et moyenne seront placés en position externe, pouvant servir de source d'énergie rapide[62].

2.5. Passage de la barrière hémato-encéphalique par les acides gras

La barrière hémato-encéphalique (BHE) constitue une barrière protectrice entre le système sanguin cérébral et l'environnement extracellulaire du système nerveux central[63]. Elle est composée de trois types de cellules :

- Les cellules endothéliales des micro-vaisseaux cérébraux
- Les péricytes
- Les prolongements des astrocytes

Les cellules endothéliales et les péricytes forment la membrane basale et les prolongements des astrocytes interagissent avec 90% de cette membrane basale. Dans plusieurs tissus, les cellules endothéliales sont séparées par des petits écarts, permettant aux solutés de passer à travers, du sang aux tissus environnementaux. Au contraire, dans le cerveau, les capillaires sont formés d'une couche continue de cellules endothéliales, présentent un haut taux de jonctions serrées et un manque d'espaces ouverts. De ce fait, les substances qui veulent les franchir sont forcées de le faire soit par diffusion passive, soit aidées par des transporteurs spécifiques. Le passage de la barrière est source de débats et le mécanisme n'est pas encore complètement élucidé. Ainsi, deux points de vue s'opposent : la diffusion passive des acides gras au travers de la BHE d'un côté, et leur transport par des protéines spécifiques de l'autre[64].

2.5.1. Passage par diffusion passive

Pour passer la barrière par diffusion passive, les acides gras ont besoin d'être dissociés de l'albumine[64]. Divers facteurs peuvent influencer la dissociation des acides gras de l'albumine : la température, le ratio d'albumine, le type d'acide gras, la composition de la membrane, ou encore le pH[65].

Trois étapes se succèdent : l'adsorption de l'acide gras sur la face externe de la membrane plasmique, le mouvement transmembranaire de l'acide gras et enfin sa désorption[64].

- L'adsorption des acides gras aux membranes cellulaires est plus compliquée qu'une adsorption sur une simple double couche de phospholipides. En effet, de nombreux facteurs peuvent venir la perturber. Certains composés extracellulaires, tels que la matrice de collagène se trouvant autour des adipocytes, diminueraient le taux d'acides gras que la membrane peut porter. De même, des composés non lipidiques de la membrane ainsi que la couche d'eau qui la surplombe peuvent faire diminuer ce taux.
- Le mouvement transmembranaire est un mouvement passif, caractérisé par un mécanisme de flip-flop (Figure 19). Les propriétés d'ionisation des acides gras jouent

un rôle important dans ce mécanisme. Il a longtemps été dit que les acides gras présents dans les membranes étaient des anions. Il en a été déduit que la diffusion des acides gras à travers la membrane serait plus lente sans anion transporteur. Or, seuls les acides gras sous la forme non ionisée traversent rapidement la double couche de phospholipides membranaires. A pH physiologique, 50% des acides gras sont ionisés et 50% sont sous forme non ionisée. Les acides gras non ionisés subissent alors le mécanisme de flip-flop, avec réorientation du groupement carboxyle vers la face cytosolique. Des acides gras ionisés restant à l'extérieur de la cellule, la moitié perd un ion H^+ , qui pénètre dans la cellule via un antiport Na^+/H^+ , causant une chute du pH. Les nouveaux acides gras non ionisés subissent alors à leur tour le flip-flop. Les ions H^+ qui entrent dans la cellule le font très lentement. Ces derniers ioniseront les molécules d'acides gras présentement dans le milieu intracellulaire.

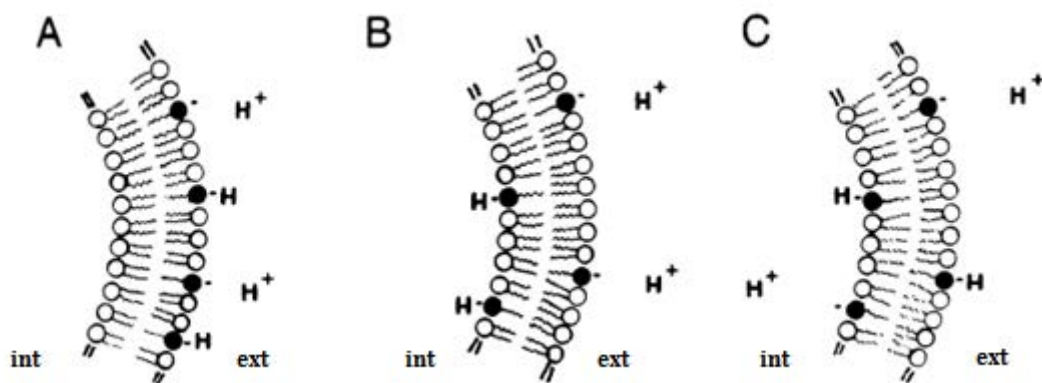


Figure 19 : Mécanisme de flip-flop [65]

- La dernière étape de la diffusion passive des acides gras à travers une membrane consiste en la désorption des acides gras de cette membrane. Il s'agit d'un mécanisme spontané. Du fait de la grande affinité des acides gras pour les phospholipides, le taux de désorption est nettement inférieur au taux d'association. La cinétique de la désorption est influencée par la longueur et les insaturations portées par les acides gras.

Ce mécanisme est dépendant de la lipophilie et de la taille de l'acide gras. En effet, les acides gras à chaîne courte ou moyenne (12 atomes de carbone ou moins) passent facilement la double couche grâce à une grande perméabilité. Par contre, les acides gras à longue chaîne (plus de 12 atomes de carbones) sont moins solubles[63][66].

2.5.2. Transport des acides gras par des protéines spécifiques

Le transport des acides gras par des protéines spécifiques est possible grâce à des protéines exprimées sur les membranes cellulaires ou dans le milieu intracellulaire (Figure 20). Il s'agit d'un transport linéaire qui est saturable et spécifique aux acides gras à longue chaîne. Ce sont les « fatty acid transport protein » (FATPs)[67]. Il en existe plusieurs classes :

- Les FATPs 1 à 6 sont placées sur la membrane plasmique en majorité. On en retrouve aussi en petites quantités dans le milieu intracellulaire. Ce sont des protéines bifonctionnelles : l'apport de l'acide gras dans la cellule est couplé avec une longue chaîne d'acylCoA synthétase. FATP-1 présente deux motifs : un site pour l'ATP qui sera impliqué dans l'action de l'acylCoA synthétase et un site pour l'acide gras. FATP-1 et 4 sont les FATPs prédominantes dans le cerveau.
- La fatty acid translocase (FAT/CD36) a une haute spécificité pour les acides gras longue chaîne. Le mécanisme exact de la FAT/CD36 reste encore inconnu. On pense cependant qu'elle n'est pas un véritable transporteur mais plutôt un médiateur dans le transport des acides gras. Elle servirait d'intermédiaire dans la dissociation des acides gras de l'albumine, suivi par le flip-flop à travers la double couche phospholipidique.
- L'intracellular fatty acid binding protein (FABP) est une protéine placée sur la membrane plasmique. Elle présente une grande affinité pour les acides gras, mais lie aussi d'autres molécules telles que le cholestérol, les monoacylglycérols ou la phosphatidylcholine. Elle est exprimée dans différents tissus : le foie, le cerveau, le tissu adipeux, le cœur ou encore les intestins. Son mécanisme d'action est encore inconnu. Il a été supposé que la FABP liait les acides gras et les transférait vers une FATP. A son tour, cette dernière permettrait le transfert des acides gras à travers la membrane plasmique puis à l'intérieur de la cellule. Il existe neuf types de FABP, qui ont des localisations et des affinités différentes selon les acides gras. On en retrouve trois types dans le cerveau : FABP6 dans le système nerveux périphérique, FABP5 dans les neurones, les cellules gliales et les cellules endothéliales du réseau vasculaire et FABP7 dans les neurones et les cellules gliales. Les FABP ont une plus grande affinité pour les acides gras insaturés que pour les acides gras saturés. FABP7 présente une haute affinité pour les acides gras poly-insaturés et le DHA. Les FABPs ont plusieurs fonctions : le captage des acides gras, leur transfert à la FATP, le métabolisme lipidique, la modulation du taux d'acides gras intracellulaires, la transduction des signaux et la transcription des gènes.
- La cavéoline-1 est retrouvée dans des invaginations de la membrane plasmique appelées cavéoles. Ces cavéoles sont formées par un radeau lipidique composé de sphingolipides et de cholestérol ainsi que d'une protéine (la cavéoline). Il existe trois types de cavéolines : cavéoline-1 et 2 que l'on retrouve dans tout le corps et cavéoline-3 qui est spécifique aux muscles. Leurs fonctions sont le transport du cholestérol, l'endocytose et la potocytose (endocytose par formation de cavéoles). Au niveau du cerveau, la caveolin-1 est liée au captage des acides gras à longue chaîne. Elle fournit une vésicule aux acides gras, ce qui permettra leur entrée dans la cellule.

Le transport dans le cerveau des acides gras est compliqué du fait de la barrière hémato-encéphalique. De plus, plus de 99% des acides gras circulants sont liés à l'albumine. Or, pour passer à travers la barrière hémato-encéphalique, ils doivent être dissociés de toute protéine plasmique. Le taux d'acides gras circulants disponible pour le cerveau est donc très limité[63][64].

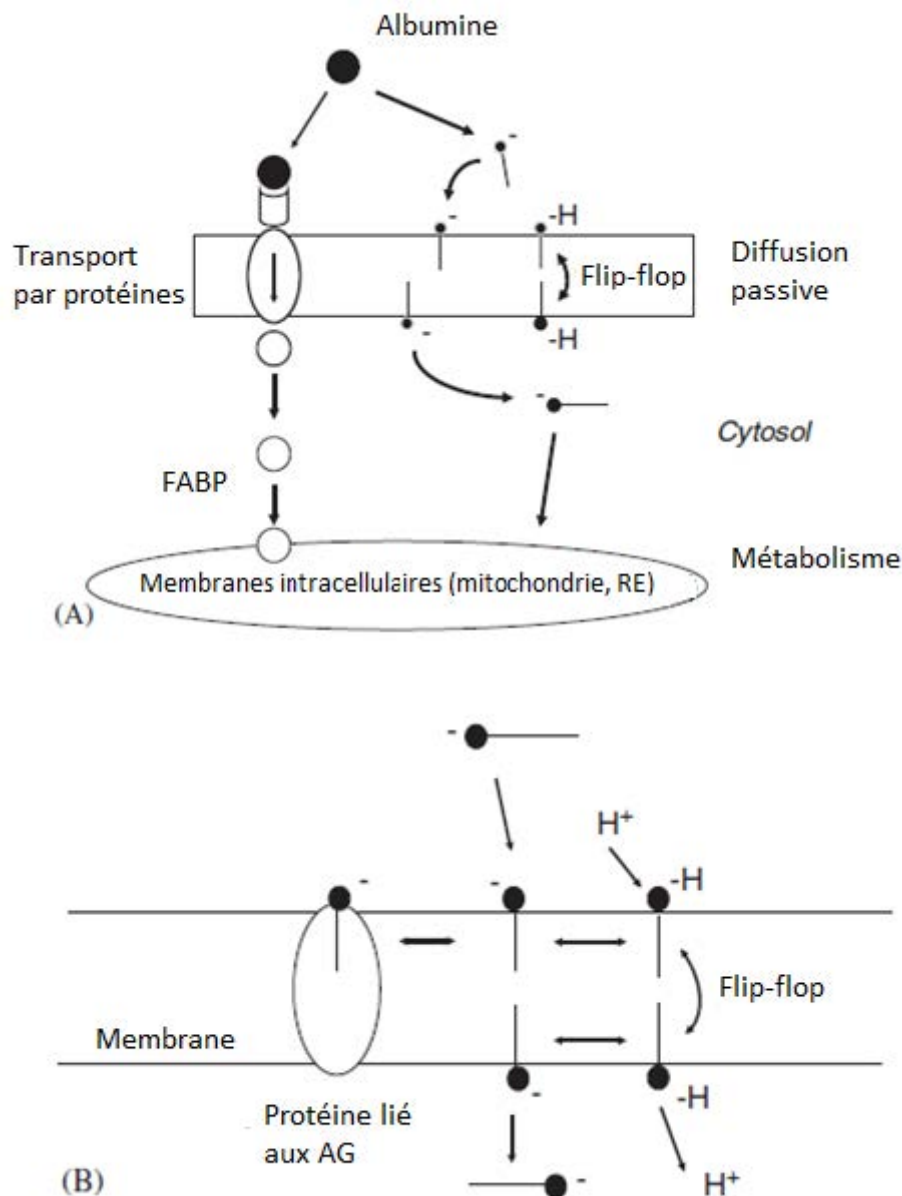


Figure 20 : Modèles de transport des acides gras dans les cellules [68]

3. Acides gras oméga-3, oméga-6 et santé

Il existe diverses sources d'oméga-3, leur teneur en oméga-3 variant de l'une à l'autre. Ce chapitre rassemble toutes les sources connues d'oméga-3 et fait le point sur la consommation en France. D'autre part, nous abordons les pathologies dans lesquelles les oméga-3 semblent impliqués.

3.1. Sources d'oméga-3

3.1.1. Sources marines d'oméga-3

Les lipides de source marine présentent une structure et une composition plus complexes que les autres huiles et graisses. Ils regroupent de nombreuses classes de lipides, telles que des

triglycérides ou des phospholipides. En ce qui concerne les acides gras, on y trouve de nombreuses longues chaînes carbonées, allant de 20, 22, à 24 carbones et qui présentent plusieurs doubles liaisons. Les huiles marines sont composées de plus de 50 acides gras différents, dont 15 à 30% d'EPA et de DHA. Le cholestérol est également présent dans les produits marins, celui-ci étant plus faible dans les poissons (moins de 100mg/100g) que dans les fruits de mer et crustacés (environ 150 à 200mg/100g)[69].

3.1.1.1. Les poissons

Les huiles de poissons sont actuellement les principales sources de DHA. Ce sont particulièrement les poissons dits gras qui sont les plus riches en oméga-3. Parmi ceux-ci, on retrouve le saumon, la sardine, l'anchois, le hareng, le maquereau, le capelan, la morue, ou le menhaden (Tableau 7)[70].

Tableau 7 : Composition en EPA et DHA (% des acides gras totaux) de plusieurs espèces de poissons [71]

Poisson	EPA	DHA
Anchois	9,0-18,2	8,7-13,0
Sardine	12,4-14,5	9,8-12,5
Maquereau	6,1-5,7	7,0-8,7
Hareng	7,4	6,7-8,7
Saumon	12,7-13,4	10,0-10,2
Flétan	12,2	25,4
Anguille	10,9	9,7
Menhaden	10,6	6,4-9,2
Capelan	9,9	7,9
Thon	4,6	18,3

Les poissons contiennent 1 à 1,5% de phospholipides et entre 10 et 15% des triglycérides. Selon les espèces, on retrouve jusqu'à 1/3 d'EPA et de DHA dans les phospholipides. Par exemple, le saumon d'Atlantique montre un ratio de liaison de l'EPA et du DHA aux phospholipides et aux triglycérides de l'ordre de 40:60[32]. Mais l'activité de la $\Delta 5$ -désaturase des poissons marins est très faible, ce qui nécessite un apport alimentaire d'EPA et de DHA, notamment par la consommation de micro-organismes ou de micro-algues[70]. Ainsi, les longues chaînes d'oméga-3 trouvent leur origine dans le phytoplancton, passant la chaîne alimentaire de celui-ci jusqu'aux poissons[69].

L'alimentation marine représente une part importante du régime méditerranéen. Les bénéfices de ces régimes méditerranéens sont certainement dus à ses hautes concentrations en $\omega 3$, notamment en EPA et DHA. En Grèce par exemple, les poissons les plus consommés sont la sardine, l'anchois et le picarel, représentant les meilleures sources en acides gras $\omega 3$ [72].

En plus des poissons eux-mêmes, les coproduits représentent une source non négligeable de phospholipides de valeur. Parmi ceux-ci, on peut citer les œufs (et ovaires) de poissons qui

sont une forme riche en phospholipides, notamment en $\omega 3$. Leur composition en eau, en protéines et en lipides varie selon les espèces, le stade de développement du poisson, l'environnement, la saison et l'alimentation. Les œufs de hareng, de saumon ou encore de colin comprennent 38 à 75% de leurs lipides sous forme de phospholipides. Les œufs de saumon présente la composition en lipide la plus riche de ces trois poissons, avec 56% de triglycérides dont plus de 30% des acides gras sont de l'EPA ou du DHA[32]. De même, les œufs de rouget ont une teneur en lipides de 270mg/g, dont 34 à 37% d'AGPI et 21% d'EPA et de DHA. De plus, par procédé enzymatique, il est possible d'extraire de l'huile des œufs. En tant que coproduits, les foies de poissons sont également utilisés. En effet, l'huile de foie de raie est très riche en AGPI et trouve des applications en aquaculture. Enfin, à partir des têtes de saumon et par procédé enzymatique, il est possible d'extraire l'huile de poisson, également riche en AGPI estérifiés sur des phospholipides. Cette dernière est utilisée dans les nutraceutiques[69].

3.1.1.2. Krill

Le krill, un zooplancton proche de la crevette, est l'animal le plus abondant sur la planète, mais il est aussi le moins exploité. L'huile de krill est extraite majoritairement du krill *Euphausia superba*, que l'on retrouve dans les eaux de l'Antarctique. Le krill a attiré l'attention du fait de ces trois propriétés principales. Il présente un haut taux d'oméga-3 lié aux phospholipides, notamment du DHA et de l'EPA. Les taux de phospholipides dans l'huile de krill s'élèvent à 40%. Aux côtés des phospholipides, on retrouve aussi de nombreux triglycérides. Enfin, l'EPA et le DHA, les AGPI majeurs, sont contenus dans la PC (Tableau 8)[32][69].

Tableau 8 : Composition en acides gras (en % d'acides gras totaux) de différentes espèces de krill [69]

<i>Acides gras</i>	<i>Euphausia superba</i>	<i>Euphausia tricantha</i>	<i>Euphausia frigida</i>
Acide palmitique	1,2	0,6	0,9
LA	0,6	1,8	2,2
EPA	31,6	6,7	10,9
DHA	28,3	15,8	18,1

3.1.1.3. Microalgues

Les microalgues fournissent l'oxygène et les nutriments de base aux autres organismes, tout en ayant une mobilité limitée. Leur abondance et leur composition biochimique dépendent de divers paramètres tels que l'intensité lumineuse, la température, la salinité, la nature des nutriments disponibles, les saisons ou encore la profondeur. Ce sont des sources majeures d'acides gras essentiels. La disponibilité des acides gras dans les microalgues varie selon les

espèces (Tableau 9). Ainsi, les Dinophycées présentent les plus hauts taux en DHA, plusieurs espèces en contenant entre 20 et 30%. Les Dinoflagellés et les Diatomées sont des producteurs primaires majeurs, vivant dans tous les océans et abondant surtout en zones côtières. Alors que les Diatomées produisent surtout de l'acide palmitoléique (C17:1n-7) et de l'EPA, les Dinoflagellés produisent du DHA et l'acide octadécatétraénoïque (C18:4n-3). Ainsi, le zooplancton représente une source alternative d'oméga-3. En outre, grâce à des photobioréacteurs et des paramètres contrôlés, leur production à grande échelle est rendue possible[70][69].

Tableau 9 : Production en EPA et en DHA (% des acides gras totaux) des microalgues [70]

Microalgues	Ordre	EPA	DHA
<i>Isochrysis</i>	Chrysophycée	-	15
<i>Cricosphaera</i>	Chrysophycée	28	-
<i>Nitzschia</i>	Bacilliarophycée	17	-
<i>Chroomonas</i>	Chrysophycée	12,9	7,1
<i>Amphidinium carterae</i>	Dinophycée	20	24
<i>Ceratium furca</i>	Dinophycée	7	21
<i>Cochlodinium spp</i>	Dinophycée	11	28
<i>Peridinium triquetum</i>	Dinophycée	19	2
<i>Symbiodinium microdriaticum</i>	Dinophycée	13,5	9,9
<i>Fragilidium sp</i>	Dinophycée	20,9	26,3
<i>Gymnodium kowalevskii</i>	Dinophycée	0,1	9,5
<i>Gymnodium sp</i>	Dinophycée	12,6	22,0
<i>Gymnodium sanguineum</i>	Dinophycée	14,1	24,2
<i>Procentrum spp</i>	Dinophycée	15-32	3-5
<i>Procentrum mexicanum</i>	Dinophycée	1,1	18,3
<i>Procentrum micans</i>	Dinophycée	1,5	22,0
<i>Scrippsiella sp</i>	Dinophycée	1,8	18,8

3.1.1.4. Bactéries marines

De nombreuses souches bactériennes proposent des perspectives inattendues comme source d'oméga-3, telles que *Pseudomonas sp*, *Vibrio*, *Moritella*, *Shewanella*, *Colwellia*. Elles présentent un rôle dans le recyclage des nutriments et la dégradation de la matière organique. On les retrouve dans l'eau et à la surface d'objets ou d'organismes. Selon Wada *et al.* (1991) les bactéries présentent deux voies de biosynthèse des AGPI, les voies aérobie et anaérobie. Ainsi, *Pseudomonas sp* produit de l'EPA et du DHA, alors que *Shewanella* produit de l'EPA mais pas DHA (Tableau 10). De même, certaines bactéries vivent en symbiose dans l'intestin des poissons, leur assurant l'apport en DHA[70].

Tableau 10 : Production d'acides gras par les bactéries (% des AG totaux) [70]

Acide gras	<i>Shewanella gelidimarina</i>	<i>Shewanella hanedai</i>	<i>Colwellia psychrerythraea</i>	<i>Vibrio sp</i>	<i>Vibrio marinus</i>
Acide palmitique	6,4	13,6	30,0	10,0	12,9
EPA	16,0	20,2	0,7	-	-
DHA	-	-	6,8	17,4	17,9

3.1.1.5. Variation dans la composition en acides gras

3.1.1.5.1. Variations saisonnières

Les saisons affectent, de façon importante, la composition en lipides des poissons gras, autant que celle des poissons dits blancs. Ainsi, le maquereau, entre le printemps et l'hiver, multiplie par 8 ses taux de lipides. Les taux de lipides de la sardine sont quant à eux minimums à la fin de l'hiver et maximums à la fin du printemps. Au contraire, pour les anchois et le picarel, les lipides sont maximums à la fin de l'hiver et minimums à la fin de l'été. Les saisons influencent bien la composition en lipides des poissons, mais cette influence est encore différente selon les différents types de poisson d'une même zone géographique. La composition en acides gras subit elle aussi l'influence des saisons. Ainsi la sardine montre plus de DHA que d'acide palmitique pendant 2 mois sur une période de 6 mois étudiés. L'acide palmitique est d'ailleurs l'acide gras le plus abondant chez l'anchois et le picarel, durant 4 et 5 mois respectivement. Alors que le picarel a la composition en acides gras la plus stable, l'anchois est quant à elle la plus variable avec les deux plus hautes valeurs d'oméga-3 en avril et en juin, ainsi que 4 des 5 plus basses valeurs (Tableaux 11 et 12). La comparaison de la composition en lipides et de la variation des acides gras fait ressortir deux corrélations. Il a ainsi été montré que pour l'anchois et la sardine, les pourcentages d'oméga-3 sont bas lors des mois de haute composition en lipides. Au contraire, la composition en acides gras saturés augmente durant cette même période[72].

Tableau 11 : Composition en lipides (en g/100g d'extrait sec) de la sardine, l'anchois et le picarel en fonction des mois [72]

	Février	Avril	Juin	Août	Octobre	Décembre	Moyenne
Sardine	3,88±0,2	11,86±0,6	11,47±0,5	5,88±0,2	8,46±0,5	6,92±0,2	8,08
Anchois	5,71±0,4	3,41±0,3	1,32±0,2	0,94±0,2	2,99±0,3	2,85±0,2	2,87
Picarel	4,42±0,4	4,52±0,3	2,95±0,2	0,93±0,2	1,85±0,3	3,06±0,3	2,96

Tableau 12 : Composition en acides gras (en g/100g d'extrait sec) de la sardine, de l'anchois et du picarel, en fonction des mois [72]

		Février	Avril	Juin	Août	Octobre	Décembre	Moyenne
SARDINE	Acide palmitique	24,76±1,55	22,5±1,67	22,47±1,82	20,56±1,48	25,69±2,20	23,32±1,78	23,22
	EPA	11,92±1,18	10,33±0,94	10,32±0,86	11,20±1,53	11,23±1,19	8,99±0,79	10,67
	DHA	25,32±2,29	28,07±1,72	17,67±1,58	18,36±2,33	21,2±2,38	24,36±3,21	20,83
	LA	1,24±0,17	1,54±0,25	1,19±0,17	2,22±0,31	1,16±0,18	1,78±0,24	1,52
	AA	0,84±0,17	3,03±0,24	0,68±0,14	0,60±0,09	0,80±0,11	1,26±0,18	1,20
	ω3	40,86	33,01	30,49	33,50	35,82	38,4	35,35
	ω6	2,08	4,57	1,87	2,82	1,96	3,04	2,72
	AGMI	13,58	18,16	20,67	20,87	19,39	15,49	18,03
	AGS	36,25	33,55	35,17	32,01	36,02	34,54	34,59
ANCHOIS	Acide palmitique	31,18±2,39	17,86±2,14	19,85±1,85	28,22±1,48	35,63±3,22	29,68±2,78	27,07
	EPA	11,86±2,19	12,4±1,22	6,76±0,78	3,64±0,67	2,46±0,51	9,36±1,19	7,75
	DHA	12,23±1,22	26,41±2,24	32,46±2,79	14,32±1,82	23,75±2,21	17,33±2,50	21,08
	LA	1,08±0,41	1,24±0,32	2,25±0,35	1,71±0,24	2,23±0,48	2,60±0,47	1,85
	AA	0,51±0,12	0,60±0,08	1,05±0,17	0,67±0,05	0,35±0,02	0,77±0,06	0,66
	ω3	25,93	41,78	42,66	20,77	28,75	29,32	31,98
	ω6	1,59	1,84	3,30	2,38	2,58	3,37	2,34
	AGMI	18,19	19,16	11,90	22,97	15,92	16,45	17,63
	AGS	46,57	29,13	31,48	46,21	44,93	44,06	39,66
PICAREL	Acide palmitique	22,36±2,26	20,39±1,73	21,97±2,13	22,76±1,82	23,15±1,93	25,31±3,03	22,66
	EPA	9,63±1,21	8,38±1,18	8,77±1,22	7,57±0,87	9,57±1,18	11,63±1,13	9,26
	DHA	14,23±1,17	21,89±1,62	19,07±2,31	18,95±2,57	19,02±2,40	17,45±2,02	18,44
	LA	1,41±0,022	0,78±0,29	1,34±0,11	1,56±0,17	0,83±0,16	1,74±0,17	1,28
	AA	0,88±0,14	0,62±0,09	0,93±0,07	0,75±0,06	0,95±0,08	1,21±0,08	0,89
	ω3	27,38	35,95	31,63	30,39	32,90	32,51	31,65
	ω6	2,29	1,40	2,27	2,31	1,78	2,95	2,17
	AGMI	25,08	27,86	25,17	22,12	28,29	25,30	25,70
	AGS	32,23	30,45	32,81	33,48	31,53	34,78	32,10

3.1.1.5.2. Aquaculture et pêche

Du fait d'un taux de pêche stagnant et d'une population sans cesse croissante, on attend de l'aquaculture qu'elle comble le vide. Les stocks mondiaux de poissons étant limités, les consommateurs se voient proposer de plus en plus de poissons d'élevage. Depuis 1970, l'aquaculture représente le secteur qui croît le plus rapidement dans la production animale. Mais quelques études montrent que la composition en nutriments des poissons d'élevage

diffère de celle des poissons sauvages[71]. Une étude de 2010 a comparé la composition du bar sauvage et du bar de culture. Elle a montré que les bars sauvages avaient des taux supérieurs d'AGS et d'AGPI, alors que ceux provenant de l'aquaculture avaient de hauts taux d'AGMI. Mais les poissons de culture ont l'avantage d'être élevés et récoltés dans des conditions contrôlées. Leur contenu en nutriment est ainsi plus uniforme que celui des poissons sauvages. De plus, leur concentration en lipide est supérieure à celle des poissons sauvages, les poissons provenant de la culture accumulant plus de lipides intracellulaires, principalement sous forme de lipides neutres. La comparaison des compositions en lipides des bars sauvages et d'aquaculture montre que l'EPA et le DHA se trouvent en plus grandes quantités dans les bars sauvages. Les $\omega 6$, en particulier le LA, sont plus concentrés dans les bars de culture, certainement du fait de leur présence en grande quantité dans les aliments donnés aux poissons de culture. Au contraire, l'AA est supérieur chez les bars sauvages, celui-ci étant présent en faibles quantités dans les aliments d'aquaculture. Enfin, le ratio $\omega 3/\omega 6$ est meilleur chez les bars sauvages (3,27 contre 1,09-1,43 chez les bars de culture). Un choix plus approprié dans la composition lipidique de la nourriture de culture permettrait sans doute à la composition en acides gras des poissons d'être ajustée[73]. De façon globale, la majeure partie des études rapporte une composition supérieure en AGPI totaux, ainsi qu'en $\omega 3$ chez les poissons sauvages. La tendance paraît mixte en ce qui concerne les $\omega 6$. Le ratio $\omega 3/\omega 6$ varie quant à lui de 0,6 à 11,5. Le bar, tout comme la truite, le saumon, le flétan, le turbo et la perche, présentent un ratio $\omega 3/\omega 6$ supérieur lorsqu'ils proviennent de la pêche. Mais ce ratio ne tient pas compte des acides gras présents. Le ratio DHA/EPA est plus représentatif. Variant de 0,7 à 7,3, il est le plus haut chez la majorité des poissons sauvages. Seuls quelques poissons de culture présente un ratio DHA/EPA supérieur, certainement du fait de leur alimentation (Tableau 13).

La différence de composition en acides gras entre poissons sauvages et poissons de culture peut être expliquée par l'alimentation de ces poissons. La majeure partie des poissons marins sont carnivores. Ils se nourrissent de petits poissons et de crustacés, très riches en AGPI et $\omega 3$ et dans lesquels la proportion d'oméga-6 est faible. Au contraire, l'alimentation des poissons de culture est souvent composée de céréales et d'huiles végétales, contenant moins d'oméga-3 et plus d'oméga-6. L'utilisation d'une alimentation à base de poissons, mettrait à disposition plus d'oméga-3 et moins d'oméga-6, ce qui permettrait le dépôt des $\omega 3$ dans le muscle des poissons[71].

L'aquaculture pourrait donc devenir une source durable d'oméga-3. En effet, grâce à un meilleur contrôle lors de la production et l'utilisation d'un processus pour optimiser la teneur en oméga-3, la culture pourrait résoudre les problèmes de variations de la composition. D'autre part, elle permet aussi de contrôler les contaminants environnementaux.

Tableau 13 : Composition en acides gras (% des acides gras totaux) de différentes espèces de poissons sauvages (S) et de culture (C) [71]

Espèce	C/S	Lipides totaux	AGPI	$\omega 3$	$\omega 6$	Ratio $\omega 3/\omega 6$	DHA	EPA	Ratio DHA/EPA
Pagre (<i>Pagrus pagrus</i>)	C	3,0	36,9	29,8	7,1	4,2	17,8	7,5	2,4
	S	0,7	51,2	36,7	14,5	2,5	25,7	7,1	3,6
Dorade (<i>Sparus Aurata</i>)	C	0,8	32,1	24,4	7,7	3,1	18,0	5,1	3,5
	S	0,5	41,3	32,6	13,0	2,5	28,3	4,3	6,5
Sar (<i>Diplodus Sargus</i>)	C	5,8	42,3	36,3	6,0	6,1	25,2	6,0	4,2
	S	4,0	47,2	36,3	10,9	3,3	28,4	3,9	7,3
Dorade grise (<i>Spondyltosome canthrus</i>)	C	9,2	26,8	23,4	35,5	6,7	11,8	7,3	1,6
	S	3,5	44,9	36,6	8,4	4,4	28,8	6,2	4,6
Spare sobaity (<i>Sparidentex hasta</i>)	C	3,5	27,4	17,2	10,1	1,7	1,9	4,9	2,2
	S	4,6	16,6	12,5	4,1	3,0	6,5	5,3	1,2
Dorade jaune (<i>Acanthopagrus hasta</i>)	C	4,4	29,1	18,4	10,6	1,7	12,6	5,3	2,4
	S	4,1	19,6	15,6	4,1	3,8	10,3	4,6	2,2
Loup de mer (<i>D. labrax</i>)	C	4,6	30,3	17,8	12,5	1,4	7,4	9,3	0,8
	S	1,0	39,1	29,9	9,2	3,3	16,6	12,2	1,4
Aileron argenté (<i>Pampus argenteus</i>)	C	2,5	27,5	21,1	6,3	3,4	16,3	4,9	3,3
	S	1,1	34,5	26,7	7,8	3,4	17,8	8,9	2,0
Truite (<i>Salmo gaidneri et S. trutta fario</i>)	C	6,0	29,0	20,0	9,0	2,2	13,0	4,0	3,2
	S	5,0	35,0	30,0	5,0	6,0	15,0	7,0	2,1
Truite arc-en-ciel (<i>Onchorhynchus mykiss</i>)	C	1,3	28,4	19,4	9,0	2,2	14,9	3,0	5,0
	S	1,2	40,5	24,8	15,7	1,6	11,6	7,4	1,6
Saumon (<i>Salmo salar</i>)	C	16,0	20,0	17,0	3,0	5,7	7,0	5,0	1,4
	S	10,0	22,0	20,0	2,0	10,0	10,0	5,0	2,0
Flétan (<i>Hippoglossus hippoglossus</i>)	C	-	30,3	21,2	9,1	2,3	11,1	5,7	2,0
	S	-	43,9	40,4	3,5	11,5	25,4	12,2	2,2
Turbo (<i>Scaophthalmus maximus</i>)	C	1,1	47,3	38,5	8,8	4,4	24,5	8,2	3,0
	S	0,6	49,3	44,3	5,0	8,9	28,3	9,3	3,0
Perche macquarie (<i>Macquaria australasica</i>)	C	9,2	32,5	18,2	14,3	1,3	1,0	3,5	3,1
	S	8,2	33,3	16,8	16,5	1,01	8,2	4,2	2,0
Perche (<i>Perca fluviatilis</i>)	C	-	35,0	27,1	6,01	4,5	16,8	7,2	2,3
	S	-	43,0	29,2	3,1	2,2	16,7	7,3	2,3
Mérrou (<i>Epinephelus coioides</i>)	C	3,8	25,6	9,2	16,4	0,6	4,7	3,4	1,4
	S	4,4	21,6	11,3	10,3	1,1	7,6	2,4	3,2
Tambour rouge (<i>sciaenops ocellatus</i>)	C	2,1	35,6	14,0	21,6	0,6	6,9	4,4	1,6
	S	0,56	37,3	29,5	7,8	3,8	21,1	3,6	5,9

3.1.1.6. Données de consommation

3.1.1.6.1. Production mondiale

Le rapport FAO 2014 fait la synthèse de la production de poisson au niveau mondial. Pour cela, les taux de capture et la production par aquaculture sont étudiés. Les taux de capture regroupent les captures marines et continentales. En 2012, les captures marines ont représenté 79,7 tonnes de poissons, approximativement la même valeur qu'en 2003. Les captures continentales ont quand elles augmenté entre 2003 et 2012, passant de 8,6 tonnes à 11,6 tonnes. Au total, les captures totales ont été de 91,3 tonnes en 2012, contre 88,3 tonnes en 2003, soit une augmentation de 3,4% (Tableau 14).

Tableau 14 : Pêches de capture entre 2003 et 2012, et principaux pays producteurs [74]

		2003	2011	2012
Pêche de capture marine (millions de tonnes)	Total	79,7	82,6	79,7
	Chine	12,2	13,5	13,9
	Indonésie	4,3	5,3	5,4
	USA	4,9	5,1	5,1
Pêche de capture continentale (millions de tonnes)	Total	8,6	11,1	11,6
	Chine	2,1	2,2	2,3
	Inde	0,75	1,1	1,5
	Myanmar	0,29	1,2	1,2

L'aquaculture a montré une plus grosse croissance entre 2005 et 2012, les productions augmentant de 50,3%. En effet, la production de poissons de culture est passée de 44,3 tonnes en 2005, à 66,6 tonnes en 2012 (Tableau 15)[74].

Tableau 15 : Production d'aquaculture entre 2005 et 2012, et principaux pays producteurs [74]

		2005	2010	2012
Aquaculture (millions de tonnes)	Total	44,3	59,0	66,6
	Chine	28,1	36,7	41,1
	Asie du sud et de l'est	10,9	15,4	17,5
	Amérique latine	1,5	1,9	2,6

3.1.1.6.2. Consommation de poisson en France

La France compte 65,63 millions d'habitants en 2013. La consommation de produits aquatiques pour l'année 2013 se monte à 34,4 kg par habitant et par an, dont 24,6kg de poissons et 9,9kg de coquillages, crustacés et céphalopodes (Tableau 16). On remarque depuis plusieurs années, une augmentation de la consommation des produits d'origine marine, et notamment une évolution du taux de poissons consommés. Ainsi, depuis 1998, la consommation de produits aquatiques a évolué de 19,9%, la consommation de poissons augmentant de 28,8%.

Les personnes consommant le plus de poisson sont les couples, séniors ou d'âge moyen, ayant 50 ans ou plus. Peut-être peut-on y voir une prise de conscience de la population vieillissante quant aux bénéfices du poisson et notamment des $\omega 3$ (Figure 21)[75].

Tableau 16 : Evolution de la consommation de produits aquatiques en France (en kg/hab/an) [75]

Année	Population (millions d'hab.)	Tous produits aquatiques	Poissons	Coquillages et crustacés
1998	59,899	28,7	19,1	9,7
2000	60,508	31,0	21,1	9,8
2005	62,731	35,4	24,0	11,3
2010	64,613	35,6	24,0	11,6
2013	65,543	34,4	24,6	9,9

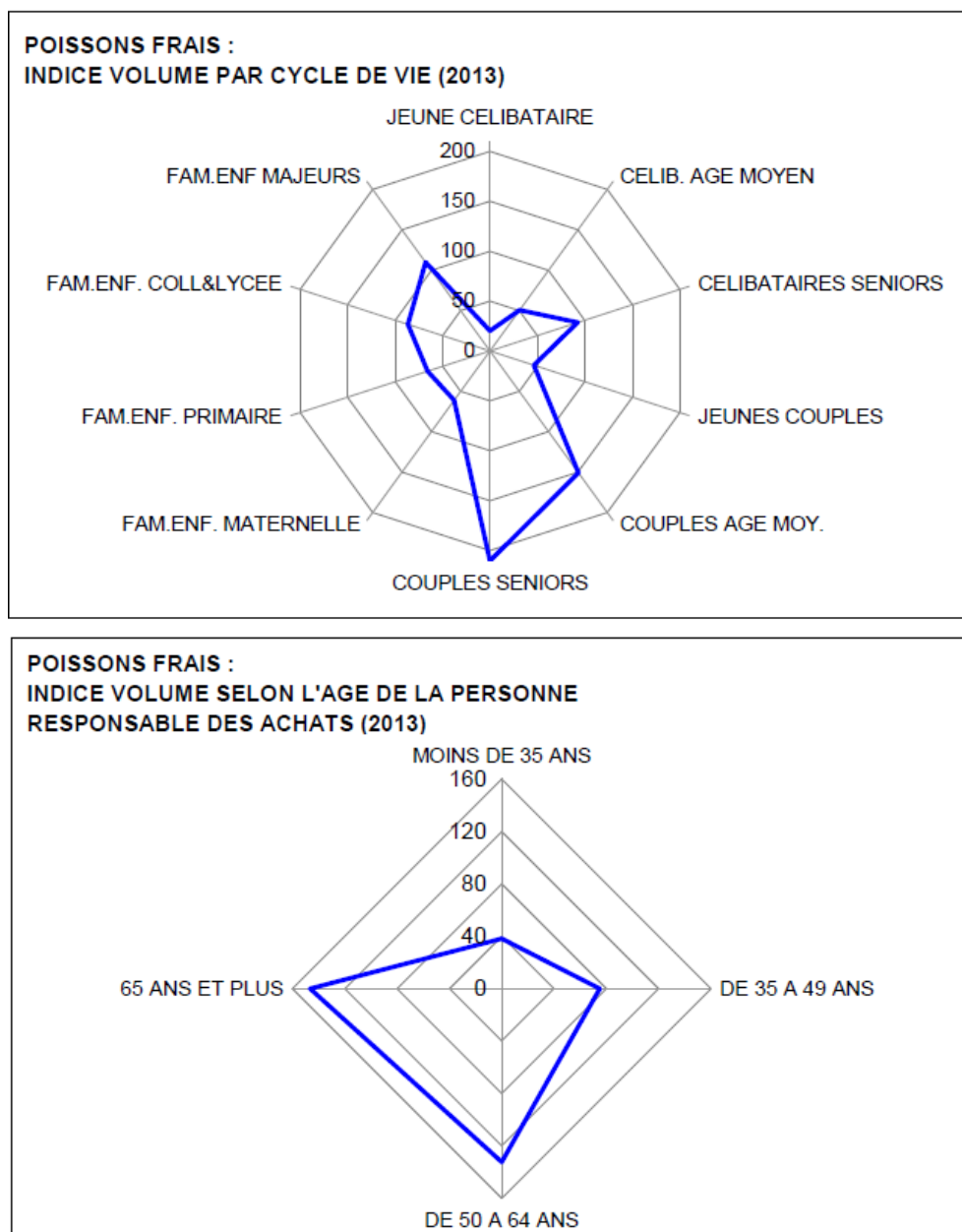


Figure 21 : Consommation de poisson en France en fonction de l'âge et du statut [75]

3.1.2. Les huiles végétales

Les huiles végétales sont classées en fonction de l'acide gras majoritaire les composant. Ainsi, il existe trois types d'huiles : les huiles oléiques, les huiles linoléiques et les huiles α -linoléniques. Les huiles oléiques, composées de 55 à 85% d'AGMI, comprennent notamment l'huile d'olive et de tournesol oléique. L'huile de tournesol, contenant 55 à 75% d'AGPI- ω 6 est une huile linoléique. Enfin, l'huile de colza, composée de 7 à 13% d'AGPI- ω 3 est une huile α -linoléniques. Toutes ces huiles contiennent peu d'AGS (de 8 à 15%), les huiles d'arachide et de palme étant des exceptions[76].

Les huiles végétales ne représentent que 9% de l'apport en ALA dans la population, pourcentage trop faible par rapport à leur potentiel. Les huiles α -linoléniques, telles que les

huiles de colza, de noix ou de soja, sont les plus accessibles aux consommateurs. L'huile de noix présente la teneur en ALA la plus haute, entre 9 et 15% des acides gras totaux. Mais, considérant les autres acides gras composant ces huiles, l'huile de colza apparaît comme la plus intéressante. En effet, elle présente le taux le plus faible de LA (18-22% contre 50-65% pour les autres), un rapport LA/ALA le plus bas (de 2 à 3 contre 4-7 pour la noix et 10-15 pour le soja), ainsi qu'une plus grande concentration en acide oléique (55-62%). La position de l'ALA sur les triglycérides a aussi une grande importance. Ainsi, 58% de l'ALA est en position *sn-2* dans l'huile de colza, contre 32% pour la noix et 31% pour le soja (Tableau 17)[77].

Tableau 17: Composition en acides gras de quelques huiles (% des acides gras totaux) [76]

Huiles	Acide palmitique	Acide oléique	LA	ALA	AGS	AGMI	AGPI
Arachides toutes origine	8-13	35-66	14-42	<0,3	12-27	35-68	14-42
Colza	4-5	55-62	18-22	8-10	6-8	57-65	26-32
Noisette	5-9	66-83	8-25	<0,6	6-13	66-83	9-26
Noix	6-8	14-21	54-65	9-15	7-11	14-21	63-80
Olive	7,5-20,0	55-83	3,5-21,0	<0,9	9-26	56-87	4-22
Palme	39,3-47,5	36-44	9-12	<0,5	45-55	38-45	9-12
Pépins de raisin	7-10	14-22	65-73	<0,5	11-17	15-23	65-73
Soja	8-13	17-26	50-62	4-10	11-21	17-27	54-72
Tournesol	5-8	15-25	62-70	<0,2	10-16	15-26	62-70
Tournesol oléique	3,0-4,8	75-85	7-17	<0,3	6-10	75-83	10-21
Amande	6-8	64-82	8-28	<0,2	7-10	65-83	8-28
Germe de blé	13-20	13-21	55-60	4-10	15-22	13-21	60-70
Germe de maïs	8-13	24-32	55-62	<2	10-18	25-33	57-64
Lin	4-6	10-22	12-18	56-71	6-9	11-23	70-80
Onagre	5-9	8-12	70-79	<0,1	6-11	8-12	78-86
Sésame	<0,1	36-42	39-47	<0,6	13-19	36-43	40-48

3.1.3. Les autres aliments sources d'oméga-3

L'étude Aquitaine a permis de quantifier la consommation actuelle d'ALA[78]. Les lipides d'origine animale représentent 73% des apports en ALA, comprenant la viande et les produits laitiers. La teneur en $\omega 3$ des tissus animaux et de leurs produits dérivés peut être augmentée, notamment par l'introduction de sources d'ALA (colza, lin) ou de DHA (huiles de poisson) dans l'alimentation des animaux. Du point de vue de la teneur en ALA des lipides d'origine

animale, les résultats sont meilleurs chez les monogastriques (porc, volaille) par rapport aux polygastriques (vache, mouton, chèvre). En outre, les animaux ruminants présentent une teneur plus riche en AGS que les monogastriques[77]. La viande, les produits céréaliers et les légumes contiennent beaucoup d'AGPI sous forme d'ALA, mais peu ou pas de DHA et d'EPA. La viande fait exception avec une teneur moyenne en DHA et EPA. Le poisson reste l'aliment contenant les plus hauts taux de DHA et d'EPA, mais très peu d'ALA (Tableau 18).

Tableau 18 : Composition en lipides (%) des différentes classes d'aliments [79]

Aliments	ALA	EPA	DHA	ω 3	Lipides totaux	AGS	AGMI	AGPI
Viande, volaille, produits et plats	15,26	20,58	11,77	15,86	23,10	21,26	27,88	15,20
Produits et plats à base de céréales	23,8	0,15	4,35	20,85	18,27	19,11	19,09	15,23
Produits laitiers	11,40	0	0	9,82	18,04	27,48	10,01	4,03
Produits végétaux	9,81	2,22	0	8,54	8,94	6,96	9,80	11,23
Huiles et graisses	16,31	0	0	14,05	8,84	9,13	11,22	20,87
Céréales	12,86	0,05	0,33	11,10	6,73	3,33	4,96	13,70
Sauces et condiments	3,54	0	0,37	3,08	2,73	1,71	3,14	4,66
Graines et noix	0,43	0	0	0,37	2,57	1,04	3,42	4,73
Poissons et produits marins	3,54	75,87	73,12	12,86	2,55	1,80	2,60	4,44
Confiseries	0,53	0	0	0,46	2,31	3,20	1,92	0,75
Œufs	0,55	1,12	10,02	1,30	2,20	1,64	2,57	1,73
Soupe	0,30	0	0,01	0,26	1,22	1,10	1,21	1,14
En-cas	0,10	0	0	0,09	1,13	1,25	1,37	1,15
Boissons non alcoolisées	0,18	0	0	0,15	0,48	0,43	0,21	0,05
Fruits	0,16	0	0	0,14	0,37	0,11	0,17	0,19
Légumes	1,01	0	0,03	0,87	0,27	0,12	0,20	0,73
Produits sucrés	0,08	0	0	0,07	0,09	0,16	0,11	0,07
Boissons alcoolisées	0,04	0	0	0,03	0,05	0,07	0,04	0,01

3.1.4. Les compléments alimentaires

La réglementation française définit les compléments alimentaires comme des « produits destinés à être ingérés en complément d'une alimentation habituelle de façon à corriger les déficiences réelles ou anticipées dans les apports journaliers » (décret relatif aux compléments alimentaires, n°2006-352, du 20 mars 2006). Face à une définition quelque peu floue, les compléments alimentaires ont été définis au niveau européen comme des « denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou

physiologique seuls ou combinés, commercialisés sous forme de doses, à savoir les formes de présentation telles que les gélules, les pastilles, les comprimés, les pilules et autres formes similaires, ainsi que les sachets de poudre, les ampoules de liquide, les flacons munis d'un compte-gouttes et les autres formes analogues de préparations liquides ou en poudre destinées à être prises en unités mesurées de faible quantité » (directive européenne 2002/46/CE du 10 juin 2002).

En France, en 2007, le marché des compléments alimentaires a représenté 1,08 milliard d'euros, soit deux fois plus qu'en 2002. Ainsi, 37% des français révèlent consommer des compléments alimentaires divers, certainement dû à la prise de conscience de l'influence de l'équilibre alimentaire sur la santé[80].

La consommation d'oméga-3 sous forme de compléments alimentaires représente 35% des consommateurs. Ce sont majoritairement les plus de 50 ans qui les consomment, recherchant ainsi à prévenir les effets du vieillissement[80].

Il existe de nombreux compléments alimentaires à base d'oméga-3 sur le marché. Le tableau 19 dresse une liste non exhaustive des compléments alimentaires existant au sein de l'officine.

Tableau 19 : Liste non exhaustive de compléments alimentaires, composition et posologie

Nom/Laboratoire	Origine	DHA, EPA	Autres composants	Posologie
Arkocéan capital cérébral® (Arkopharma)	Huile issue de calamar	80% de DHA, 20% d'EPA, soit 500mg/j EPA+DHA	Vitamine D3	2 caps/j
Arkogélules oméga 3® (Arkopharma)	Oméga-3 d'origine marine	EPA+DHA : 250mg/j	-	4 caps/j
Arkogélules huile de krill® (Arkopharma)	Huile de krill (350mg), huile de poissons (350mg)	260mg d'oméga-3 dont 140mg d'EPA et 86mg de DHA	Manganèse	1 gle/j
Complex oméga-3® (B. concept nutri)	-	EPA+DHA+ALA : 500mg/j	Vitamines C, E, B6, B9	3 caps/j
Omégakrill® (Biocyte)	Huile de krill	Phospholipides (200mg), 150mg d'oméga-3 dont 75mg d'EPA et 45mg de DHA	Oméga-9, oméga-6, choline, vitamines A et E	1 caps/j

Kretoa® (Naturactive)	Huile de poissons	250mg/j EPA+DHA	Vitamines C et E, extraits d'olive, de raisin, de pépins de raisin, d'orange, de tomate, de romarin	2 gles/j
Ysoméga® (Naturactive)	-	Triglycérides (1000mg) avec au minimum 60% d'oméga-3 sous forme d'EPA et de DHA	-	3 caps/j
Ergy 3® (Nutergia)	Huile d'anchois et de sardines sauvages (2000mg)	90mg d'EPA et 60mg de DHA	Vitamine E	2 à 4 caps/j
Omegabiane DHA® (Prileje)	Huile de poissons concentrée (625mg)	356mg d'oméga-3 dont 69mg d'EPA et 250mg de DHA	Extrait de feuilles de romarin	1 à 3 caps/j
OM3®		450mg d'oméga-3 dont 350mg d'EPA et 50mg de DHA	-	3 caps/j
OM3® (Isodisnatura)	CerebrOM3® Huile de poissons sauvages	250mg d'oméga-3 dont 208,5mg d'EPA et 41,7mg de DHA	Ginkgo Biloba, Curcuma Longa	2 caps/j
	CardiOM3®	300mg d'oméga-3 dont 150mg d'EPA et 100mg de DHA	Vitamine E	3 caps/j
	OM3 9mois®	275mg d'oméga-3 dont 150mg d'EPA et 107,5mg de DHA	-	2 à 3 caps/j
Oméga 3 Chauvin® (Bausch et Lomb)	Huile de poissons sauvages	502mg d'oméga-3 dont 333mg d'EPA et 63mg de DHA	-	3 caps/j
Mix alpha 3® (Synergia)	Huile végétale (1,42g) et huile de poissons (570mg)	1g d'ALA, EPA+DHA : 400mg	Vitamine E	1 à 4 caps/j

Inovance oméga 3-EPA® (Ysonut)	Huile de poissons (1121mg) et huile de crevettes polaires (50mg)	600mg d'EPPA	Vitamine E	2 caps/j
Omacor® (Pierre Fabre)	-	1g d'esters d'oméga-3 à 90% dont 46% d'EPA et 38% de DHA, soit 840mg d'EPA+DHA	-	1 à 2 caps/j (max 4 caps/j)
Vectoméga® (Le Stum)	Complexe phospholipo- peptidique issu de saumon (1200mg)	112mg de phospholipides dont 20mg d'EPA, 40mg de DHA et 6mg de DPA pour 4 gélules	960mg d'hydrolysat peptidique et d'acides aminés pour 4 gélules	2 à 4 gles/j

3.2. Apports recommandés

Il a été établi par l'ANSES, des apports conseillés pour chaque type d'acide gras. Ces apports sont récapitulés dans le tableau 20[16].

Tableau 20 : Apports conseillés en acides gras chez l'adulte [81]

	AG totaux	LA	ALA	DHA	EPA
Adulte (% AET)	35-40%	4%	1%	250mg	250mg
Femme enceinte ou allaitante(% AET)	35-40%	4%	1%	250mg	250mg
Nourrisson (< 3 ans) (% AET)	-	2,7%	0,45%	70mg	-
Enfants et adolescents (% AET)	35-40%	4%	1%	125-250mg	125-250mg

En ce qui concerne les oméga-3 en France, l'ANSES ainsi que le Programme National Nutrition Santé recommandent un apport de 0,8% de l'AET soit environ 2g/j. Parmi ces 2g, au moins un quart doit être composé de DHA et EPA (soit 500mg).

La consommation en France des omégas 3 et 6 a été étudiée par le biais de nombreuses études. On peut notamment citer l'étude INCA [82]qui rapporte que :

- Les apports moyens en acide α -linoléique sont très faibles. Ils se situeraient en moyenne entre 0,1 et 0,2 g/j, autant chez les hommes que chez les femmes. Cet apport

tendrait à augmenter avec l'âge. On note aussi une forte variabilité interindividuelle, avec des valeurs allant de 0 à 1,5 g/j.

- Les apports moyens en acide linoléique sont quant à eux plus élevés, entre 1 et 2 g/j. Comme pour l'ALA, ils tendraient à augmenter avec l'âge. La variabilité est elle aussi forte : on relève des valeurs maximales à 25 g/j[83][84].

De même, l'étude SU.VI.MAX révèle que :

- Les besoins en LA sont largement couverts
- La majorité de la population n'atteint pas les ANC fixés pour l'ALA[83].

D'autre part, chaque pays a édité des apports recommandés, ceux-ci variant d'un pays à l'autre en fonction de divers facteurs tels que le climat ou les habitudes alimentaires et culturelles (Tableaux 21, 22 et 23)[85][86][87].

Tableau 21 : Apports nutritionnels de référence aux Etats-Unis et au Canada (Santé Canada, 2005)

	Lipides totaux		Acide linoléique (n-6)	Acide α -linoléique (n-3)
Hommes	g/L		15	1.5
adultes	% AET	20-35	5-10	0,6-1,2
Femmes	g/L		11,2	1,1
adultes	% AET	20-35	5-10	0,6-1,2

Tableau 22 : Apports nutritionnels conseillés de différents pays européens (EFSA, 2010)

Pays	Lipides totaux (% AET)	AGS (% AET)	AGT (% AET)	AGMI (% AET)	AGPI (% AET)
UK	33%	<10%	<2%	12%	6% LA : 1% ALA : 0,2%
Allemagne Autriche Suisse	30%	<10%	<1%		7-10% LA : 2,5% ALA : 0,5%
Pays-Bas	20-40%	<10%	Aussi bas que possible		<12% LA : 2% ALA : 1% EPA+DHA : 450mg/j
Pays nordiques	25-35%	<10% (incluant les AGT)		10-15%	5-10% ALA : 1%

Tableau 23 : apports nutritionnels conseillés au niveau européen (EFSA, 2010)

	<i>Lipides totaux</i> (% AET)	<i>AGS</i> (% AET)	<i>LA</i> (% AET)	<i>ALA</i> (% AET)	<i>EPA+DHA</i> (mg/j)	<i>AGT</i>
Adultes	20-35%	Aussi bas que possible	4%	0,5%	250	Aussi bas que possible

3.3. Rapport oméga 6/oméga 3

L'évolution de notre alimentation durant les derniers siècles a obligatoirement entraîné une modification du ratio $\omega 6/\omega 3$ (Tableau 24). En effet, les $\omega 3$ ont longtemps été très présents dans l'alimentation : dans les viandes, les végétaux, les œufs, les poissons, les noix et les baies. De nos jours, l'agriculture industrielle et moderne a induit une augmentation des $\omega 6$ et une diminution des $\omega 3$ dans ces aliments[88]. Ainsi, nous consommons aujourd'hui plus d'acides gras saturés, d'acides gras *trans*, d'oméga-6 et moins d'oméga-3[89].

Tableau 24 : Ratio $\omega 6/\omega 3$ dans différentes populations [66]

Population	$\omega 6/\omega 3$	Référence
Paléolithique	0,79	<i>Eaton et al.</i> (1998)
Grèce avant 1960	1,00-2,00	<i>Simopoulos</i> (1998)
Japon	4,00	<i>Sugano et al.</i> (2000)
Inde rurale	5-6,1	<i>Pella et al.</i> (2003)
Grande-Bretagne et Europe du Nord	15,00	<i>Sanders</i> (2000)
USA	16,74	<i>Eaton et al.</i> (1998)
Inde urbaine	38-50	<i>Pella et al.</i> (2003)

La conversion des oméga-3 et des oméga-6 utilise les mêmes enzymes, notamment celles qui assurent leur allongement (élongase) et leur désaturation (désaturase). Le LA et l'ALA rivalisent ainsi l'une avec l'autre pour ces enzymes. Même si les $\Delta 5$ et $\Delta 6$ désaturases préfèrent les $\omega 3$ aux $\omega 6$, une grande consommation d'acide linoléique (LA) interfère avec la désaturation et l'élongation de l'acide α -linoléique (ALA)[88]. Ainsi, un excès d'oméga-6 empêche l'organisme d'utiliser les ressources en oméga-3. En effet, la conversion du LA en acide arachidonique (AA) et celle de l'ALA en acide eicosapentaénoïque (EPA) est déterminée par le rapport LA/ALA. Si celui-ci est inférieur à 5, les tissus s'enrichissent en acide arachidonique. Or, la présence d'acide arachidonique dans les tissus conduit à la formation de dérivés eicosanoïdes, ceux-ci à leur tour transformés en prostaglandines et leucotriènes, molécules pro-inflammatoires et pro-agrégantes plaquettaires. De plus, l'acide arachidonique stimule la transformation des adipocytes, induisant l'obésité. Si, au contraire, il est supérieur à 5, l'acide arachidonique est remplacé par l'EPA et parfois par le DHA.

Ainsi, en France, l'ANSES estime que le rapport oméga 6/oméga 3 ne devrait pas dépasser 5. Or, le rapport estimé pour l'alimentation occidentale est le plus souvent supérieur à 10[90].

3.4. Pathologies cardio-vasculaires et coronariennes

Ce chapitre traite de l'implication des oméga-3 dans diverses pathologies cardio-vasculaires telles que les maladies coronariennes, l'athérosclérose ou encore les arythmies cardiaques, ainsi que de leurs mécanismes supposés.

3.4.1. Maladies coronariennes et athérosclérose

Selon l'OMS, l'ischémie cardiaque est la première cause de décès dans le monde (10 à 12% de la mortalité totale annuelle chez l'adulte). En France, elle représente 120000 cas par an[91]. Il s'agit d'une pathologie influencée par de nombreux facteurs de risques tels que les dyslipidémies (hypercholestérolémie, augmentation du HDL-cholestérol), l'hyperglycémie ou l'hypertension artérielle. Mais tous s'accordent sur le rôle prépondérant du régime alimentaire[92].

L'infarctus du myocarde est un processus complexe, composé de plusieurs étapes. La formation de la plaque d'athérome débute par une lésion de l'endothélium des artères, au niveau de laquelle des lipides s'accumulent. Une réaction inflammatoire peut être initiée à ce niveau, favorisant la rupture de la plaque d'athérome et la formation d'un thrombus dans la lumière de l'artère. L'obstruction progressive des artères coronariennes par ces thrombus, réduit le passage du sang et ainsi l'oxygénation du cœur. Cette obstruction se traduit par l'angine de poitrine (ou angor) qui peut se transformer en infarctus du myocarde. D'autres localisations peuvent être atteintes, aboutissant à des accidents vasculaires cérébraux (AVC), des anévrismes aortiques, des artériopathies oblitérantes des membres inférieurs (AOMI) ou des hypertensions rénales[93].

De nombreuses études ont été menées afin de démontrer le rôle bénéfique des acides gras $\omega 3$ dans les maladies coronariennes. Ainsi, l'étude Zutphen menée en Hollande sur 20 ans, montre qu'une consommation hebdomadaire d'un ou deux repas de poisson permet la prévention des maladies coronariennes[94]. De même, Torres *et al.*(2000) démontrent que la fréquence des accidents cardiaques mortels est 3,8 fois inférieure chez les pêcheurs qui ont une forte consommation de poisson que chez les fermiers[95]. Une méta-analyse faite à Harvard (Etats-Unis), analysant un ensemble d'études sur le sujet, conclue que pour chaque consommation supplémentaire de poisson de 20g/j, le risque de décès par infarctus du myocarde est diminué de 7%[96].

Ainsi, des recommandations ont été formulées. Elles conseillent la consommation d'au moins 500mg/j du mélange EPA+DHA, allant jusqu'à 1000mg/j chez les personnes à risque ou ayant des antécédents d'accident cardiaque[97].

Au niveau de la prévention secondaire, 12 études sur les 14 menées ont mis en évidence l'intérêt d'une supplémentation en $\omega 3$ dans la prévention d'une récurrence de syndrome coronarien aigu[98].

La formation de la plaque d'athérome repose sur deux facteurs de risques : l'excès de cholestérol et de triglycérides dans le sang. Les acides gras $\omega 3$ agissent à ces niveaux. En effet, un apport du mélange EPA+DHA induirait une diminution de la triglycéridémie (mais une légère voire insignifiante augmentation du HDL et du LDL-cholestérol)[99]. Les $\omega 3$ permettraient une diminution de la production hépatique de triglycérides et augmenteraient leur élimination en favorisant le passage des VLDL en LDL. Mais une diminution des triglycérides de 25 à 30% nécessiterait un apport en mélange EPA+DHA de 3 à 4g/j. Au contraire, la supplémentation en $\omega 3$ n'a aucun effet sur la cholestérolémie totale, ni sur les concentrations en lipoprotéines.

Enfin, les acides gras $\omega 3$ présentent aussi un effet anti-inflammatoire. Ils permettent ainsi la stabilisation de la plaque d'athérome en diminuant la production de cytokines inflammatoires (IL-1, TNF- α) et en inhibant l'adhésion des monocytes à l'endothélium vasculaire. Le développement de la plaque d'athérome est donc ralenti et sa rupture est évitée[92][100][101].

3.4.2. Arythmies cardiaques

Les arythmies représentent les troubles cardiaques les plus fréquents. Elles se manifestent par diverses pathologies : des battements irréguliers, des bradycardies (fréquence cardiaque inférieure à 60/min) ou des tachycardies (fréquence cardiaque supérieure à 100/min) sans justification, des fibrillations ventriculaires ou auriculaires[102].

Des études ont démontrées une corrélation entre l'apport d'acides gras $\omega 3$ et l'incidence des arythmies. Ainsi, chez rat, une alimentation riche en huile de poissons a permis de diminuer l'incidence et la sévérité d'une arythmie induite. De même chez le chien, une supplémentation en EPA+DHA, permet de diminuer la sensibilité de la fibrillation auriculaire et d'atténuer la formation d'une fibrose[103].

Le mécanisme est cependant mal connu. Il est probable que les acides gras $\omega 3$ augmentent la biosynthèse de dérivés eicosanoïdes moins arythmogènes. De plus, ils induiraient une diminution des acides gras libres susceptibles d'agir sur les canaux ioniques des cellules cardiaques. Dans le cas des arythmies, il a été montré une différence d'efficacité entre l'EPA et le DHA. En effet, le DHA serait souvent plus efficace que l'EPA dans la prévention des arythmies, dans la régulation de la pression sanguine et dans la diminution des processus d'athérosclérose. En ce qui concerne l'EPA, aucune corrélation n'a été démontrée[104].

Mais dans le cadre d'études épidémiologiques menées chez l'Homme, les résultats se sont montrés équivoques. En effet, certaines études ont montré que la consommation de poisson permettait de réduire la survenue des fibrillations auriculaires[104] tandis que d'autres études n'ont pu le mettre en évidence[105].

En résumé, aucune conclusion claire n'a été tirée des études en ce qui concerne le rôle des $\omega 3$ dans la prévention des fibrillations et des tachycardies. Mais malgré des recherches peu concluantes, les $\omega 3$ présentent tout de même un véritable effet sur la régulation du rythme cardiaque. Le problème se pose sur les troubles du rythme constitué, qui ne bénéficient d'aucun profit face à une supplémentation en acides gras $\omega 3$ [93].

3.5. Maladies inflammatoires et immunitaires

La réaction inflammatoire est une réponse tissulaire à une blessure, une infection virale ou bactérienne. Elle entraîne l'activation de la circulation sanguine et la perméabilité capillaire aux grosses molécules et aux cellules[3]. Le processus inflammatoire commence par la libération de cytokines pro-inflammatoires, de prostaglandines et par la formation d'espèces réactives de l'oxygène. Celles-ci combattent les pathogènes, virus ou bactéries présents dans l'organisme. Il s'agit d'un processus transitoire, rapidement suivi par une réaction anti-inflammatoire. Mais quelques fois, cette réponse anti-inflammatoire n'est pas effective et l'organisme crée alors une inflammation chronique. La réponse immunitaire permet quant à elle d'éliminer les molécules et les agents infectieux présents dans l'organisme. Pour cela, la réponse immunitaire est générée dans un système de cellules prenant naissance dans la moelle osseuse et migre ensuite vers le système immunitaire secondaire (thymus, rate).

Ces réactions sont déclenchées par des molécules appelées eicosanoïdes, que sont les prostaglandines, les prostacyclines, le thromboxane, les leucotriènes ou encore les lipoxines. Toutes celles-ci sont issues de la lignée des acides gras $\omega 6$: de l'acide arachidonique ou quelques fois de l'acide dihomogamma-linolénique (DGLA). Ces molécules présentent des propriétés fonctionnelles ayant une grande efficacité à faible dose. Ainsi, elles favorisent les phénomènes de thrombose, d'allergie et d'inflammation[100].

Au contraire, les acides gras de la lignée des $\omega 3$, notamment l'EPA et le DHA, produisent des dérivés ayant des propriétés anti-inflammatoires : les leucotriènes, le TNF- α , l'IFN- γ , les interleukines, les résolvines ou la neuroprotectine D1. Ces derniers ont montrés des propriétés antagonistes aux médiateurs de l'acide arachidonique et permettent ainsi le ralentissement de l'agrégation plaquettaire et l'atténuation de la réaction inflammatoire.

Des études ont montré que de fortes doses du mélange EPA+DHA permettent l'inhibition de la production par les leucocytes mononucléaires, de substances actives comme les interleukines ou les eicosanoïdes. Ils diminueraient aussi la production de molécules impliquées dans la réponse inflammatoire[100].

De nombreuses maladies chroniques présentent un terrain inflammatoire ou immunitaire. C'est le cas de l'asthme, des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et de l'arthrite rhumatoïde. D'après plusieurs études, la supplémentation en acides gras $\omega 3$ apporte un effet anti-inflammatoire dans le cas de l'asthme[106]. Il n'est pas encore déterminé de valeur de supplémentation en $\omega 3$ mais il pourrait y avoir un bénéfice à supplémenter les enfants et les adolescents asthmatiques afin de diminuer l'intensité des symptômes[100].

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin comprennent la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique. Celles-ci correspondent à une inflammation de la paroi du tube digestif menant à des ulcérations. La fréquence plus élevée dans les pays développés employant une alimentation industrielle pourrait suggérer un déséquilibre de la balance $\omega 6/\omega 3$. En effet, les phospholipides plasmatiques et adipocytaires des malades sont moins concentrés en acides gras $\omega 3$ que ceux des personnes saines[3]. L'excès d' $\omega 6$ qui en découle entraîne la biosynthèse de dérivés eicosanoïdes, à propriétés pro-inflammatoires. Quelques effets bénéfiques ont été montrés en supplémentant des patients en acides gras $\omega 3$ [107].

L'arthrite rhumatoïde est une maladie chronique inflammatoire, d'origine auto-immune. Le phénomène d'arthrite lié à des lésions inflammatoires des extrémités osseuses conduit à une perte de cartilage articulaire, entraînant douleurs et restrictions de mouvements. Une supplémentation en acides gras $\omega 3$ a montré des effets analgésiques : les douleurs articulaires sont soulagées ainsi que les raideurs au lever. Un apport de 3 à 4g/j du mélange EPA+DHA serait néanmoins nécessaire en vue d'un effet bénéfique après quelques mois de traitement. Tous les essais pratiqués ont mis en évidence un bénéfice net de la supplémentation en $\omega 3$, améliorant ainsi la qualité de vie des patients et permettant de diminuer les doses d'anti-inflammatoires ingérés[107].

Les acides gras $\omega 3$ ont des propriétés anti-inflammatoires. En effet, la consommation d'EPA et de DHA induit une diminution de la concentration dans l'organisme en acide arachidonique, induisant elle-même la diminution de la transformation de ce dernier en dérivés eicosanoïdes[108].

L'EPA induit une inhibition compétitive de la biosynthèse des dérivés eicosanoïdes, au niveau de l'étape de la COX. Ceci a amené l'idée que les $\omega 3$ pourraient renforcer les fonctions immunitaires. Il a été ainsi montré, qu'une supplémentation chez la femme enceinte est bénéfique au nouveau-né. En effet, elle permet l'accélération de la maturation de son système immunitaire. Ainsi, les phénomènes de sensibilisation aux allergènes, de même que la sévérité des dermatites atopiques sont ralentis. Ce phénomène aurait même une incidence au long cours, car la supplémentation de la femme enceinte diminuerait l'incidence de l'asthme, de l'eczéma et des allergies aux pollens dans la petite enfance[109].

3.6. Maladies métaboliques

Le syndrome métabolique est un syndrome prédisposant les personnes atteintes à des maladies cardiovasculaires. Selon l'IDF (International Diabetes Federation), il est caractérisé par la présence chez une personne d'au moins 3 des 5 désordres suivants[110] :

- Une hypertriglycémie supérieure ou égale à 1,17mmol/L
- Un taux de HDL-cholestérol faible (≤ 1 mmol/L chez les hommes et $\leq 1,3$ mmol/L chez les femmes)
- Une hypertension (≥ 13 cmHg)
- Une hyperglycémie ($\geq 5,6$ mmol/L)
- Et un tour de taille élevé (≥ 94 cm pour les hommes et ≥ 80 cm pour les femmes)

L'insulinorésistance et l'excès de tissu adipeux viscéral sont les facteurs clés de la physiopathologie du syndrome métabolique[111]. Le lien entre ces deux facteurs réside dans

la libération excessive d'acides gras libres dans la circulation portale. Cette libération entraîne l'insulinorésistance hépatique puis musculaire, toutes deux secondaires à la lipotoxicité due à l'accumulation de triglycérides. De plus, les tissus adipeux viscéraux et sous-cutanés produisent des adipokines et des cytokines inflammatoires, entraînant insulinorésistance, état pro-thrombotique et hypertension artérielle.

En France, le syndrome métabolique a une incidence de 23,5% chez les hommes et 17,9% chez les femmes[112].

Une enquête épidémiologique menée en Corée a montré que les personnes qui consomment du poisson tous les jours (environ 800mg d'acides gras ω 3 par jour) présentent moitié moins de risques de syndrome métabolique que les personnes qui n'en consomment qu'une fois par semaine[113].

Ainsi, les acides gras ω 3 auraient une action sur les différents aspects du syndrome métabolique. Leur action a déjà été montrée au niveau des triglycérides et du cholestérol dans les chapitres précédents[99].

Au niveau de la glycémie et de la résistance à l'insuline, les résultats des diverses études sont décevants. Chez les sujets obèses, la consommation d'oméga-3 n'a montré aucun effet sur la glycémie ou l'insulinémie. De même, l'approche nutritionnelle n'a jamais montré d'effet sur la sensibilité à l'insuline[114]. Mais il a quand même été montré qu'une dose de 3g/j du mélange EPA+DHA sur une durée de 6 mois, permettait d'améliorer le profil lipidique et les paramètres de résistance à l'insuline[115].

Alors que la supplémentation en acides gras ω 3 n'a aucun effet curatif sur le diabète de type II, elle a montré un bénéfice au niveau préventif. En effet, une enquête menée sur des patients pré-diabétiques (c'est-à-dire intolérants au glucose) a montré qu'un changement de mode vie (perte de poids, reprise de l'activité physique, régime hypocalorique avec diminution des apports en graisses) était plus efficace dans la prévention du diabète de type 2 (DT2) que la méthode pharmacologique par traitement avec de la metformine[116]. Ainsi, sur 3 ans, l'incidence du DT2 a diminué à 56% (contre 30% avec la metformine). De plus, l'apparition d'un DT2 a été retardé à 11 ans contre 3 ans avec la metformine. Au contraire, une enquête menée sur des patients atteints de DT2, montre que la supplémentation en ω 3 induit une diminution des triglycérides plasmatiques mais n'a aucun effet sur la glycémie, le contrôle glycémique, l'insulinémie à jeun ou encore l'insulinorésistance[117].

Les acides gras ω 3 agissent à divers niveaux dans la prévention du DT2. Ils ont un effet sur la sensibilité à l'insuline. En effet une supplémentation de 6g/j en huile de poissons (soit 108g/j d'EPA+DHA) pendant 3 semaines a diminué de 40% la réponse insulinique au cours d'une charge en glucose sans pour autant modifier la réponse glycémique ou l'utilisation totale du glucose ; ce qui prouve que la sensibilité à l'insuline a été augmentée[111]. De plus, ce même apport en huile de poissons parvient à réduire partiellement l'insulinorésistance induite par la dexaméthasone.

Au niveau de l'insulinorésistance hépatique, une supplémentation de 7,2g/j d'huile de poissons (soit 1,2g/j d'EPA+DHA) pendant 28 jours, associé à un régime fortement enrichi en fructose a montré une insulinorésistance hépatique associée à une hausse des triglycérides

plasmatiques et une lipogenèse *de novo* induites par le fructose[118]. L'apport dans l'alimentation d'oméga-3 n'a donc aucun effet sur l'insulinorésistance mais l'augmentation des triglycérides est moindre et la lipogenèse tend à être diminuée.

Au niveau de l'hypertension artérielle, une méta-analyse regroupant 105 essais sur des patients présentant une tension artérielle d'au moins 140/85mmHg a été établie. Sur les 105 essais, 8 présentaient une supplémentation de 0,1 à 17g d'huile de poissons. Les résultats des essais avec supplémentation en huile de poissons ont montré une diminution de la pression artérielle au même titre que la diminution de la consommation de sel ou d'alcool, ou la pratique d'une activité physique[111].

3.7. Cancers

De nombreuses études ont montré une relation entre certains cancers et les ω 3. Toutes ont démontré un effet positif des acides gras ω 3 sur le processus de cancérisation. Les effets ne sont cependant pas tout à fait clairs : les ω 3 permettraient de prévenir ou de retarder l'apparition du cancer mais ne réduiraient pas la croissance des tumeurs déjà formées.

Plusieurs études animales ont testé la supplémentation en DHA[4]. Les résultats ont montré l'inhibition de la formation de papillome, de cancer du sein, du foie et de l'intestin. Par ailleurs, il a été démontré la diminution de la formation de certains cancers : cancer colorectal, sarcome, cancer de la prostate.

De plus, une supplémentation en huile de poissons renforcerait les effets toxiques de la chimiothérapie sur les cellules cancéreuses. En effet, les études de Bougnoux *et al.*(2009) en France montrent qu'un pré-traitement au DHA (à une dose de 1,8g/j) améliore les résultats de la chimiothérapie chez les femmes atteintes de cancer du sein compliqué de métastases viscérales[119].

La supplémentation en acides gras ω 3 avant et pendant un traitement par chimiothérapie a ainsi montré des bénéfices, d'autant plus qu'elle n'altère pas les cellules saines de l'organisme.

Divers mécanismes sont mis en cause. Tout d'abord, le DHA induirait une apoptose dose-dépendante des cellules cancéreuses. En effet, le DHA modifie l'expression des protéines de la famille Bcl-2 : il permet l'augmentation des protéines pro-apoptotiques (Bak, Bcl-xS) et la diminution des protéines anti-apoptotiques (Bcl-2 et Bcl-xL)[120]. De plus, le DHA induirait la sortie du cytochrome c de la mitochondrie (qui déclenche une cascade de réactions aboutissant à l'activation de la caspase, protéine responsable de l'apoptose) et la dépoliarisation de la membrane mitochondriale[121].

Le DHA agit aussi sur le stress oxydatif. En effet, le métabolisme oxydatif des acides gras polyinsaturés aboutit à la libération d'hydrogène, ce qui déséquilibre encore plus la balance redox. L'accumulation d'EROs entraîne la perturbation du potentiel membranaire des cellules. Ceci entraîne la sortie du cytochrome c de la mitochondrie, ce qui amène à l'activation de la cascade de la caspase et de ce fait, à l'apoptose des cellules[122]. Le DHA étant un acide gras très insaturé, il est très susceptible à la peroxydation. Il participe ainsi au

surplus d'EROs dans les cellules cancéreuses, ces dernières ne pouvant les éliminer. L'addition d'antioxydant à des cellules qui incubent avec du DHA cause une diminution des effets toxiques, ce qui renforce la théorie[123].

Le DHA potentialise aussi les effets des cytotoxiques. Il a été montré que lors d'associations du DHA avec divers cytotoxiques (doxorubicine, irinotecan, cisplatine, melphalan, vincristine), les effets sont additionnés ou synergiques[124]. Le mécanisme n'est pas clairement identifié mais plusieurs théories ont été énoncées :

- Le DHA agirait sur la transduction du signal membranaire en modifiant la composition lipidique de la membrane.
- Le DHA serait peroxydé par les cytotoxiques, induisant la formation d'EROs.
- Le DHA augmenterait la captation des cytotoxiques par les cellules en altérant les propriétés de la membrane et en diminuant la production de protéines MDR (multidrug resistance protein, protéines exprimées de manière constitutive au niveau de certains organes et qui joue le rôle de transporteur ou de constituant membranaires)[125]

Certains eicosanoïdes peuvent augmenter le développement d'un cancer[123]. En effet, les enzymes responsables de la conversion d'un acide gras en eicosanoïde sont surexprimées dans les tissus malins. L'acide arachidonique et la COX-2 sont de ce fait retrouvés en abondance dans les tissus cancéreux. Or, le DHA inhibe la COX-2 et la PGE2. Lors d'une supplémentation en DHA, celui-ci est incorporé dans les membranes cellulaires au détriment de l'acide arachidonique. La formation de dérivés de l'acide arachidonique (PGE2), qui sont impliqués dans la croissance tumorale, est ainsi diminuée. De plus, deux enzymes sont responsables de la conversion de l'acide arachidonique en PGE2 : la COX-2 et la PGE synthase 1, très exprimées dans les tumeurs. L'inhibition de ces enzymes par le DHA a des effets sur la survie de la tumeur. L'association du DHA avec un inhibiteur spécifique de la COX-2 (célécoxib) montre une synergie de la cytotoxicité[126].

Lors du métabolisme du DHA, divers intermédiaires cytotoxiques sont formés : 17-hydroperoxy-DHA, 17-hydroxy-DHA. Ainsi, le 17-hydroperoxy-DHA montre le potentiel cytotoxique le plus grand et entraîne l'apoptose des cellules. De même, le DHA induit une apoptose mais aussi une cytotoxicité par formation intracellulaire d'hydroperoxy-acides gras[127].

Enfin, le DHA joue un rôle au niveau de l'adhésion des cellules[128] et de l'angiogenèse[129]. En effet, le DHA peut inhiber l'adhésion cellulaire en diminuant l'expression de la protéine Rho-GTPase, protéine impliquée dans l'adhésion des cellules mais aussi dans l'organisation du cytosquelette d'actine. De plus, des protéines permettant l'adhésion intercellulaire sont inhibées, telles que les protéines ICAM-1 et VCAM-1. Le DHA permet aussi une diminution de l'angiogenèse, en diminuant les taux de VEGF, de PDGF et de PD-ECGF[4][130].

3.8. Dépression

Selon l’OMS, la dépression, aussi appelée dysthymie, est définie par la présence chronique d’au moins un des symptômes suivants : la déprime, l’anhédonie (perte de plaisir) ou une baisse d’énergie. Si deux de ces symptômes sont présents plus de deux semaines, on parle alors de dépression majeure. Il s’agit d’un état de tristesse profonde n’ayant aucune raison apparente, accompagné d’une humeur triste, d’une perte de sommeil et d’appétit, ainsi que de troubles de la mémoire et de la concentration. Il existe diverses formes de dépression telles que la dépression post-partum ou la dépression saisonnière.

En 1996, Adams *et al.* notent une relation inverse entre la gravité des symptômes de la dépression et les taux sanguins en EPA[131]. Ainsi, l’abondance des $\omega 6$ et la raréfaction des $\omega 3$ dans l’alimentation occidentale seraient à l’origine de troubles mentaux. Plusieurs études montreront par la suite une relation inverse entre la consommation de poisson et la prévalence de la dépression[132].

En 1999, Stoll *et al.* montrent par l’administration d’un mélange d’EPA+DHA, un effet bénéfique des huiles de poissons dans l’atténuation de la dépression[133]. De même, en 2002, Nemets *et al.* montrent que l’administration d’EPA pendant 4 semaines entraîne une forte diminution des troubles dépressifs chez 50% des personnes souffrant de dépression majeure[134].

De plus, l’importance de la qualité et de la quantité des acides gras $\omega 3$ a été soulevée. En effet, l’étude d’une population bordelaise montre que seul l’EPA différencie les sujets ayant des symptômes par rapport à ceux qui n’en ont pas. Ainsi, une méta-analyse regroupant 15 essais prouve l’effet spécifique et bénéfique de l’EPA uniquement s’il représente plus de 60% du mélange EPA+DHA[135].

Dans le cas de la dépression post-partum, le lien entre les troubles dépressifs et la pauvreté de l’alimentation en $\omega 3$ a été fait. Au cours de la grossesse, les taux maternels d’EPA et de DHA diminuent, en particulier au cours du troisième trimestre. La concentration de DHA peut alors mettre jusqu’à 1 an pour revenir au niveau initial. Ainsi, Otto *et al.* en 2003 mettent en évidence la relation entre la dépression post-partum et la lente normalisation du DHA (entraînant par ailleurs une augmentation du ratio $\omega 6/\omega 3$)[136]. De plus, Rocha *et al.* en 2012, montrent une prévalence plus élevée de dépression post-partum quand le ratio $\omega 6/\omega 3$ est supérieur à 9[137]. Plusieurs études ont ainsi montré des taux d’ $\omega 3$ plus bas chez les femmes atteintes de dépression post-partum par rapport aux femmes non dépressives.

Les mécanismes d’action des $\omega 3$ sur la maladie dépressive ne sont pas clairement élucidés. Mais de nombreuses hypothèses ont été formulées. Dans une première hypothèse, les troubles dépressifs seraient causés par une carence en DHA au niveau cérébral. Celle-ci induirait un déficit en dopamine dans les zones corticales (responsable du déficit cognitif) et une augmentation des réserves en dopamine dans le noyau accumbens (responsable de l’hyperactivité)[138]. La carence en DHA induirait aussi une modification des systèmes sérotoninergiques et cholinergiques. Ces modifications pourraient être dues à une action des acides gras sur l’expression des gènes impliqués dans le processus de neurotransmission, dans la plasticité membranaire ou encore dans la neurogenèse. Une autre hypothèse met en avant la

théorie des macrophages[139]. En effet, la dépression clinique est accompagnée par une hyperactivité de la réponse inflammatoire, entraînée par l'augmentation des cytokines pro-inflammatoires et des eicosanoïdes. De ce fait, l'administration de l'alpha-interféron, cytokine pro-inflammatoire chez des sujets humains, provoque des symptômes psychiatriques similaires à ceux trouvés dans les cas de dépression majeure. La dernière hypothèse est celle de la transduction du signal de l'AMPc, qui suggère que la dépression serait due à un métabolisme des phospholipides détérioré. Ainsi, la transduction du signal dépendant des acides gras serait, elle aussi, détériorée.

Il est donc probable que la consommation d'aliments riches en acides gras $\omega 3$ joue un rôle dans la prévention des troubles de l'humeur. Une supplémentation en EPA est par conséquent recommandée chez les sujets atteints de troubles dépressifs[138][136].

4. Les oméga-3 et le cerveau

4.1. Composition du cerveau en acides gras

Le cerveau est l'organe qui présente la teneur en lipides la plus élevée après le tissu adipeux. Celle-ci représente 30 à 50% du poids sec du cerveau, essentiellement sous forme de phospholipides. Ceux-ci sont particulièrement riches en AGPI, notamment en AA et en DHA. Les trois classes principales de phospholipides sont la PC (42-44% des phospholipides totaux), la PE (36-40%) et la PS (11-13%). Le principal oméga-3 du cerveau est le DHA, qui représente 10 à 20% de la composition en acides gras totaux du cerveau. A l'inverse, l'ALA, l'EPA ou le DPA ne représentent pour chacun, que moins de 1% des acides gras totaux. Ils sont en général oxydés ou accumulés dans les triglycérides[140].

Des études menées sur des cerveaux humains en post-mortem ont permis de définir la composition du cortex frontal et pré-frontal. Les acides gras les plus représentés à ce niveau sont les acides gras saturés (36% de la composition totale), notamment les acides stéarique et palmitique. On trouve ensuite les $\omega 9$ (20%) qui sont représentés par l'acide oléique. Les $\omega 6$ (17%) avec l'acide arachidonique et les $\omega 3$ (14%) avec l'acide docosahexaénoïque arrivent ensuite (Figure 22)[140].

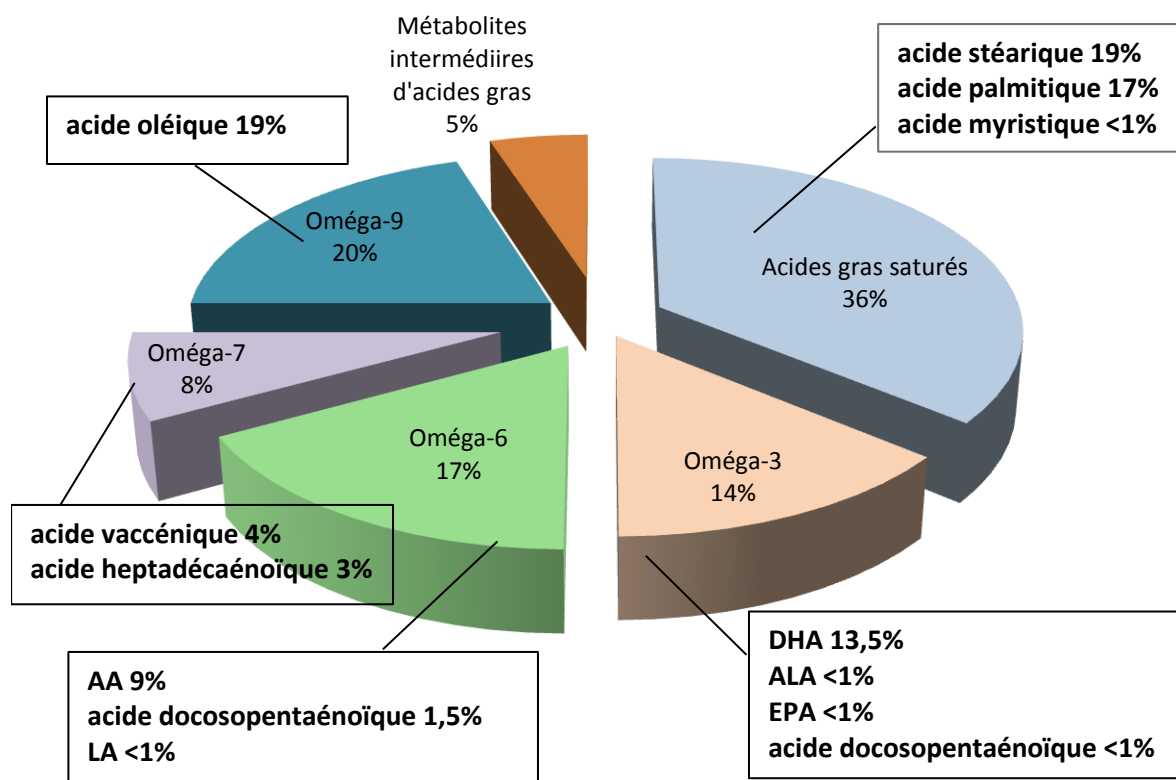


Figure 22 : Composition du cortex frontal et pré-frontal d'un cerveau humain post-mortem [140]

Le DHA, au niveau du cerveau, est en général acétylé en position *sn*-2 sur des phospholipides phosphatidyl-éthanolamine ou phosphatidyl-sérine. D'autres, les acides gras saturés, en particulier l'acide stéarique ou l'acide palmitique, occupent la position *sn*-1 de ces mêmes phospholipides. Les acides gras peuvent être mobilisés des membranes cellulaires par hydrolyse de la liaison ester grâce à l'enzyme PLA₂. Une fois libéré, le DHA joue le rôle de second messager dans la modulation du signal synaptique. Il est ensuite utilisé pour diverses fonctions : il est métabolisé en anti-inflammatoire, dégradé par β -oxydation ou peroxydation ou encore recyclé dans la membrane phospholipidique par une acétyltransférase[141].

Le ratio entre les acides gras saturés, les acides gras mono-insaturés et les acides gras poly-insaturés présents au niveau cérébral est en général conservé chez les autres mammifères tels que les rats, les singes ou les souris. Ainsi, Carrié *et al* (2000) ont mené une étude sur la composition en acides gras des différentes régions du cerveau de la souris, et sa modification en fonction de l'alimentation :

- En ce qui concerne les acides gras saturés, il existe des différences entre les diverses structures du cerveau. Les concentrations totales en acides gras sont supérieures dans l'hippocampe (siège de la mémoire, de la navigation spatiale et de l'inhibition du comportement), le cortex occipital (centre visuel permettant la reconnaissance des orientations et des contours des images) et frontal (intervenant dans la planification, le langage et le mouvement volontaire) alors qu'elles sont moindres dans le pont de Varole (rôle dans la motricité, dans la sensibilité du visage et dans les fonctions

autonomes) et la moelle (relayant les informations motrices et sensorielles et centre de coordination des réflexes). Alors que le taux d'acide palmitique est le plus élevé au niveau de l'hippocampe, du cortex occipital et frontal (environ 26%), le pont de Varole et la moelle n'en contiennent que 15% mais comptent plus d'acides gras saturés à longue chaîne (C22:0 et C24:0)[142].

- De même, les taux d'acides gras mono-insaturés diffèrent selon les structures cérébrales. Le pont de Varole, la moelle, le mésencéphale (régissant l'attention, l'habituation, le sommeil, le réveil et les mouvements de la tête et du cou) et le cervelet (centre régulateur de la fonction motrice) sont les régions les plus riches en AGMI alors que le cortex frontal et l'hypophyse (glande endocrine produisant de nombreuses hormones) présentent des taux plus bas. La différence entre ces régions réside dans les taux d' ω 9. L'acide oléique ainsi que ses dérivés sont distribués différemment dans le cerveau : le cervelet, le mésencéphale, le pont de Varole et la moelle en contiennent les plus grandes quantités[142].
- Enfin, au niveau des acides gras poly-insaturés, les taux d'oméga-3 et d'oméga-6 varient aussi selon les régions du cerveau. Les plus grandes concentrations en ω 6 se retrouvent au niveau de l'hypophyse. Au contraire, le cervelet, le pont de Varole, la moelle et le mésencéphale présentent des taux plus faibles. En ce qui concerne les ω 3, le plus haut taux de DHA est retrouvé au niveau du cortex frontal (environ 20% des acides gras totaux) alors qu'il est plus faible dans l'hippocampe (16-22%), le mésencéphale (13%) ou le pont de Varole (10%). Au niveau cellulaire, le DHA s'accumule différemment selon les zones. En effet, il est accumulé de préférence dans les cônes de croissance, les synaptosomes, les astrocytes, la myéline ou les membranes microsomales ou mitochondriales[142].

Via l'étude de Carrié *et al.* (2000), l'impact de l'alimentation sur la composition cérébrale en acides gras a aussi été exploré. Il a alors été remarqué que seules les compositions en ω 6 et ω 3 sont affectées par le régime alimentaire. De plus, le régime alimentaire n'affecte pas toutes les régions du cerveau de la même façon. Ainsi, des souris soumises à un régime déficient en ω 3, ont vu leurs taux d'oméga-3 diminué de 70% dans l'hypophyse, de 40% dans le cortex frontal et le striatum et de 25% dans le cervelet. D'autre part, l'augmentation dans le cerveau des ω 6 a été la plus importante au niveau de l'hippocampe et plus modérée dans l'hypophyse, le pont de Varole ou la moelle. Enfin, des souris ayant eu un régime déficient en ω 3 ont été par la suite supplémentées. La supplémentation a alors annulé les effets de la déficience précédente, dans les différentes régions du cerveau[142][140].

4.2. Rôles des acides gras dans le cerveau

4.2.1. Neuro-développement et neurogenèse

L'organisation ainsi que la structuration des réseaux neuronaux se déroule durant la période périnatale, des trois derniers mois de la vie fœtale jusqu'à l'âge de deux ans. C'est aussi durant cette période que l'incorporation et l'accumulation du DHA dans les structures du système nerveux sont les plus actives[8][6][52].

L'AA et le DHA sont deux molécules indispensables à la croissance et au développement du système nerveux. Ceci est en relation directe avec leur abondance dans les membranes des cellules cérébrales. Leur accumulation se réalise entre le sixième mois de grossesse et les deux premières années de vie. A ce moment-là, la qualité des apports en acides gras poly-insaturés est déterminante en ce qui concerne le développement fonctionnel du cerveau. En effet, ils auront une action sur le développement des prolongements neuronaux, l'établissement et la stabilisation des synapses et la myélinisation. En conséquence, il est important d'assurer des apports réguliers à la femme enceinte et dans la petite enfance, afin d'assurer correctement le développement des capacités motrices, sensorielles et cognitives. Il a ainsi été montré qu'une carence en $\omega 3$ au cours des phases clés du développement, entraîne une altération des fonctions visuelles et cognitives. Par ailleurs, Carlson *et al.* (1976) montrent l'influence positive d'une alimentation riche en ALA sur les capacités d'apprentissage[8][52].

De ce fait, existe-t-il un intérêt à supplémenter les femmes enceintes en DHA ? Une étude épidémiologique menée au Danemark s'est penchée sur la question, concluant que des enfants issus de mère consommant jusqu'à 500g/j de poisson pendant leur croissance ont un niveau de développement moteur et psychique plus élevé entre 6 et 10 mois[8].

D'autre part, les nouveau-nés prématurés, de par un faible apport *in utero*, ont de grands risques de déficience en DHA. La supplémentation en ALA étant inefficace pour rétablir les taux cérébraux de DHA, seule la supplémentation maternelle en DHA permet d'assurer un apport adéquat au nouveau-né. C'est pour cela que les chercheurs prônent l'allaitement, contenant des quantités de DHA et d'AA conformes aux besoins du nourrisson. En effet, le lait maternel apporte aux nourrissons du DHA préformé, nécessaire au statut cérébral et au développement neurosensoriel.[8][5]

Dans le cas des laits artificiels, l'addition de DHA présente un bénéfice certain. Aussi, il est recommandé un taux de DHA de 0,2 à 0,3% des acides gras totaux dans les laits artificiels, taux environnant ceux retrouvés dans le lait maternel.

La consommation de laits artificiels pauvres en $\omega 3$ a pour conséquence une diminution de la concentration en DHA dans les membranes nerveuses, entraînant un retard de développement des fonctions visuelles. Un apport équilibré en ALA permet une réversibilité partielle de ces altérations tandis que l'incorporation de DHA dans l'alimentation les corrige totalement. Cependant, la réversibilité est possible uniquement si un apport équilibré est mis en place avant l'âge du sevrage[52].

Ces processus de développement cérébral (formation et maturation du neurone, migration vers les zones cibles, établissement de connections avec d'autres neurones) persistent à l'âge adulte mais de façon moins intense. En effet, par l'émission ou la rétractation de prolongements ou de nouvelles communications, le cerveau mature peut indéfiniment réorganiser ses réseaux. Il bénéficie d'une grande plasticité neuronale, lui permettant de renouveler ses membranes synaptiques ou de réaliser des neurogenèses. Le cerveau contient de nombreuses cellules souches, capables de migrer et de se différencier, notamment au niveau du bulbe olfactif ou de l'hippocampe (siège de l'apprentissage et de la mémorisation). Ainsi, un blocage de la neurogenèse à ces niveaux entraînerait des déficits de l'apprentissage.

De même, la neurogenèse hippocampique ralentie chez la personne âgée est un des facteurs du déclin cognitif lié à l'âge[6].

4.2.2. Structure

Les membranes des cellules cérébrales ont une grande capacité à concentrer les acides gras poly-insaturés[52]. De ce fait, l'AA ainsi que le DHA représentent des constituants fondamentaux des phospholipides membranaires des cellules. Leurs teneurs peuvent varier en fonction de l'apport alimentaire (apport en précurseurs LA et ALA, ou en dérivés à longue chaîne) et ainsi jouer un rôle sur les propriétés physico-chimiques des structures.

Le DHA présente une teneur particulièrement élevée dans les membranes cellulaires. Contenu en majorité dans la phosphatidyléthanolamine et la phosphatidylsérine, il s'élève à plus de 20% des acides gras totaux du cerveau. On en retrouve de grandes concentrations au niveau des membranes excitables du cerveau, lui conférant ainsi un rôle fondamental dans la physiologie de ces tissus. De plus, le DHA joue un rôle spécifique dans les phénomènes de maturation des processus des fonctions cérébrales[6].

L'équilibre du ratio entre les $\omega 6$ et les $\omega 3$ joue aussi ici un rôle essentiel[143]. En effet, un déséquilibre de ce ratio entraîne une forte diminution des concentrations membranaires en DHA, celle-ci compensée par l'apparition de DPA. L'équilibre $\omega 6/\omega 3$ étant un déterminant majeur des processus d'acquisition et de maturation des fonctions cérébrales, la rupture de cet équilibre pourra alors induire des altérations comportementales ainsi que des défauts dans les capacités d'apprentissage.

La présence d'acides gras poly-insaturés au sein des membranes leur offre une flexibilité, permettant les changements de conformations[6]. En effet, les chaînes non linéaires d'acides gras occupent plus de place dans la membrane, la rendant plus flexible que si elle était composée de chaînes linéaires la rendant rigide. Ces acides gras offrent ainsi une action sur les fonctionnalités des protéines insérées dans les membranes plasmiques telles que les enzymes, les récepteurs, les transporteurs, ou encore les canaux. De plus, il existe à ce niveau des rafts membranaires. Ce sont des structures rigides de la membrane, pauvres en DHA et qui sont le siège de diverses fonctions telles que l'action de certaines protéines qui y sont intégrées ou la libération de neurotransmetteurs. La présence de phospholipides riches en DHA dans la membrane favorise leur ségrégation.

Par ailleurs, les dernières conceptions de la neurotransmission mettent en évidence des récepteurs animés de mouvements rapides vers et hors de la synapse[144]. L'activation synaptique entraînant une libération d'ions calcium intracellulaire, déclenche l'immobilisation de ces récepteurs ainsi que leur accumulation à la surface neuronale. De ce fait, la teneur importante des membranes en DHA favorise ces déplacements rapides.

Enfin, la modification de la teneur membranaire en DHA peut aussi avoir un effet sur différents systèmes de neurotransmission (systèmes monoaminergique, cholinergique ou glutamatergique), induisant une modification dans la libération des neurotransmetteurs[7].

4.2.3. Energétique cérébrale

Alors que le cerveau ne représente que 2% du poids corporel, il est le plus grand consommateur d'énergie, consommant 20% d'oxygène et 25% de glucose[6]. Le glucose est le principal nutriment énergétique du cerveau, sauf dans certaines situations nutritionnelles ou maladies, où il peut être partiellement remplacé par les corps cétoniques, des substrats énergétiques alternatifs. La plupart de l'énergie fournie au cerveau par le glucose sert à assurer la neurotransmission et à restaurer l'action des courants post-synaptiques[7].

Le glucose est oxydé par phosphorylation oxydative, afin de produire de l'ATP. Par exemple, le retour des flux de Na^+ et de K^+ à travers la membrane cellulaire consomme 80% de l'ATP cérébrale, permettant l'activation de la Na^+/K^+ ATPase, cette dernière servant à l'inversion des flux ioniques contre leurs gradients de concentration. De même, le fonctionnement de la synapse glutamatergique ainsi que la capture du glutamate par les astrocytes nécessitent l'activation de la pompe Na^+/K^+ ATPase et de ce fait, l'utilisation d'ATP[7]. A un instant donné, le cerveau « au repos » montre une image hétérogène découpée en zones plus ou moins actives en terme de consommation du glucose, de synthèse protéinique ou de phosphorylation oxydative. Chez des rats déficients en oméga-3, la consommation de glucose ainsi que la phosphorylation oxydative sont diminuées de 30% quelle que soit la zone cérébrale. Cet effet est associé à une diminution de 30% de la quantité de transporteurs de glucose disponibles au niveau de la BHE et des pieds astrocytaires[143].

Le glucose est fourni au cerveau via la barrière hémato-encéphalique (BHE). La BHE est formée de cellules endothéliales tapissant les micro-vaisseaux cérébraux. Composée de jonctions serrées, elle limite le flux paracellulaire de molécules hydrophiles. Tandis que les molécules lipophiles de petite taille tels que l'oxygène ou le monoxyde de carbone traversent la BHE par diffusion, selon un gradient de concentration, les nutriments (glucose, acides aminés) nécessitent un transporteur pour le passage. Les cellules endothéliales de la BHE, à l'inverse des neurones, ont une composition membranaire riche en $\omega 6$ (AA = 27%) et faible en $\omega 3$ (DHA = 6%). Ainsi, une diminution de seulement 3% de la composition en DHA est une modification assez importante pour perturber les fonctions de la BHE comme le transport du glucose vers le cerveau[6].

L'activité neuronale est étroitement liée à l'utilisation du glucose[145]. En effet, lors d'une activation neuronale, l'utilisation cérébrale du glucose est augmentée en réponse à l'augmentation de la consommation d'ATP due à l'activation de la Na^+/K^+ ATPase neuronale et astrocytaire. De ce fait, le transport du glucose du sang vers les neurones et astrocytes est lui aussi augmenté. De plus, pour supporter l'utilisation cérébrale de glucose, des changements locaux sont nécessaires tels que l'augmentation du débit sanguin ou l'augmentation de l'utilisation d'oxygène.

La distribution du glucose du sang aux cellules cérébrales est possible grâce à des transporteurs spécifiques GLUT, notamment GLUT1 et GLUT3[145]. Le glucose est transporté en premier à travers la BHE, via GLUT1 localisé sur les faces lumineuses et parenchymateuses de la cellule. Il est ensuite dirigé soit vers les astrocytes par GLUT1, ou vers les neurones par GLUT3. Ainsi, GLUT1 et GLUT3 sont les régulateurs clés de la

consommation cérébrale du glucose, tant que leur densité dans les zones cérébrales reste parallèle au taux de glucose utilisé.

L'étude du métabolisme du glucose et de l'utilisation des transporteurs a été menée sur des rats[146]. L'observation de l'altération des fonctions synaptiques monoaminergiques et glutamatergiques (entraînant déficit de mémorisation et d'apprentissage) chez des rats déficients en $\omega 3$ présentant une diminution du DHA dans les membranes cérébrales a été faite. Il a alors été posé l'hypothèse selon laquelle ces altérations des fonctions synaptiques qui utilisent la plupart de l'énergie cérébrale peuvent résulter d'un changement dans le métabolisme énergétique cérébral, notamment d'un hypométabolisme du glucose. En effet, en situation de déficience nutritionnelle chez le rat, il a été montré un hypométabolisme du glucose. Le taux d'utilisation du glucose dans le cerveau entier est alors diminué de 30% alors que l'activité de la pompe Na^+/K^+ ATPase est diminuée de 50% dans les terminaisons nerveuses de tout le cerveau des rats déficients en $\omega 3$. Par contre, la concentration sanguine en glucose n'est pas modifiée. Une seconde étude menée sur des rats fait l'observation de la diminution du taux de transporteur GLUT1 chez les rats déficients[147]. L'hypothèse que la principale cause d'altération du métabolisme du glucose soit une protéine GLUT1 anormale a alors été posée. L'absence d'effet des $\omega 3$ sur GLUT3 ainsi que la diminution spécifique de la protéine GLUT1 des cellules endothéliales et astrocytaires lors d'une déficience en $\omega 3$ montre que GLUT1 est le régulateur clé de la consommation cérébrale de glucose. GLUT1 apparaît comme le principal facteur répondant aux changements rapides dans l'augmentation de la demande de glucose. La diminution du taux de GLUT1 chez les rats déficients en $\omega 3$ résulte d'une diminution de 25 à 30% de la transcription du gène codant les isoformes de GLUT1. Ainsi, l'activation de la zone impliquée dans le processus de mémoire entraîne l'augmentation spécifique du gène codant GLUT1 et de l'expression protéinique des isoformes astrocytaires et endothéliales.

Pour résumer, les rats déficients présentent une diminution de l'utilisation cérébrale de glucose ainsi qu'une diminution de l'expression des gènes et des protéines GLUT1. Ces changements sont attribués aux modifications des taux d'acides gras poly-insaturés des membranes cérébrales, c'est-à-dire à la diminution du taux d' $\omega 3$ et l'augmentation des $\omega 6$. L'hypothèse selon laquelle le DHA, dans les membranes des cellules endothéliales du cerveau, peut moduler la capture du glucose et l'activité du transporteur GLUT1 a été étudiée par les réponses de cultures de cellules endothéliales de rat en termes de capture du glucose et d'expression de GLUT1. Les cultures non supplémentées présentent un taux bas de DHA dans les phospholipides membranaires. La supplémentation de ces cultures en DHA permet la restauration des taux naturel de DHA dans les membranes ainsi que l'augmentation du taux basal de glucose capturé et l'augmentation de l'expression de GLUT1. Cet effet stimulant est spécifique des $\omega 3$ à longue chaîne à partir de l'EPA, l'AA n'ayant aucun effet.

Enfin, une étude *in vitro* sur les astrocytes a montré que les $\omega 3$ peuvent aussi altérer la capture du glucose dans les cellules gliales en modulant la synthèse de la protéine GLUT1[7]. En effet, le DHA pourrait moduler la transcription génique par l'activation des PPARs (peroxisome proliferator-activated receptors), le DHA étant un puissant ligand endogène pour ces facteurs transcriptionnels dans les cellules neuronales. De plus, l'altération de la capture du glucose peut aussi être expliquée comme une conséquence de la diminution de la

phosphorylation oxydative mitochondriale. L'activité mitochondriale de la cytochrome c oxydase est en effet diminuée dans les régions cérébrales des rats déficients en $\omega 3$.

4.2.4. Régulation synaptique

La synapse est le point clé de la transmission de l'influx nerveux entre les neurones et de la propagation de l'information dans le cerveau (Figure 26)[143]. Elle est composée d'une terminaison pré-synaptique et d'une terminaison post-synaptique sur laquelle on retrouve les récepteurs aux neurotransmetteurs. C'est à ce niveau que l'on retrouve les plus grandes concentrations en DHA[6].

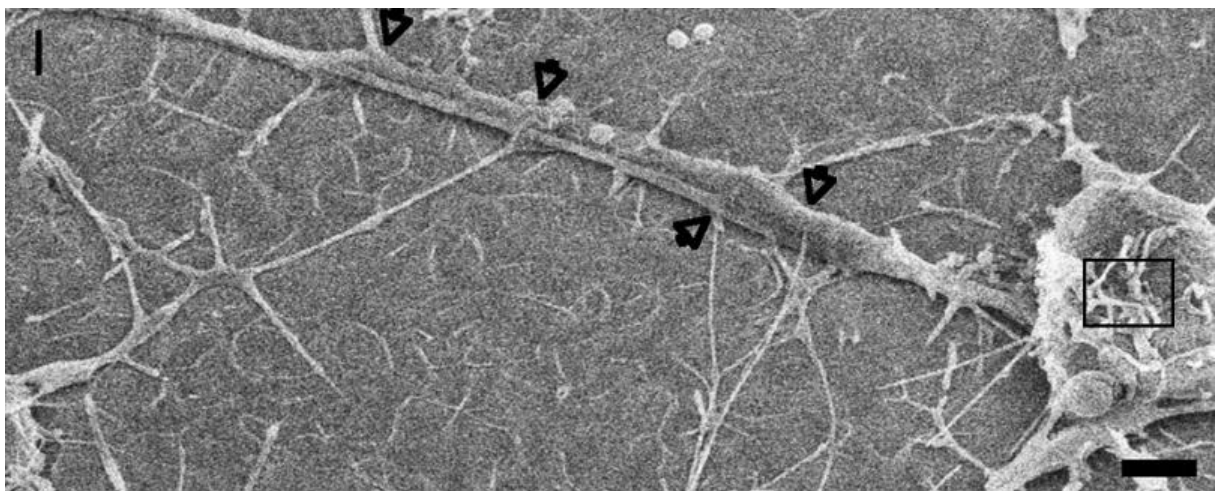


Figure 23 : Image d'un neurone (carré) et de ses synapses (flèches) par microscopie électronique [148]

La neurotransmission peut être expliquée simplement. La libération d'un neurotransmetteur est entraînée par l'excitation d'un neurone pré-synaptique. Le neurotransmetteur, en se liant aux récepteurs post-synaptiques, permet la transmission et la propagation de l'influx nerveux[143]. La modification de la composition membranaire en acides gras poly-insaturés, notamment une déficience en DHA, a une incidence dans les différents systèmes de neurotransmission, en particulier les systèmes monoaminergique, cholinergique et glutamatergique. En effet, cela entraîne une diminution ou une augmentation des teneurs ou de la libération des neurotransmetteurs dans les diverses structures cérébrales[6]. La mesure des taux tissulaires de neurotransmetteurs ou de leur libération, a montré que chez le rat carencé en $\omega 3$, la dopamine et la sérotonine sont diminuées dans le cortex frontal, de même que le stock vésiculaire. A l'inverse, un apport enrichi en $\omega 3$ montre une augmentation de la dopamine et de la sérotonine à ce même niveau. De plus, il a été montré un rapport entre cet effet et l'alimentation dans les premiers jours de la vie. En effet, une alimentation pauvre en acides gras poly-insaturés durant les 18 premiers jours de vie cause chez le nouveau-né des teneurs en AA et en DHA diminuées dans les membranes neuronales ainsi qu'une diminution du taux tissulaire de dopamine et de sérotonine au niveau du cortex frontal. Mais il a aussi été

montré que ce phénomène était réversible, notamment grâce une réalimentation équilibrée avant l'âge du sevrage, celui-ci étant l'âge critique pour pouvoir influencer sur la composition membranaire du cerveau. En outre, le retour à une réponse comportementale normale, dépend aussi de la durée de la réalimentation. Ainsi, différents systèmes de neurotransmission soumis à un déficit en $\omega 3$ ont été étudiés. Dans le cas de la neurotransmission cholinergique, des rats hypertendus soumis à un régime enrichi à 5% de DHA, ont ensuite libéré un taux d'acétylcholine équivalent aux rats témoins. De même, des rats déficients en $\omega 3$ montrent une libération basale d'acétylcholine augmentée alors que la libération sous stimulation de KCl est diminuée. Dans ce cas, une supplémentation en DHA permet de rétablir la réponse[143]. Enfin, les études sur le système dopaminergique montrent que chez des rats déficients en $\omega 3$, tous les paramètres de la neurotransmission sont affectés au même moment dans le cortex frontal. Le pool de dopamine vésiculaire et la libération des vésicules pré-synaptiques sont ainsi altérés[7].

La teneur en acides gras poly-insaturés au niveau cérébral a aussi des effets sur les propriétés des astrocytes. Cellules situées dans l'environnement proche des synapses, elles sont munies de longs prolongements enrobant d'une part les capillaires cérébraux et d'autre part les synapses. Ils permettent ainsi l'interaction entre la circulation et le neurone, couplant l'activité neuronale avec la demande d'énergie. Les astrocytes présentent une grande plasticité morphologique, permettant d'émettre ou de rétracter leurs prolongements en réaction à des stimulations locales. Ainsi, sous l'influence de facteurs externes (notamment des neurotransmetteurs), les prolongements des astrocytes enrobent la synapse pour capter les neurotransmetteurs en excès dans l'espace synaptique. Ils constituent ensuite un réseau de communication capable de transférer l'information à des neurones distants grâce à la propagation d'ondes calciques. De ce fait, la modulation de l'environnement extracellulaire peut modifier la sensibilité d'un grand nombre de neurones et avoir un impact sur la coordination des cellules nerveuses. En effet, l'ajout de DHA dans ce milieu, permet de réorganiser le cytosquelette des astrocytes et d'augmenter les communications intercellulaires[6][143].

Dans le complexe synaptique, les acides gras poly-insaturés ont aussi un effet lors d'une activation dépolarisante. Le neurotransmetteur, après sa libération, se lie à son récepteur, agissant indirectement sur la libération d'AA et de DHA par activation de la PLA₂. L'AA et son dérivé, la PGE₂ agissent à différents niveaux, que ce soit sur les récepteurs et transporteurs neuronaux et astrocytaires, sur la propagation des vagues calciques ou sur la vasodilatation des vaisseaux cérébraux. De plus, le DHA libéré dans le microenvironnement a aussi une influence sur les fonctions astrocytaires, agissant ainsi sur la propagation de l'information et la coordination des cellules nerveuses[6][143].

Enfin, les acides gras poly-insaturés jouent un rôle dans les voies de signalisation cellulaires. Ils ont une action sur deux protéines mises en jeu dans ces voies de signalisation : l'adénylate cyclase et la protéine kinase A(PKA). Après couplage du neurotransmetteur au récepteur (récepteur couplé à la protéine G), l'adénylate cyclase est activée, activant à son tour la PKA, ce qui permet la phosphorylation des canaux ioniques et leurs ouvertures. Ces deux protéines sont impliquées dans diverses voies de signalisation, notamment celle des récepteurs utilisés par la sérotonine (récepteur 5HT₁), par la norépinéphrine (récepteurs $\alpha 2$ et β) ou par la

dopamine (récepteurs D1 et D2). Or, les $\omega 3$ permettent d'augmenter les taux d'adénylate cyclase et de PKA. Ainsi, en cas de carence en acides gras poly-insaturés, les taux d'adénylate cyclase et de PKA sont diminués ce qui sous-entend que moins de canaux ioniques sont ouverts lorsque les récepteurs sont activés. Il faut donc un plus grand taux d'agoniste pour dépolariser la cellule[149].

5. La maladie d'Alzheimer

5.1. Histoire de la maladie d'Alzheimer

Le terme démence provient du latin *dementia* qui signifie perte de l'esprit et de l'intelligence. Apparu au XIV^e siècle, mais très peu utilisé jusqu'au XIX^e siècle. Avant cela, le terme de folie, apparu au XI^e siècle, était le plus utilisé. Tiré du latin *follis*, il désigne le sac, le ballon gonflé d'air[150].

Très tôt, Hippocrate rapporte des troubles du comportement, notamment au cours d'épisodes fébriles[151]. Il les nomme phrénitis, du latin *phrenesia*. Les textes issus de l'Antiquité font aussi l'observation des démences séniles, présentant des troubles de la mémoire. Il faut attendre Philippe Pinel (1745-1826) pour différencier la folie pathologique de la folie ordinaire. Il décrit alors l'aliénation mentale, dont il expose 4 aspects différents : la manie, la mélancolie, la démence et l'idiotie. Jean Etienne Esquirol (1772-1840) met en évidence à son tour une déficience de la mémoire et des fonctions intellectuelles, qui restent tout de même inscrites dans le cadre de l'aliénation mentale. Laurent Bayle en 1822 fait quant à lui la description de la paralysie générale, présentant une inflammation des méninges visible à l'analyse du cerveau. A ce moment, deux théories s'affrontent, l'origine psychologique d'un côté et les lésions cérébrales de l'autre.

L'entrée du mot démence dans le dictionnaire Dechambre de Benjamin Ball (1882) lui confère sa signification actuelle[152]. Sa définition lui associe troubles de la mémoire, du langage et du jugement. Il distingue trois catégories de démences :

- Les démences organiques causées par des lésions des centres nerveux. Elles regroupent la paralysie générale, la démence sénile simple ou compliquée de délires généraux ou partiels, la démence apoplectique avec lésions en foyer
- Les démences toxiques, dues à l'alcool par exemple
- Les démences causées par une « diathèse névropathique », c'est-à-dire liées aux névroses ou suite à des affections mentales.

Aloïs Alzheimer sépare en 1895 l'atrophie « artériosclérotique » de la paralysie générale, par la mise en évidence de différences cliniques et anatomopathologiques. En effet, les lésions des démences artériosclérotiques ont une diffusion différente de celles de la paralysie générale ou de la démence sénile (formes précoces comprises). C'est d'ailleurs à ce moment qu'Aloïs Alzheimer admet l'existence des formes précoces, pas encore reconnues à cette époque. Il publie un article en 1898 dans lequel il fait la description des différents tableaux de la démence sénile et de son diagnostic. Les lésions dégénératives n'étant pas connues, elles sont rapportées à un défaut d'irrigation du cerveau, du fait de l'artériosclérose des artères

cérébrales. Aloïs Alzheimer adhère à cette théorie mais est néanmoins intrigué par les cas préséniles ne présentant pas d'artériosclérose.

En 1907, Aloïs Alzheimer publie un article relatant le cas d'une femme de 51 ans présentant une altération progressive de la mémoire avec désorientation, des troubles du comportement et du langage, et une incapacité à comprendre la situation. L'examen de son cerveau a mis en évidence une atrophie cérébrale diffuse accompagnée d'une artériosclérose des gros vaisseaux. L'histologie a quant à elle révélée une altération des neurofibrilles assemblés en épais faisceaux, ainsi que des petits foyers miliars dans les couches superficielles du cortex, formant une substance anormale. Alzheimer conclut alors en un processus pathologique particulier.

La même année, Oskar Fisher fait la description des nécroses miliars dans une publication, décrites par le terme de « scléroses miliars » par Emil Redlich en 1898. Ainsi, les lésions décrites par Aloïs Alzheimer comme résultant d'un processus spécifique étaient déjà connues sous le nom de « sclérose miliary ». Il met aussi en évidence une prolifération nodulaire des neurofibrilles ainsi qu'une altération des neurofibrilles autour de la plaque. Ces traits sont d'après lui caractéristiques de la démence sénile.

En 1909, Perusini fait l'observation de quatre cas dans sa publication, laissant le soin à la recherche future de tracer le tableau clinique et les altérations histologiques.

En 1910, Kraepelin reprend dans son traité de psychiatrie, l'observation de ces quatre cas auxquels il attribue le nom de maladie d'Alzheimer.

En 1911, dans un nouvel article, Aloïs Alzheimer fait clairement la différence entre processus vasculaire et sénile, et décrit les anomalies histopathologiques de ce qui sera plus tard la maladie de Pick. Il dresse le cas clinique d'une patiente dont les troubles ont débuté à l'âge de 54 ans et qui présente un déficit majeur de la mémoire ainsi que des troubles aphasiques, apraxiques et agnosiques. L'examen neuropathologique met en évidence une atrophie des lobes frontaux tandis que l'histologique montre des plaques disséminées dans le cortex sans dégénérescence neurofibrillaire. Il constate en outre la contradiction entre le grand nombre de plaques, la gravité des symptômes et la conservation de l'architecture du cortex, concluant que les plaques ne peuvent être responsables des signes cliniques. Il remet donc en question, par l'absence de dégénérescence neurofibrillaire, la découverte d'un nouveau processus pathologique. Il ne reviendra pas sur la question après 1911.

L'individualisation de la maladie d'Alzheimer a ensuite été difficile. L'article de 1911 prend part pour une forme atypique et précoce du processus sénile, décrivant des troubles aphaso-agnoso-apraxiques dès le début de l'affection, associés à des plaques séniles et une dégénérescence neurofibrillaire. En 1913, Simchowicz en Pologne affirme que les plaques séniles ne sont pas caractéristiques d'une pathologie singulière car rencontrées dans diverses psychoses, relevant simplement d'un processus sénile. En 1924, Lhermitte et Nicolas classifient les démences, séparant démences séniles simples et complexes (maladie d'Alzheimer). Ce n'est qu'en 1962 que Delay et Brion séparent la maladie d'Alzheimer présénile de la démence sénile, sur des critères cliniques. A l'inverse, en 1970, les britanniques regroupent sur des critères neuropathologiques, la maladie d'Alzheimer et la

démence sénile type Alzheimer, celle-ci ayant les mêmes critères histopathologiques que la maladie d'Alzheimer. A partir de ce moment, la maladie d'Alzheimer ne représente plus une forme précoce de la démence sénile mais devient bien un processus particulier. La démence sénile type Alzheimer en est la forme la plus fréquente.

L'individualisation de la maladie d'Alzheimer s'est faite par sa différenciation face à la démence vasculaire. Alzheimer a dès le début fait la différence entre processus dégénératif et processus vasculaire, bien que les deux phénomènes soient présents chez la personne âgée. Ainsi, la concomitance des deux phénomènes rend leur séparation difficile. L'hypothèse de l'origine vasculaire est longtemps admise. En 1950, suite au développement de l'artériographie des vaisseaux cérébraux, la fréquence des sténoses carotidiennes et des artères intracrâniennes est mise en évidence. L'hypothèse est ensuite infirmée en 1975, quand Hachinski *et al.* mettent en évidence la nécrose tissulaire. La démence artériosclérotique devient alors démence par infarctus multiples. Mais les facteurs vasculaires ont un réel impact sur la maladie d'Alzheimer, les lésions vasculaires favorisant l'apparition de la démence.

Il a fallu ensuite séparer la maladie de Pick de la maladie d'Alzheimer. Arnold Pick, par observations macroscopiques, décrit des atrophies lobaires chez des patients ayant une atrophie sénile et une aphasie. En 1911, Alzheimer montrait des cas d'atrophie lobaire sans plaques séniles ou dégénérescence neurofibrillaire. De plus, il met en évidence des inclusions neuronales argentophiles ainsi que des cellules de forme gonflée. Ils deviendront les corps et cellules de Pick. Avec une histopathologie variable (avec ou sans lésions type Alzheimer ou Pick), certains auteurs affirment qu'il est impossible de les distinguer. Delay, Brion et Escourolle en 1960, prouvent que l'on peut les distinguer par leur sémiologie. En 1980, le DSM-III donne le terme général de démence dégénérative primaire, toutes les démences étant liées à une maladie d'Alzheimer, leur diagnostic reposant uniquement sur le caractère histopathologique. D'un point de vue clinique, aucune différence n'est visible entre la maladie de Pick et les formes atypiques de la maladie d'Alzheimer ou de démences atteignant les lobes frontaux[153][154].

5.2. Epidémiologie

La maladie d'Alzheimer touche 750 000 à 1 000 000 de personnes en France. Quatrième cause de décès en 2008, d'après le CépiDc, elle a connu une progression de 71,8% depuis 2000[155]. Cette évolution, due au vieillissement de la population, induit une augmentation de près de 5% des effectifs, de 12% des hospitalisations et de 2% de la mortalité entre 2007 et 2010. Les projections pour le futur estiment que d'ici 2030, entre 1,29 et 1,40 millions de personnes seront atteintes de la maladie d'Alzheimer. La prévalence de la pathologie évolue avec l'âge : de 0,5% avant 65 ans, elle est de 2 à 4% après 65 ans et atteint 15% dès 80 ans. Elle est prédominante chez les femmes, avec un ratio femme/homme supérieur à 2. Elle représente un taux de mortalité de 11,4% chez les plus de 65 ans, toutes causes confondues[1].

Les coûts de la maladie d'Alzheimer sont séparés en deux parties (Tableau 25):

- Les coûts directs rassemblent les coûts directs médicaux (consultations, médicaments, hospitalisations, soins infirmiers, et accueils de jour) et les coûts médico-sociaux (hébergement temporaire, aide professionnelle)
- Les coûts indirects qui correspondent à l'aide familiale.

Tableau 25 : Coûts directs (en euros) et indirects individuels par niveau de sévérité de la maladie d'Alzheimer [156]

	<i>Moyen</i> <i>MMSE<20</i>	<i>Modéré</i> <i>20<MMSE<16</i>	<i>Modéré</i> <i>15<MMSE<11</i>	<i>Sévère</i> <i>MMSE≤10</i>
<i>Médical direct</i>				
Médical	494 (5%)	759 (4%)	962 (4%)	1223 (4%)
Soins infirmiers	4363 (43%)	4650 (28%)	4957 (20%)	6040 (18%)
Accueil de jour	30 (0.3%)	39 (0.2%)	44 (0.2%)	53 (0.2%)
<i>Médico-social direct</i>				
Aide marchande	9946 (44%)	7199 (43%)	11535 (46%)	15718 (47%)
Sous-total	9946 (97%)	13352 (79%)	18325 (73%)	24058 (72%)
<i>Médico-social indirect</i>				
Aide non marchande	291 (3%)	3526 (21%)	6836 (27%)	9333 (28%)
Total	10237	16878	25161	33391

Parmi les dépenses liées à la maladie d'Alzheimer, les soins infirmiers et l'aide marchande représentent deux tiers des coûts. D'autres part, les coûts directs, quelque soit le niveau de sévérité de la maladie, représentent la presque totalité des coûts. Par ailleurs, on remarque que les coûts augmentent parallèlement à la sévérité de la maladie[156].

5.3. Signes cliniques

La maladie d'Alzheimer présente un tableau clinique complexe, reflétant la topographie et la sévérité des lésions[157].

Les premiers signes cliniques, et les plus représentatifs, sont les troubles de la mémoire. Ils sont en général les premiers symptômes de la maladie et restent constants tout au long de son évolution. Atteignant la mémoire à court terme et la mémoire à long terme, la mémoire immédiate (vigilance) semble rester longtemps intacte. La déficience de la mémoire à court terme (ou mémoire de travail) correspond à une diminution globale des capacités de traitement de l'information, alors que la mémoire à long terme très déficitaire touche les souvenirs directement accessibles et les événements vécus dans le temps et l'espace. La mémoire à long terme est altérée le plus tôt tandis que la mémoire à court terme est conservée plus longtemps. De même, la mémoire sémantique (connaissances générales) est atteinte plus tardivement que la mémoire épisodique (mémoire des événements vécus avec leur contexte). Ces atteintes sont rapidement corrélées aux troubles du langage oral et écrit (troubles de la mémoire autobiographique). Enfin, la mémoire implicite (procédurale) est moins atteinte que

la mémoire explicite (déclarative) ce qui leur permet de participer à des apprentissages. Avec les troubles de la mémoire, les intrusions et fabulations sont fréquentes. Les troubles de la mémoire apparaissent tour à tour suivant l'évolution : la mémoire épisodique est touchée la première, suivie de la mémoire de travail, la mémoire sémantique et enfin la mémoire procédurale, reflétant la propagation des lésions cérébrales, commençant par l'hippocampique et s'étendent aux aires frontales, aux aires associées temporales puis aux structures sous-corticales.

La fréquence et la sévérité des troubles du langage écrit ou oral suivent l'évolution de la maladie[158]. Touchant 1/3 des cas au début, ils s'étendent à 100% des cas au stade de démence sévère. Le langage spontané reste longtemps conservé, sans erreur phonologique ou syntaxique majeure, mais moins informatif du fait de la détérioration de la sémantique. D'où l'utilisation de paraphrasies puis de jargon. En outre, il existe chez les patients une anomie, c'est-à-dire une difficulté à nommer les objets, les patients gardant tout de même la capacité à les reconnaître. Elle est plutôt due à la perte de la mémoire lexicale (concerne la forme ou le son des mots) ou à une erreur de discrimination sémantique. Le discours narratif est lui aussi détérioré, corrélé à l'évolution de la maladie, et rendant difficile la description d'images complexes ou de situations imagées. Les répétitions, longtemps conservées pour des mots ou des phrases simples, se détériorent progressivement pour des phrases complexes. La compréhension auditivoverbale et la compréhension visuelle élémentaire restent longtemps possible, autorisant la lecture de mots à voix haute. L'articulation et la phonologie ne sont altérés qu'à un stade très avancé de la maladie, donnant lieu à des écholalies (répétition tout ou une partie des phrases de l'interlocuteur), des palilalies (répétition involontaire de syllabes ou de mots) ou des logoclonies (répétition d'éléments du langage, souvent les dernières syllabes). Les troubles du langage écrit s'expriment en début de maladie, sous forme d'agraphie aphasique, se traduisant par des substitutions, dysorthographies, erreurs grammaticales, perturbations spatiales du graphisme ou des diminutions du discours narratif. Ils sont reliés à une diminution du métabolisme dans l'hémisphère gauche (gyrus angulaire).

Les manifestations apraxiques (incapacité à effectuer un mouvement ou une série de mouvements) touchent l'organisation gestuelle, la plus précoce étant l'apraxie constructive. Les tests d'écriture et de dessin révèlent des erreurs de placement ou d'organisation spatiale, l'oubli d'une partie de l'espace, des simplifications, un manque de perspective, de parallélisme ou de concentricité ou encore des recouvrements. De même, il existe des apraxies réflexives (impossibilité à reproduire des mouvements abstraits avec les deux mains), apraxies buccolinguales (incapacité à siffler, souffler ou à réaliser tout type de mouvement utilisant les muscles du visage) et de l'habillement (incapacité de s'habiller correctement). Ces apraxies révèlent une atteinte hémisphérique partiellement latérale.

Les manifestations agnosiques (incapacité à reconnaître certains stimuli en absence de déficit sensoriel primaire) sont présentes dans 1/3 des cas, représentées par des troubles de la reconnaissance visuelle d'images complexes, de visages ou d'objets. Quelques cas d'agnosie visuelle (incapacité de reconnaissance visuelle), d'asimultagnosie (impossibilité de saisir la signification d'une scène complexe), de négligence visuospatiale (trouble de l'orientation, de l'attention spatiale) ou de syndrome de Balint (paralysie psychique du regard) ont aussi été révélés.

Il existe également des troubles des fonctions exécutives c'est-à-dire la perte d'initiative, des capacités de jugement ou de raisonnement, des fonctions d'organisation et de régulation des tâches[159]. Ces troubles sont caractéristiques de la maladie d'Alzheimer mais non spécifiques. Les tests les mettant en évidence demandent aux patients de trouver des similitudes, de résoudre des problèmes simples ou de réaliser des tâches dans lesquelles entrent en jeu l'attention, la catégorisation ou la programmation. Ces troubles reflètent la gravité de la démence ainsi que la sévérité des lésions frontales.

Des troubles psychiques et du comportement sont fréquemment retrouvés dans la maladie d'Alzheimer. Les épisodes dépressifs majeurs authentiques sont rares, au contraire des démences vasculaires. Ils se déclarent plutôt en début de maladie, certainement du fait de la conscience qu'a le patient de son statut cognitif. Ce sont simplement des comportements passifs, souvent associés à des troubles de l'attention, une perte d'initiative, une diminution de l'activité, un manque de réactions émotionnelles et une anhédonie (incapacité à ressentir des émotions positives). Ils s'expriment le plus souvent par des agitations, des comportements agressifs, des errances, un manque d'hygiène, des incontinences sphinctériennes, ou des changements dans le rythme de sommeil. Ces troubles suivent la progression le déclin cognitif. Les cas de suicide sont malgré tout rares. La dépression a un effet défavorable sur le pronostic vital, réduisant l'espérance de vie des malades. Par la suite, la dépression est souvent confondue avec l'apathie. Présente dans 72% des cas, elle correspond à des troubles de la motivation et de l'initiative, induisant une diminution de l'initiative motrice, une perte d'intérêt cognitif, et une diminution du ressenti affectif. Au contraire de la dépression, le patient apathique réagit à l'incitation. Il existe aussi des exaltations de l'humeur et des désinhibitions (8% des cas)[160]. Ce sont des états pseudo-maniaques, induisant états d'euphorie transitoire avec ou sans désinhibition (grossièreté, avances sexuelles) ou interprétations délirantes (persécutions, érotomanie). L'anxiété touche 48% des cas. Elle peut apparaître avant les signes cognitifs, du fait de la prise de conscience du patient face à ses troubles. Elle est fonction de la personnalité des patients : il peut s'agir de tics obsessionnels, de préoccupations hypochondriaques ou encore de conduite régressive. Quand la verbalisation devient difficile, elle se transforme en appels à l'aide, cris, déambulations, fugues soudaines ou évitements phobiques (peur de l'eau, de l'étranger). Les patients atteints de la maladie d'Alzheimer présentent aussi des perturbations émotionnelles. En effet, deux types de troubles cohabitent ou se suivent : l'émoussement affectif et l'incontinence émotionnelle. L'émoussement affectif s'exprime par une diminution affective, une perte de la recherche de plaisir ainsi que par le repli et l'indifférence. L'incontinence émotionnelle est quant à elle retrouvée chez 38% des cas dans les formes modérées à sévères et induit une labilité émotionnelle importante, donnant lieu à des changements d'humeur brutaux et des réactions de panique. Les patients ont alors tendance à pleurer plus facilement lors de pensées tristes, de témoignages d'affection, de départ de proches, d'évènements tristes à la télévision ... Des cas de conduite régressive sont à noter, induisant négligence, refus de s'alimenter ou aux soins. Il peut aussi exister une instabilité psychomotrice donnant lieu à des déambulations (errances sans but, exploration des lieux, fugues), des akathisies (incapacité à rester assis ou allongé) ou un syndrome de Godot (suivi du soignant dans tous ses déplacements). Des agitations existent dans 46 à 90% des cas. Elles sont verbales (injures, cris) ou physiques, agressives (coups,

griffures, fugues) ou non (errance). L'agitation précoce doit faire penser à une origine vasculaire de la démence. Enfin, il peut aussi exister des compulsions et stéréotypies, entraînant comptage à voix haute, bruxisme (grincement des dents) ou répétitions gestuelles et verbales.

Les troubles de la marche n'entrent pas dans le tableau de la maladie d'Alzheimer mais sont néanmoins présents chez 30 à 50% des patients après plusieurs années d'évolution. Ils consistent en une apraxie de la marche associée à un réflexe de grasping (de préhension). Ils reflètent l'atteinte frontale ainsi que la dilatation ventriculaire. Rarement, il existe une triade parkinsonienne chez les patients, associant akinésie, rigidité et tremblements. Le signe le plus fréquent est la rigidité, avec des phénomènes de « roue dentée » rares, mais plutôt une hypertonie d'opposition ou une association des deux. Les tremblements de repos ne sont pas fréquents, les tremblements d'attitude étant plus rencontrés. Quelques dyskinésies bucco-linguo-faciales ont été décrites dans les formes évoluées.

Peuvent également survenir, des phénomènes de myoclonies ou des épilepsies. La fréquence des myoclonies est faible, moins de 10% des cas, mais elles annoncent un pronostic défavorable, d'autant plus si elles surviennent en début de maladie. Les épilepsies sont présentes dans 10 à 30% des cas, à un stade avancé.

Les déficits sensoriels ne sont pas fréquents non plus. La dégénérescence du nerf optique entraîne des troubles visuels d'origine centrale. Les troubles auditifs contribuent à amplifier le déclin intellectuel. La perception olfactive est quant à elle très endommagée, en raison des lésions de la voie olfactive[157].

Divers états psychotiques peuvent apparaître, souvent de façon tardive et entraînant une dégradation de la maladie plus rapide[161]. Les délires paranoïdes simples et sans bizarreries sont présents dans 22% des cas. Ils concernent la vie de la personne, lui-même ou son entourage proche (accusations de vol, de préjudices ou jalousie). Il existe aussi des cas d'hallucinations visuelles ou auditives, chez 10 à 50% des cas. Une apparition prématurée doit faire penser à une maladie à corps de Lewy. Le patient fait alors l'amalgame entre passé et présent, représentations imaginaires et objets réels. Dans 25% des cas, on retrouve des troubles de l'identification. Reliés aux troubles de la perception visuelle ou à la prosopagnosie (incapacité à reconnaître des visages), ils impliquent les objets, les lieux, les personnes familières ou le patient lui-même. Le phénomène du fantôme est amplifié dans les endroits obscurs ou en présence d'objets perçus comme inquiétants par le patient (ombres, dessins). Enfin, il existe, le plus souvent en début de maladie, des phénomènes de Capgras, la non-identification des personnes alors que le patient le reconnaît formellement. Les patients accordent une ressemblance mais pensent voir un sosie ou un imposteur.

Enfin, les derniers troubles identifiés sont les troubles des fonctions instinctuelles[162]. Dans 40% des cas, des troubles du sommeil sont relevés. En début de maladie, ce qui est déjà observé au cours d'un vieillissement normal est accentué, le sommeil est coupé avec plusieurs réveils et un éveil matinal précoce. Ces troubles du sommeil induisent une hypersomnolence diurne, favorisée par l'apathie et le manque de stimulation. Les éveils nocturnes sont souvent associés à des confusions et une agitation. Des phénomènes de parasomnies sont également possibles, mettant les rêves en action. A un stade évolué, le rythme veille-sommeil peut être

complètement inversé. Les troubles alimentaires ne sont pas rares. L'appétit est diminué dès le début de la maladie, entraînant amaigrissement et pouvant aller jusqu'à la malnutrition. Ces troubles alimentaires sont associés à la perte de goût et de l'odorat. A un stade évolué, les troubles alimentaires sont encore plus présents, avec une opposition associée aux troubles praxiques. L'hyperphagie et la boulimie sont des phénomènes beaucoup plus rares. Enfin, il existe aussi des troubles sexuels, l'apathie induisant un désintérêt avec diminution de la libido et de l'activité sexuelle. Au contraire, dans 3 à 6% des cas, on observe une désinhibition avec perte de la décence, avances à des inconnus, propos à connotations sexuelles, masturbation en public ou passage à l'acte avec violence sexuelle[160].

5.4. Lésions cérébrales

Plusieurs types d'atteintes cérébrales existent. La production puis l'agrégation de peptides A β au niveau extracellulaire donne naissance à des fibrilles de peptides A β , qui sont à la base des plaques séniles. Au niveau intracellulaire, ce sont des fibrilles de protéine tau hyperphosphorylées qui forment les dégénérescences neurofibrillaires. Aux côtés de ces phénomènes pathologiques, il existe également une perte neuronale et synaptique.

5.4.1. Amyloïdogenèse

La plaque sénile a été identifiée au XIX^e siècle, la première observation étant réalisée en 1892 par Bloch et Marinesco et la première description détaillée en 1907 par Fischer (il l'appelle à ce moment nécrose miliare)[163]. Le cœur de la plaque est constitué d'une « substance amyloïde » mise en évidence par le rouge Congo. Sa nature est longtemps restée incertaine. Virchow la prend au début pour un sucre de par sa réaction au lugol. C'est ce qui lui doit son nom, -ïde signifiant « qui ressemble à », amylo- se rapportant à l'amidon. Mais le caractère protéique de la substance est vite établi. Une fois la substance isolée, Glenner constate qu'il s'agit de plusieurs protéines, la séquence étant différente selon la maladie. Il en arrive à la conclusion que ce n'est pas la structure primaire qui compte, mais la structure secondaire hélicoïdale ou β -plissée. Ainsi, l'abondance de la structure β -plissée rend la substance insoluble et lui confère son caractère amyloïde. Les protéines constituant la substance amyloïde sont naturellement présentes dans l'organisme, mais elles sont anormalement concentrées dans le cerveau des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer.

En 1984, les composants majeurs des dépôts amyloïdes sont décrits, mettant ainsi en avant le peptide amyloïde, aussi nommé peptide A β . Trois ans plus tard, le clonage du précurseur de ce peptide est réalisé, révélant la β -amyloid precursor protein (β APP). Plus tard, il a été démontré que certaines formes agressives ou précoces de la maladie d'Alzheimer impliquent des loci de gènes présents sur les chromosomes 1, 14 et 21. Les protéines responsables de ces formes précoces sont la β APP et les présénilines 1 et 2 (PS1 et PS2). Ainsi, l'expression de la β APP et des PS dans des cellules en culture, permet de réguler la production du peptide A β . Même si la surproduction du peptide A β n'est pas un phénomène suffisant pour causer la maladie d'Alzheimer, elle y contribue fortement.

La β APP est une protéine transmembranaire. Le peptide $A\beta$ provient de l'action conjointe de deux enzymes protéolytiques. Alors que la β -sécrétase libère l'extrémité N-terminale du peptide, la γ -sécrétase s'occupe de l'extrémité C-terminale. C'est la voie « amyloïdogénique » de maturation de la β APP. La coupure réalisée par la γ -sécrétase dicte le type du peptide $A\beta$. En effet, le peptide peut compter 40 ou 42 acides aminés ($A\beta_{40}$ ou $A\beta_{42}$), les formes comportant 42 acides aminés s'agrègent plus aisément et étant augmentées spécifiquement dans la maladie d'Alzheimer. Il peut y avoir une coupure supplémentaire (coupure ϵ), au dessus de l'extrémité C-terminale : elle libère un fragment ICD ou AICD (β APP intracellular domain) qui joue le rôle de facteur de transcription. Une autre coupure peut avoir lieu au milieu de la séquence $A\beta$, réalisée par une α -sécrétase. C'est la voie 'non amyloïdogénique », qui empêche la production de peptide $A\beta$. Elle libère un fragment sAPP α ayant des propriétés trophique et neuroprotectrice.

La β -sécrétase, agissant à l'extrémité N-terminale du peptide $A\beta$, est une protéase acide aussi nommée β APP cleaving enzyme 1 (BACE1) ou memapsin 2. BACE1 a un homologue, BACE2, mais il n'est présent qu'à faible taux dans le cerveau et de ce fait, contribue peu ou pas à la formation du peptide $A\beta$. La γ -sécrétase s'occupe de l'extrémité C-terminale, produisant les couples $A\beta_{40}/AICD_{59}$ et $A\beta_{42}/AICD_{57}$. Il s'agit d'une protéase particulière car elle permet le clivage de la β APP au niveau de son insertion dans la membrane, milieu hydrophobe, défavorable au clivage qui nécessite une molécule d'eau. Certaines études émettent l'hypothèse que les PS1 et PS2 porteraient elles-mêmes l'activité γ -sécrétase. En effet, il a été observé que les mutations des PS induisent une modulation des taux et de la nature du peptide $A\beta$ formé. De même, l'invalidation du gène codant PS1 se traduit par une forte diminution de la production du peptide, la production devenant nulle si les gènes codant PS1 et PS2 sont tous les deux invalidés. Ainsi, il ne faut pas parler de γ -sécrétases mais de complexe γ -sécrétase dépendant des PS. L'activité γ -sécrétase dépend ainsi des PS et est portée par un ensemble de plusieurs protéines: la nicastrine (NCT), l'anterior pharynx defective 1 (Aph1) et la presenilin enhancer 2 homolog (Pen-2). Enfin, la voie de l' α -sécrétase non amyloïdogénique peut être réalisée selon deux processus, la voie constitutive et la voie régulée. Les nombreuses α -sécrétases existantes sont des métalloprotéases, appartenant à la famille des disintégrines : A disintégrin and metalloprotease 10 (ADAM 10) qui est utilisée par les deux voies et ADAM 17 (aussi appelée tumor necrosis alphaconverting enzyme) qui sert à la voie régulée. Les manipulations génétiques infligées à ADAM 10 induisent une augmentation de son expression et ainsi une diminution de la production de peptide $A\beta$.

La voie amyloïdogénique induit donc la production du peptide $A\beta$. Le peptide $A\beta$ libéré, provenant de la β APP clivée, s'agrège sous forme d'oligomère $A\beta$ puis de fibrilles $A\beta$. Ces fibrilles formeront alors les dépôts amyloïdes (Figure 24). Mais la production de peptide $A\beta$ n'a pas une incidence pathologique systématique. En effet, le peptide $A\beta$ peut ne pas s'agréger sous forme amyloïde. La dérégulation de la production du peptide peut conduire soit à une augmentation de la production, soit à la production de catabolites toxiques.

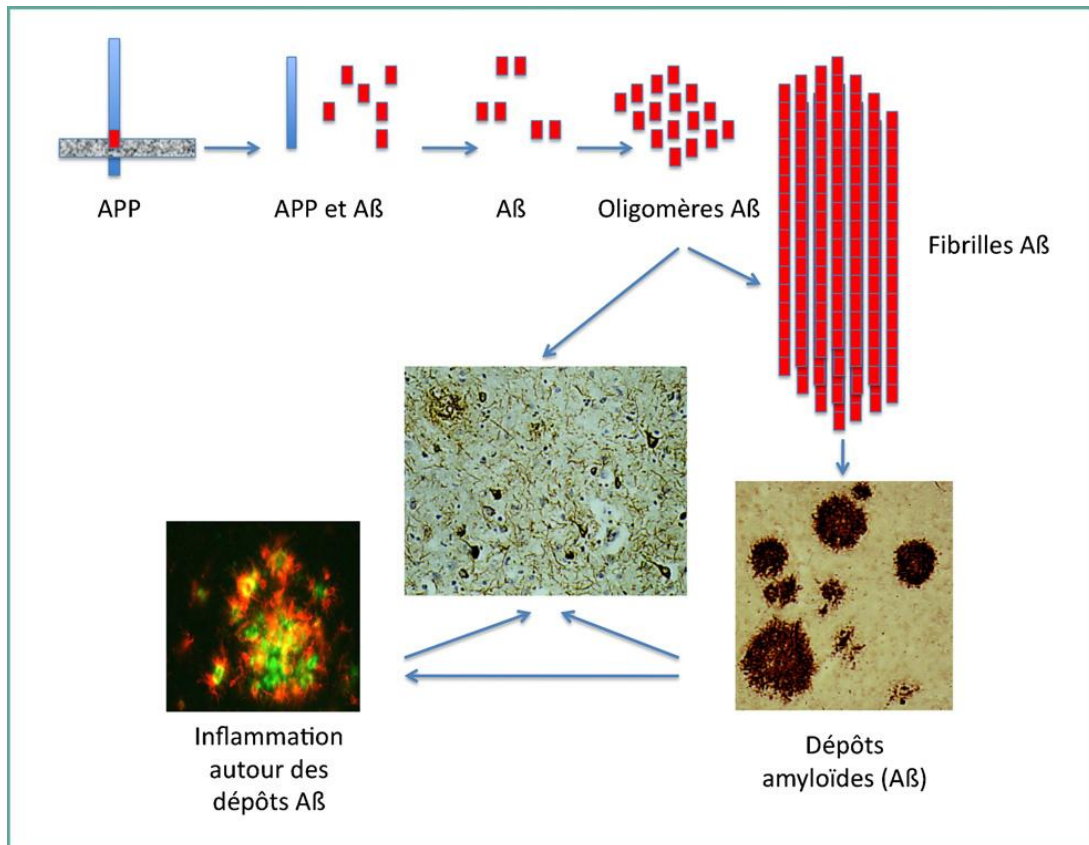


Figure 24 : Formation de fibrilles Aβ par la cascade amyloïdogénique [164]

Le taux de peptide Aβ est régulé par la balance entre les taux de production et les taux de dégradation. Il existe plusieurs protéases assurant de la dégradation du peptide : la néprilysine (NEP), l'enzyme de dégradation de l'insuline (IDE) et l'enzyme de conversion de l'endothéline (ECE)[165].

Au niveau de la substance grise du cortex cérébral des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer, il existe des dépôts de substance amyloïde sphériques, plus ou moins compacts. Ce sont les plaques amyloïdes, un assemblage de protéines disposées en feuillets β plissés. Ils couvrent presque tout le cortex cérébral, se propageant ensuite dans la substance grise corticale, la région hippocampique et le cervelet. Les plaques se forment graduellement. Pour commencer, le peptide Aβ (prédominance de peptide Aβ42) s'agrège petit à petit, à l'extérieur des cellules, formant des dépôts diffus. Ceux-ci, par augmentation de leur concentration en peptide Aβ deviennent plus compacts, donnant les plaques amyloïdes denses. Des neurites en dégénérescence neurofibrillaire se placent autour de ces plaques la transformant en plaque sénile. Les plaques sont progressivement détruites par les macrophages et les astrocytes en même temps que de nouvelles plaques sont formées. Les anticorps anti peptide Aβ permettent le marquage des dépôts. Ceux-ci révèlent alors une grande diversité (Figure 25)[166] :

- Les dépôts diffus sont peu denses mais larges (quelques centaines de microns de diamètre)
- Les dépôts focaux amyloïdes se trouvent au cœur des plaques séniles. Certains ne sont pas entourés de prolongements nerveux : ce sont les stades précoces de la plaque. Ils

contiennent un ou plusieurs macrophages qui pourraient intervenir dans la production de substance amyloïde ou dans sa résorption

- L'angiopathie amyloïde consiste en un dépôt au niveau de la paroi des vaisseaux
- Des dépôts peuvent se faire sous la veine piale (grande veine cérébrale)
- Certains peuvent former de larges « flaques » (lake like) dans le présubiculum.

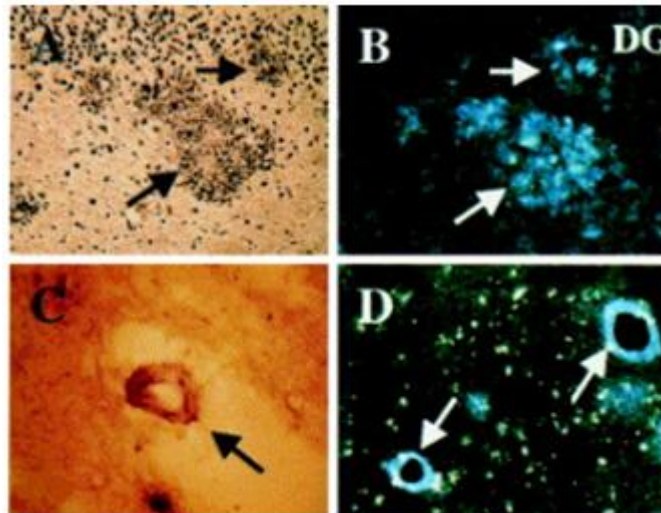


Figure 25 : Plaques amyloïdes (A, B) et angiopathie amyloïde (C, D)[167]. Les flèches des photos A et B mettent en évidence des plaques séniles par la technique de Bielschowsky (A) et par sonde au zinc fluorescente TSQ (B). Les flèches des photos C et D montrent des coupes d'angiopathies amyloïdes par immunocoloration (C) et par sonde au zinc fluorescente TSQ (D).

Les plaques séniles sont aussi composées d'autres constituants[168] :

- Des antiprotéases témoins de l'inflammation : α 1-antichymotrypsine, des facteurs du complément (C1q, MAC)
- La protéine amyloïde P, la protéine présynaptique NACP (α -synucléine), des héparines sulfates protéoglycanes
- L'ApoE, transporteur du cholestérol. Une liaison avec l'extrémité N-terminale du peptide A β a été soupçonnée. Elle joue probablement un rôle dans la clairance et la dégradation du peptide A β [157][164].

5.4.2. Dégénérescence neurofibrillaire (DNF)

Aloïs Alzheimer, grâce à la technique argentique, détecte une accumulation anormale de matériel fibrillaire dans les neurones qu'il nomme dégénérescence neurofibrillaire[163]. Les premières images confirment que les DNF sont composées de protéines fibrillaires : Terry les nomme tubules torsadées mais c'est Kidd qui leur donne le nom qu'elles portent aujourd'hui, *paired helical filaments* (PHF)[169]. Les anticorps anti-neurofilaments ne marquant pas correctement les lésions, Wisniewski et Iqbal développent un anticorps pour marquer

spécifiquement les DNF. Cet anticorps est alors aussi absorbé par les polypeptides habituellement présents dans le cerveau. Brionet *al* (1985) teste alors les anticorps dirigés contre les constituants du cytosquelette du cerveau sur des échantillons provenant de malades d'Alzheimer. Il se rend vite compte que les DNF sont marqués par les anticorps de la protéine Tau[170].

Les DNF sont donc constituées d'une accumulation de fibrilles pathologiques, formées de filaments appelés PHF. Ils sont présent dans le cytoplasme des neurones mais aussi dans les neurites en dégénérescence et aux abords des plaques séniles (Figure 26). Elles touchent surtout la région hippocampique, le cortex temporal et les régions polymodales associatives (cortex préfrontal, temporal supérieur et pariétal), tandis que les régions sensibles ou motrices (cortex occipital, visuel ou frontal moteur) sont moins touchées. La DNF est un processus progressif qui suit une séquence précise. En effet, la DNF est un mécanisme lié à l'âge qui débute dans la région hippocampique. La phase infraclinique de la maladie voit s'étendre la DNF aux régions temporales puis aux régions corticales associatives durant la phase clinique[163].

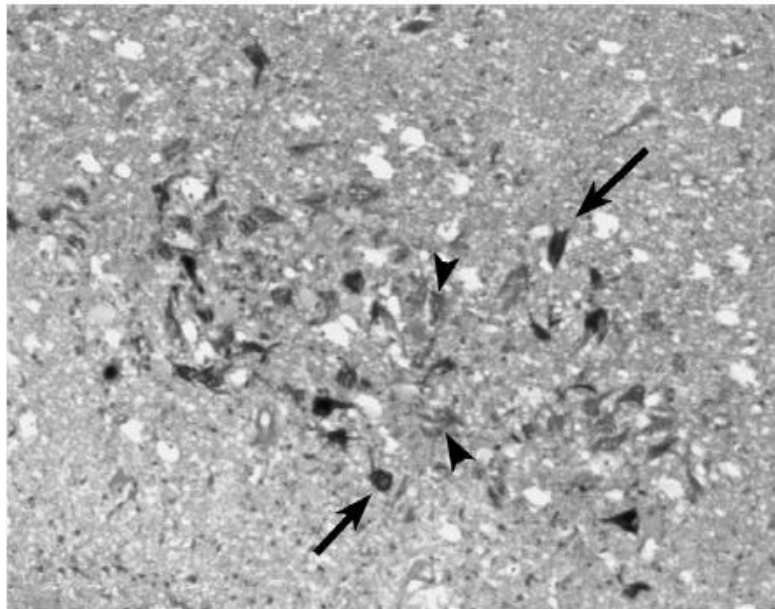


Figure 26 : Dégénérescence neurofibrillaire par la méthode du complexe avidine-biotine peroxydase[163]. Les flèches indiquent les dégénérescences neurofibrillaires alors que les têtes de flèches montrent les dégénérescences neurofibrillaires fantômes (ghost tangles).

C'est en 1985 que la protéine Tau est reconnue comme l'élément principal des PHF qui constituent la DNF[170]. Dans la DNF, ces protéines sont agrégées et hyperphosphorylées. Celles-ci ne sont pas spécifiques de la maladie d'Alzheimer. On les retrouve en effet dans cet état, dans de nombreuses maladies neurodégénératives : ce sont les tauopathies. Elles regroupent entre autre les syndromes parkinsoniens, les démences frontotemporales. Elles sont aussi retrouvées dans la région hippocampique au cours du vieillissement normal. La DNF n'est donc pas spécifique de la maladie d'Alzheimer mais son association aux plaques amyloïdes ainsi que sa disposition caractéristique dans le cerveau sont le reflet d'un processus pathologique associé à la maladie d'Alzheimer.

La protéine Tau est une protéine normalement présente dans le cerveau[171]. C'est une protéine associée aux microtubules, permettant la polymérisation de la tubuline en microtubules. Codée par un gène positionné sur le chromosome 17, elle fait partie de la famille des microtubule-associated proteins (MAP). Il existe six isoformes de la protéine Tau dans le cerveau adulte. Leurs expressions sont régulées au cours du développement. Ainsi, à la naissance, seule l'isoforme « fœtale » est présente. Les autres apparaissent au cours du développement, quatre isoformes étant fortement exprimées (dites majeures) dans le cerveau adulte. La protéine Tau se compose d'un domaine amino-terminal, aussi appelé domaine de projection, dont le rôle est encore mal connu. Il interagirait avec la membrane plasmique et certains organites cellulaires. De l'autre côté, se trouve le domaine carboxy-terminal composé 3 à 4 segments répétitifs (3R ou 4R). Il contrôle la stabilité des microtubules, l'interaction avec les dimères de tubuline étant plus forte avec les protéines 4R. Le principal changement que subit la protéine Tau est la phosphorylation. Parmi les 80 résidus sérine et thréonine qui composent la protéine Tau, plus de 30 sont phosphorylés, le plus grand nombre se trouvant de chaque côté des sites de liaison aux microtubules. La phosphorylation permet de réguler la stabilité des microtubules. Par contre, si la phosphorylation a lieu sur des régions riches en proline qui précède les motifs répétitifs, elle induit alors une diminution de l'affinité de la protéine Tau pour les microtubules et par la suite, leur dépolymérisation. La phosphorylation est réalisée par de nombreuses kinases, tandis que la déphosphorylation est assurée par des phosphatases.

Dans la maladie d'Alzheimer, cette protéine Tau est phosphorylée inhabituellement. La maladie d'Alzheimer est caractérisée par un trois protéines tau majeures, à 60, 64 et 69 kDa (Tau60, Tau64 et Tau69) et une mineure à 74 kDa (Tau74). On sépare la phosphorylation anormale, de l'hyperphosphorylation de la protéine Tau. La phosphorylation anormale correspond à la phosphorylation de sites habituellement non phosphorylés. On parle alors d'épitopes non physiologiques. Au contraire, l'hyperphosphorylation consiste en une phosphorylation d'épitopes physiologiques mais en plus grande quantité par rapport au cerveau normal adulte. Le taux de phosphorylation de la protéine Tau dépend de la balance entre les kinases d'une part et les phosphatases d'autre part.

La présence d'ubiquitine au niveau de la protéine Tau est aussi caractéristique de protéine pathologique de la maladie d'Alzheimer. L'ubiquitine est une protéine de stress impliquée dans la dégradation des protéines à courte vie ou des protéines endommagées. Dans la maladie d'Alzheimer, l'ubiquitine est ainsi associée aux plaques séniles et à la protéine Tau des PHF, la concentration d'ubiquitine reflétant la sévérité de la démence. C'est l'ubiquitine ligase CHIP, associée aux protéines Tau des PHF qui est responsable de cette ubiquitination. La phosphorylation anormale précède l'ubiquitination de la protéine : le système chaperone Hsp70/CHIP régule la demi-vie de la protéine Tau et l'élimination sélective des protéines anormales.

Une dernière modification de la protéine Tau pourrait en faire une caractéristique de la maladie d'Alzheimer : la protéolyse avant son agrégation. Mais cette hypothèse est discutable car l'hyperphosphorylation de la protéine Tau la rend moins faible face à la protéolyse au contraire des protéines Tau normales. Mais d'autre part, le clivage de l'extrémité C-terminale de la protéine Tau par la caspase-3 permet la transformation de la structure de la protéine,

celle-ci étant à ce moment reconnue par l'anticorps MC1. Cet anticorps est un marqueur précoce de l'agrégation de la protéine Tau. De plus, le clivage de la protéine Tau lui permet d'augmenter sa capacité à s'agréger.

La mise en place des DNF suit une cascade précise de réactions. Le peptide A β ou tout autre stress tel que le stress oxydant entraîne la protéolyse de la protéine Tau par des caspases. Les protéines Tau protéolysées sont alors reconnues par l'anticorps MC1. Les protéines Tau complètes et tronquées commencent à s'agréger sur les microtubules, ce qui bloque le transport microtubulaire. L'hyperphosphorylation des protéines pourrait d'un autre côté permettre de les séparer des microtubules et d'empêcher le clivage par la caspase. Mais ceci entraîne leur accumulation au niveau cytosolique, ce qui déstabilise les microtubules. De plus, les produits de la protéolyse faciliteraient l'apoptose et contribueraient à la formation des fibrilles de protéines tau[157][164].

5.4.3. Perte neuronale et synaptique

La perte neuronale dans la maladie d'Alzheimer est difficile à quantifier[163]. En effet, l'épaisseur du cortex sensiblement inchangée, mais ce sont plutôt des colonnes corticales qui disparaissent ainsi que la longueur du ruban cortical qui diminue. La perte neuronale touche plus particulièrement les aires corticales spécifiques (aire entorhinale), des couches spécifiques de ces aires.

L'importance de la mort neuronale est un sujet très discuté. En effet, quand certains auteurs pensent qu'elle survient précocement et est la cause directe des symptômes[172], d'autres affirment qu'elle survient tardivement, au cours d'une phase de la maladie où les symptômes sont déjà présents[173]. La souffrance neuronale est souvent extrême et est liée à la présence et la densité des DNF.

Les mécanismes aboutissant à la mort neuronale ne sont pas clairement établis. L'implication des DNF a ainsi été soulevée. En effet, les DNF sont abondantes dans les régions cérébrales où la perte est élevée. Mais, les DNF peuvent demeurer sous forme de « fantômes » (ghost tangles) lors de la mort des neurones qu'elles affectaient. Ainsi, il a été relevé de nombreux « fantômes » dans l'hippocampe ou encore l'aire entorhinale. La somme des « fantômes » associée au nombre de neurones vivants correspond approximativement au nombre total de neurones observés dans un cerveau normal. L'hypothèse d'un phénomène d'apoptose a aussi été émise. En effet, même si les neurones au cours de la maladie d'Alzheimer présentent un ADN fragmenté, cela ne prouve pas la fréquence de l'apoptose : la migration en échelle de l'ADN n'a pas été mise en évidence et il n'existe pas d'empreinte d'une éventuelle apoptose. De plus, l'utilisation d'anticorps anti-caspase-3 (enzyme impliquée dans la cascade d'apoptose) a montré un faible nombre de neurones apoptotiques. Mais, d'autre part, il existe une relation entre les marqueurs de l'apoptose et les DNF. En effet, certains neurones en DNF expriment des protéines régulant le cycle cellulaire. Il a donc été soulevé l'hypothèse selon laquelle le neurone post-mitotique essaierait de débiter une phase de prolifération mais, l'impossibilité de se diviser entraînerait sa mort.

De plus, il a aussi été relevé une perte synaptique. Celle-ci entraîne l'apparition de zones de spongieuse en bande, notamment au niveau du gyrus denté (Figure 27). L'analyse de coupe cérébrale au microscope électronique a mis en avant une diminution de la densité des synapses mais aussi une augmentation de leur zone de contact. Ainsi, la taille des synapses augmenterait parallèlement à la diminution de leur nombre. La perte synaptique n'est sans doute pas la meilleure explication face aux troubles cognitifs, la quantité de DNF y étant plus liée. Le mécanisme reste lui aussi non élucidé. Une apoptose synaptique, suite à la liaison du peptide A β aux synapses a été suggérée[157].

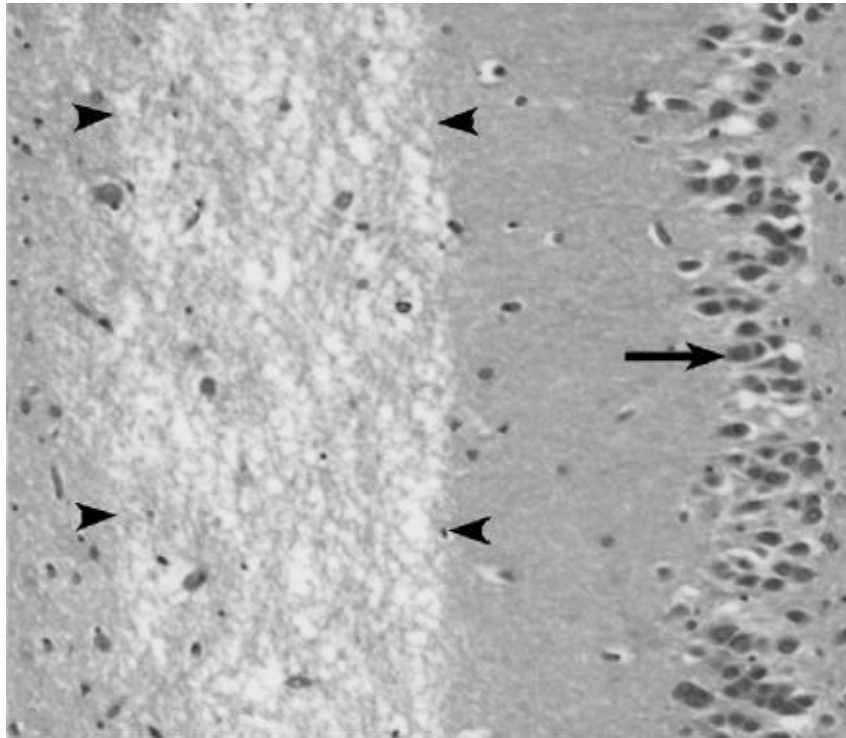


Figure 27 : Spongieuse en bande[163]. Les têtes de flèches mettent en évidence une spongieuse en bande suite à la perte synaptique. Les flèches montrent une couche dans laquelle les corps cellulaires des neurones sont alignés.

5.5. Atteinte des systèmes de neurotransmetteurs

Le système atteint le plus précocement au cours de la maladie d'Alzheimer est le système cholinergique[174]. Les neurones qui abritent ce système se situent dans le septum, s'étendant à l'hippocampe, au noyau basal de Meynert et au cortex. On observe au cours de la maladie, que les noyaux cholinergiques sont altérés, cette altération coïncidant avec la sévérité des symptômes. En effet, l'activité de la choline-acyltransférase, enzyme synthétisant l'acétylcholine (Ach), est très faible, notamment dans l'hippocampe et le cortex cérébral. Ce système aurait de ce fait un rôle central dans la maladie d'Alzheimer, le déficit en Ach étant lié aux symptômes cognitifs, fonctionnels et comportementaux. De plus, un lien semble exister entre le métabolisme de la β APP et celui de l'Ach. En effet, le peptide A β soluble empêche la libération de l'Ach tandis que le peptide A β agrégé bloque le transport des lipides et celui de la choline.

La DNF s'étendant rapidement aux autres régions cérébrales, de nombreux systèmes de neurotransmetteurs sont atteints. En effet, les neurones corticaux pyramidaux produisent des amino-acides excitateurs, servant de neurotransmetteurs (glutamate, aspartate). Les grandes cellules pyramidales sont, quant à elles, glutamatergiques. Le système monoaminergique prend racine dans le corps cellulaire des neurones du tronc cérébral, et innervant de vastes régions du cerveau, notamment le cortex et l'hippocampe. Deux neurotransmetteurs sont impliqués : la noradrénaline et la sérotonine. Ainsi, la noradrénaline diminue dans le cortex, ce qui peut se relier à l'existence d'une dépression. De même, la perte neuronale au niveau des noyaux raphés induit une diminution de la sérotonine dans le cortex. Un autre système est lui aussi perturbé, le système glutamatergique. Le glutamate est le principal neurotransmetteur excitateur du système nerveux central. Il serait impliqué dans l'excès d'activation des récepteurs NMDA, entraînant l'entrée et l'accumulation intracellulaire excessive de calcium, ce qui conduirait à la mort cellulaire[157].

Au total, le cerveau subit un effondrement progressif des systèmes de neurotransmetteurs parallèlement à la progression du processus dégénératif[164].

5.6. Génétique de la maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer est une maladie multifactorielle, faisant interagir terrain génétique et facteurs environnementaux. L'implication de la génétique est double dans la maladie d'Alzheimer. D'un côté, il existe des formes monogéniques exceptionnelles, à début précoce (avant 60 ans) et atteignant un sujet sur deux à chaque génération : ce sont les formes autosomiques dominantes. De l'autre côté, ce sont les formes sporadiques, les plus courantes, qui impliquent des facteurs de risques génétiques (polymorphisme de l'ADN)[175].

Les formes autosomiques dominantes de la maladie d'Alzheimer sont des formes qui débutent précocement, avant l'âge de 60 ans. Trois gènes ont été identifiés comme étant impliqués dans ces formes familiales[176]. Le premier gène identifié est le gène amyloid- β protein precursor (APP), situé sur le chromosome 21. La mutation de ce gène représente 3 à 5% des formes familiales et 0,5% des cas de maladie d'Alzheimer. Le gène APP code pour une protéine transmembranaire contenant le peptide A β . Il a été identifié aujourd'hui 33 mutations différentes, décrites comme pathologiques, sur le gène APP. La mutation du gène APP induit une forme de maladie d'Alzheimer débutant entre 43 et 62 ans. En outre, les cellules transfectées par les séquences APP mutantes présentent une augmentation de la production de peptide A β 40 et A β 42. Les seconds gènes mutants identifiés sont les gènes des présénilines (PS). Le gène PS1 code pour une protéine membranaire retrouvée dans les neurones, au niveau du réticulum endoplasmique et de l'appareil de Golgi. 185 mutations différentes ont été découvertes, entraînant une forte hétérogénéité allélique. C'est le gène en majorité impliqué dans les formes autosomiques dominantes de la maladie d'Alzheimer, ce gène étant retrouvé dans 70% des cas de forme familiale. La mutation du gène PS1 induit un âge de début autour de 45 ans. Les mutations du gène PS2 décrites aujourd'hui sont au nombre de 13. L'âge de début de la maladie dans ce cas est plus tardif que les cas dus à une mutation du gène PS1, se situant entre 40 et 85 ans. Les PS pourraient intervenir dans le trafic intracellulaire mais leur rôle exact est encore inconnu. Par ailleurs, la protéine PS1 appartient

au complexe de la γ -sécrétase, responsable du clivage de l'APP au niveau de son domaine transmembranaire. Dans des neurones de souris transgéniques qui n'exprime pas PS1, la production du peptide A β est diminuée de 80% (pas de clivage de l'APP).

Les formes sporadiques représentent 99% des cas de maladie d'Alzheimer. C'est l'allèle ϵ 4 de l'apolipoprotéine E (ApoE) qui est surexprimé chez les sujets malades. C'est donc un facteur de susceptibilité majeur. Le gène ApoE est situé sur le chromosome 19 et code pour une protéine. Il présente un polymorphisme puisque trois allèles existent dans la population : ϵ 2, ϵ 3, et ϵ 4 codant pour trois protéines E2, E3 et E4. La protéine ApoE3 est la plus fréquente dans la population (78%). Tandis qu'ApoE2 (7% de la population) est associée à une diminution du LDL-cholestérol et du risque cardio-vasculaire, ApoE4 (15% de la population) est au contraire associée à une augmentation du LDL-cholestérol. Chez les sujets atteints de maladie d'Alzheimer, la fréquence de l'allèle ϵ 4 est très augmentée (35-40%). D'autre part, il existe un effet dosage génétique car le risque de développer la maladie d'Alzheimer est multiplié de 2 à 3 pour les porteurs d'un allèle ϵ 4 et de 12 à 15 pour les porteurs de deux allèles ϵ 4 par rapport à ceux qui n'en portent pas. Mais la présence de cet allèle chez un sujet n'est qu'un facteur de risque génétique. En effet, sa présence n'est pas suffisante (les porteurs peuvent ne pas développer la maladie d'Alzheimer), ni indispensable (les non-porteurs peuvent être atteints) pour développer la maladie d'Alzheimer[157][177].

5.7. Diagnostic de la maladie d'Alzheimer

5.7.1. Conduite à tenir devant un trouble cognitif

Un trouble cognitif peut prendre plusieurs aspects différents. Il peut s'agir de personnes se plaignant d'une modification récente de leur cognition et de leur état psychique. Ou encore, des personnes pour lesquelles les proches remarquent l'apparition ou l'accentuation de troubles cognitifs ou des changements psycho-comportementaux non reliés à une maladie psychiatrique. L'apparition d'un trouble cognitif peut aussi concerner des personnes consultant ou hospitalisées à cause de symptômes pouvant accompagner, révélant ou provoquant un déclin cognitif (chute, syndrome confusionnel, AVC)[178].

La première étape consiste à analyser la sémiologie[179]. Il s'agit d'identifier un syndrome cognitif évocateur ou non de la maladie d'Alzheimer. Les premiers signes sont des déficits de la mémoire épisodique. C'est le meilleur marqueur clinique de la maladie d'Alzheimer débutante. Ces déficits correspondent à une atteinte des zones hippocampiques et parahippocampiques par les DNF.

L'évaluation initiale d'un trouble cognitif est effectuée par le médecin généraliste, en une ou plusieurs consultations. Elle consiste dans un premier temps en un entretien avec le patient, et avec un accompagnant capable de fournir des informations fiables (si le patient donne préalablement son accord). L'entretien permet de définir le type et l'origine du déficit, de retracer l'histoire de la maladie, de rechercher un début insidieux et de reconstituer l'évolution des troubles. Il permet aussi de faire le point sur les antécédents médicaux du patient : antécédents et risque cardio-vasculaires, psychiatriques, traumatismes, antécédents familiaux de maladie d'Alzheimer ou de démence, prises médicamenteuses, d'alcool ou de

toxiques pouvant être à l'origine et aggraver un déficit cognitif. Le médecin recherche également des modifications du comportement et les conséquences des troubles sur les activités quotidiennes. Enfin, il détermine l'environnement du patient (statut marital, environnement social et familial, habitat, aides à domicile) qui conditionneront la prise en charge.

Dans un second temps, le médecin traitant dresse un examen clinique du patient[178]. Il évalue son état général (poids) et cardio-vasculaire (HTA, troubles du rythme). Il définit la présence ou non de déficits sensoriels ou moteurs pouvant influencer les tests neuropsychologiques. L'examen neurologique est longtemps normal dans la maladie d'Alzheimer. Certains signes neurologiques doivent faire penser à un diagnostic différent: signe de Babinski (réflexe cutané plantaire), syndrome pseudo-bulbaire, réflexes archaïques, signes parkinsoniens, myoclonies, mouvements involontaires, troubles de l'oculomotricité, troubles sphinctériens, troubles de la posture ou de la marche, dysautonomie. Il quantifie aussi le degré de vigilance afin d'évaluer la confusion mentale.

L'évaluation fonctionnelle est réalisée grâce à l'échelle simplifiée des activités instrumentales de la vie quotidienne (IADL simplifiée : Instrumental Activities of Daily Living) (annexe 1). Elle évalue 4 items: utilisation du téléphone, des transports, prise de médicaments et gestion des finances. Si la réalisation d'au moins un de ces items nécessite l'aide d'une autre personne, cela signifie que les troubles ont une influence significative sur l'activité quotidienne du patient.

L'évaluation cognitive globale est quantifiée par le Mini-Mental State Examination (MMSE) (annexe 2). L'interprétation doit prendre en compte l'âge, le niveau socio-culturel, l'activité professionnelle et sociale, l'état affectif (anxiété, dépression) et le niveau de vigilance. Le MMSE évalue l'efficacité cognitive globale et permet d'apprécier sa sévérité. Il ne s'agit ni d'un test de diagnostic, ni d'un test de dépistage. Ainsi, un score normal n'exclut pas une maladie d'Alzheimer. De même, un score pathologique peut être le résultat d'un état de confusion passager (trouble de l'attention) ou d'autres maladies neuro-cognitives. D'autres tests peuvent être utilisés, comme des tests de mémoire (épreuve de rappel des cinq mots, Memory Impairment Screen) ou de repérage (test de l'horloge, test de fluence verbale).

Pour tester la mémoire épisodique verbale, le test du rappel libre/rappel indicé (RL/RI) peut aussi être utilisé. Comprenant 16 items, il évalue les performances mnésiques par le rappel spontané (RL) puis, pour les mots oubliés, par le rappel indicé (RI). Il permet ainsi d'identifier un profil d'amnésie hippocampique (RL et RI déficitaires). Les scores RL/RI, reliés à la gravité de l'atrophie de l'hippocampe, sont révélateurs pour $RL < 17/48$ et $RI < 40/48$. Au stade de Mild Cognitive Impairment (MCI), la sensibilité et la spécificité de près de 80% pour repérer les sujets qui vont évoluer vers une démence de type Alzheimer en fait le test le plus discriminant. Il permet, conjointement avec l'analyse du profil biologique, d'identifier les patients MCI qui présenteront un syndrome cognitif de type Alzheimer. Comme tous les autres tests, il ne doit pas être analysé seul.

Enfin, un examen neurosomatique doit aussi être réalisé[180]. Normal dans la maladie débutante, il évolue aux stades modérés et sévères, pouvant induire un syndrome extrapyramidal akinétorigide mais avec peu de tremblements. Des crises d'épilepsies

généralisées sont possibles (plus courant chez les sujets jeunes) mais rares. De même, les troubles psychocomportementaux tels que des hallucinations visuelles, des propos délirants, de l'agitation, des gestes d'hostilité ou d'agressivité sont inconstants et se présentent plutôt à des stades installés. Si ces manifestations arrivent à des stades précoces de la maladie, il faut réorienter le diagnostic sur d'autres causes. Ainsi, les troubles initiaux du comportement accompagnés de changements dans les réactions affectives et émotionnelles conduisent plutôt à un diagnostic de démence fronto-temporale (DFT). De même, des troubles initiaux du langage avec agrammatisme ou anarthrie conduisent à un diagnostic d'aphasie progressive non fluente. Des troubles des champs de la mémoire sémantique verbale et non verbale diagnostiquent une démence sémantique. Enfin, un syndrome parkinsonien accompagné d'hallucinations visuelles et d'idées délirantes devra faire penser à une démence à corps de Lewy.

5.7.2. Conduite à tenir devant la suspicion d'une maladie d'Alzheimer ou d'une maladie apparentée

Le diagnostic étiologique est réalisé par un médecin spécialiste (neurologue, psychiatre, gériatre) et entre dans un protocole multidisciplinaire. Les évaluations cognitives globales, thymiques et comportementales sont appréciées par le binôme spécialiste/généraliste[178].

L'atrophie hippocampique est mise en évidence par IRM. L'IRM présente une sensibilité et une spécificité meilleure au stade de démence (80-85%) qu'au stade de MCI (70-80%). Elle a un intérêt particulier dans le diagnostic différentiel, la maladie d'Alzheimer atteignant plus particulièrement les structures médiales telles que l'hippocampe et le cortex entorhinal. L'atrophie quantifiée par IRM est le reflet indirect de la progression de la DNF. Ainsi, une atrophie de l'hippocampe est le reflet de la sévérité des troubles de la mémoire épisodique. L'atrophie est mesurée grâce à des échelles visuelles et des mesures quantitatives. Ainsi, l'échelle visuelle permet de déterminer qu'une atrophie temporale médiane est corrélée à un haut risque d'évolution d'un sujet MCI vers la maladie d'Alzheimer. De même, les mesures quantitatives permettent de mettre en évidence l'atrophie de l'hippocampe dès le début et son accentuation au cours de l'évolution. Ainsi, la perte hippocampique représente 10 à 15% de son volume en MCI, puis 15 à 30% au stade de démence légère. Cette dernière est observée avant les symptômes cliniques et visible au moins 5 ans avant le diagnostic. Malgré sa détection précoce, l'atrophie de l'hippocampe n'est pas spécifique de la maladie d'Alzheimer. Pouvant résulter du vieillissement, de la maladie de Parkinson, de démences vasculaires ou encore de démences lobaires fronto-temporales, elle présente une spécificité faible. Au contraire, le taux de progression de l'atrophie hippocampique est un bon marqueur de diagnostic précoce de la maladie d'Alzheimer. En effet, elle présente un taux de progression de 3 à 6% par an dans la maladie d'Alzheimer contre 0,5 à 2% chez le sujet âgé témoin. De plus, le repérage d'une atrophie corticale dans d'autres régions spécifiques à la maladie d'Alzheimer amplifie la valeur prédictive du diagnostic (Figure 28).

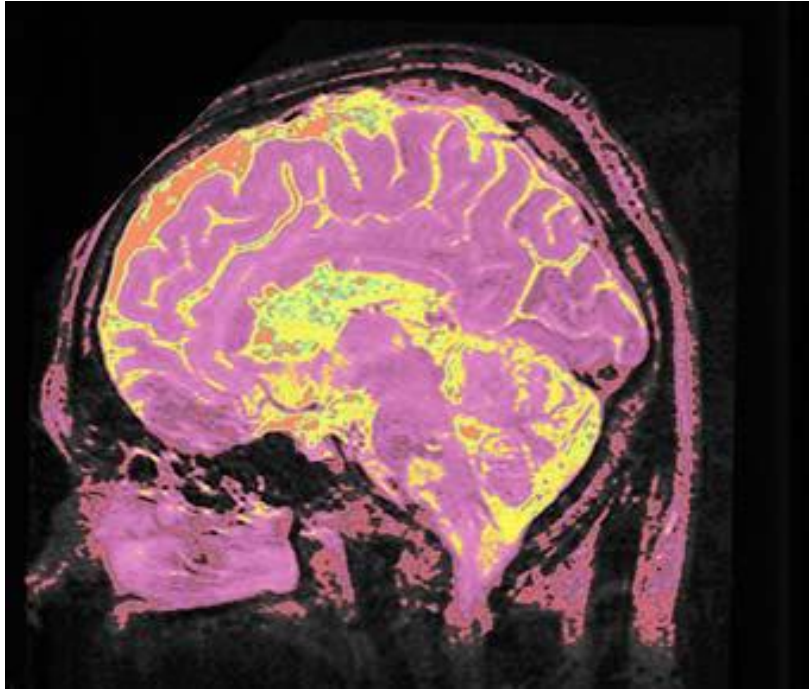


Figure 28 : Atrophie cérébrale révélée par IRM[181]. Les zones colorées en jaune et orange mettent en évidence l’atrophie des lobes temporaux et de l’hippocampe.

L’IRM peut mettre en évidence la présence d’une leucopathie. De nature micro-vasculaire, elle est soit aspécifique (artériosclérose), soit dans le cadre d’une angiopathie amyloïde associée à la maladie d’Alzheimer (microhémorragies lobaires superficielles, lacunes ou micro-infarctus, hémorragies)[179].

La topographie lésionnelle est réalisée par diverses méthodes : la tomographie par émission monophotonique (TEMP = SPECT, scintigraphie cérébrale) ou la tomographie par émission de positons au fluorodésoxyglucose (TEP-FDG)[182]. La SPECT quantifie le débit sanguin local, représentant une image l’activité neuronale. Chez les patients atteints de maladie d’Alzheimer, la SPECT montre un débit réduit dans les régions temporales, pariétales, et occipitales bilatérales mais aucune atteinte des aires primaires, du cervelet et des ganglions de la base. Elle est utile dans le diagnostic de la maladie précoce, qui présente un hypodébit des régions amygdaliennes et hippocampiques bilatérales. La TEP-FDG mesure quant à elle la consommation neuronale corticale de glucose, représentant le métabolisme des neurones corticaux au repos. Elle est indiquée dans les mêmes cas que la SPECT mais présente une meilleure spécificité et sensibilité pour le diagnostic de la maladie débutante. Les patients atteints de maladie d’Alzheimer présente ainsi un hypométabolisme du cortex temporopariétal et cingulaire postérieur mais le métabolisme des régions visuelles, sensorimotrices et du cervelet est conservé (Figures 29 et 30).

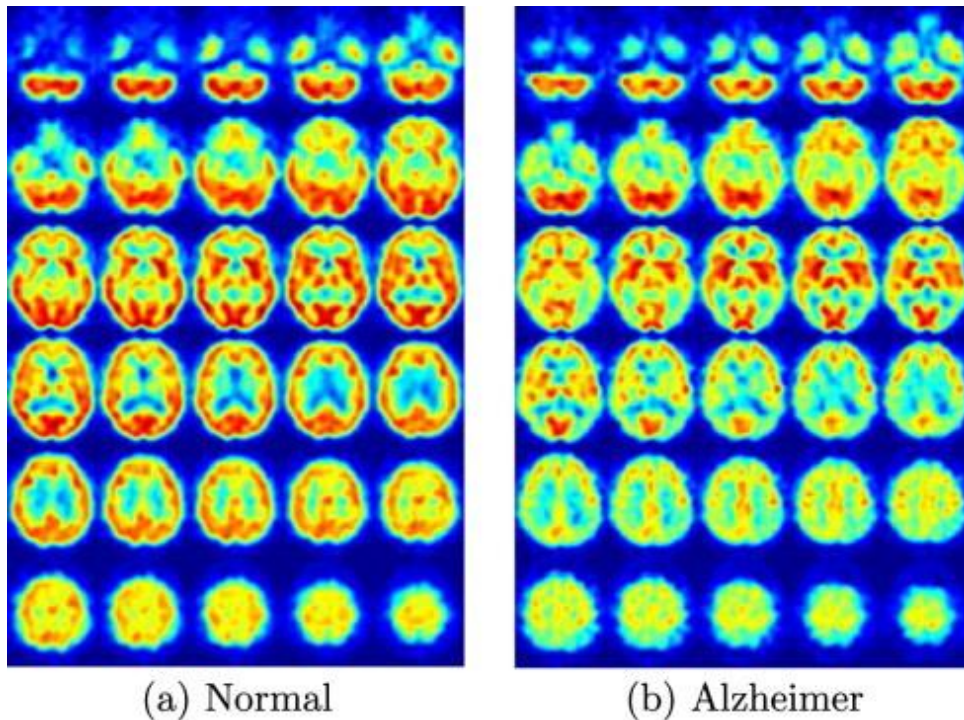


Figure 29 : Tomographie par émission monophotonique d'un patient normal (gauche) et d'un patient atteint de la maladie d'Alzheimer (droite) [183]

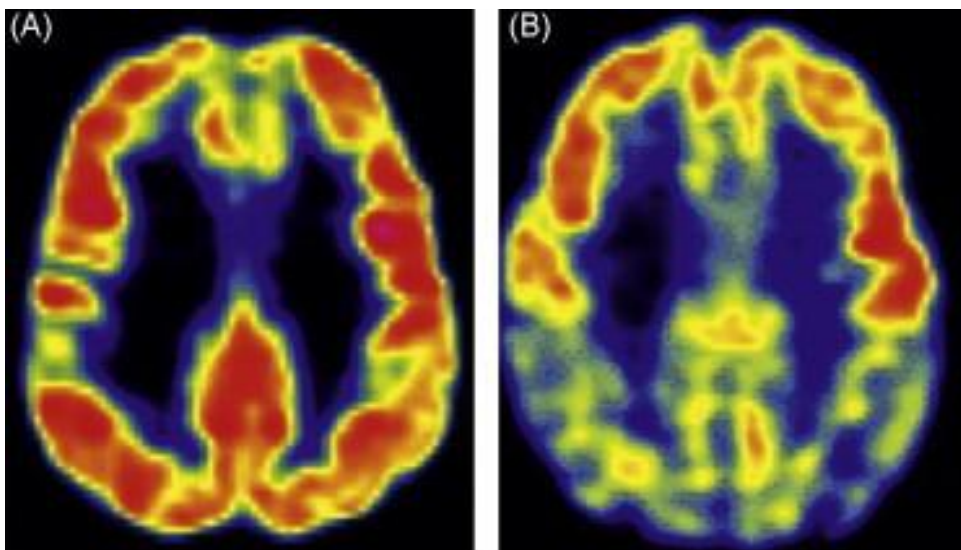


Figure 30 : Tomographie par émission de positons au fluorodésoxyglucose d'un patient normal (gauche) et d'un patient atteint de la maladie d'Alzheimer (droite) [184]

De la même façon, la tomographie par émission de positons à ligand PIB (Pittsburgh compound B) permet l'analyse visuelle et quantitative du dépôt amyloïde fibrillaire[185]. Ainsi, la fixation du ligand est relié au nombre de plaques mais aussi au dépôt fibrillaire diffus et à l'angiopathie amyloïde. La TEP-PIB ne fixant pas la protéine Tau, elle ne donne donc aucune information sur les DNF. Le dépôt amyloïde est évalué grâce à l'index global de fixation du PIB, correspondant au taux de fixation au niveau du ruban cortical et normalisé avec la valeur du cervelet (région de référence car le cervelet n'est atteint qu'à un stade

avancé de la maladie). Ainsi, un index global supérieur à 1,4 est pathologique (TEP-PIB dit positif). Elle permet aussi de différencier les MCI qui évolueront vers une démence, de celles qui resteront stables. Mais une augmentation de la fixation du PIB n'est pas forcément révélatrice d'une maladie d'Alzheimer. Il peut s'agir de démence à corps de Lewy, de démence de la maladie de Parkinson ou d'angiopathie amyloïde. De même, la fixation du ligand peut être possible chez des sujets sains (20 à 30% des cas). Ces sujets contrôle présenteraient alors un risque plus élevé de fragilité cognitive. L'hypothèse a alors été posée, selon laquelle l'imagerie amyloïde permettrait de détecter la maladie d'Alzheimer bien avant les symptômes, les dépôts s'installant avant l'apparition des premiers symptômes. Mais la fixation du PIB chez des sujets asymptomatiques pourrait aussi ne pas être prédictive et ne refléter que des plaques dues au vieillissement (Figure 31).

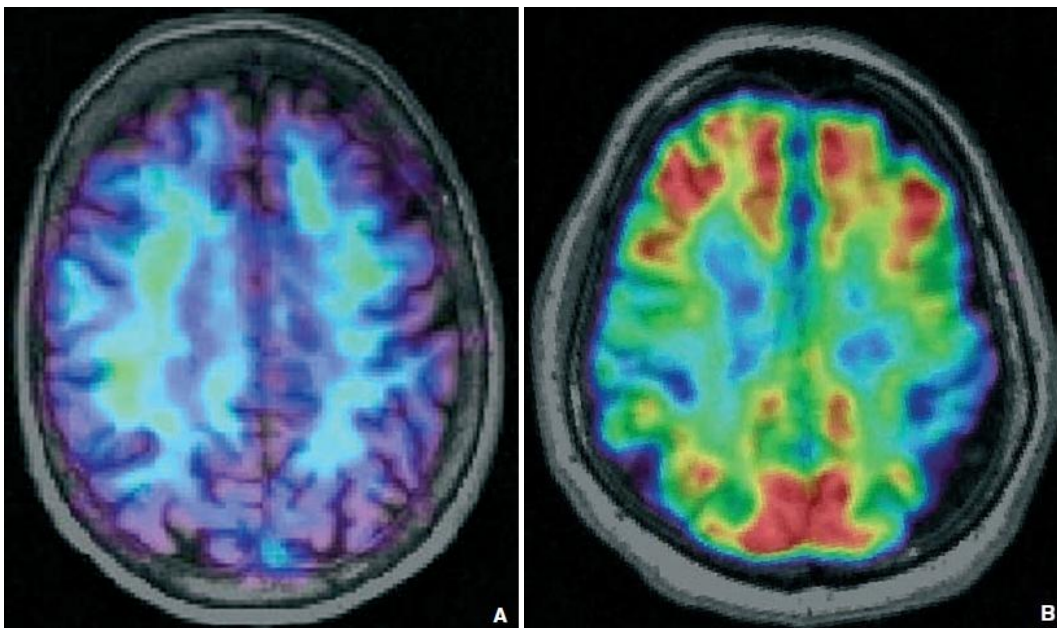


Figure 31 : Tomographie par émission de positons à ligand PIB (Pittsburgh coumpound B) d'un sujet témoin (A) et d'un sujet atteint de la maladie d'Alzheimer (B) [179]

Dans le LCR, plusieurs biomarqueurs peuvent être dosés : la protéine Tau totale, la protéine Tau phosphorylée (P-Tau) et les peptides β -amyloïdes ($A\beta$ 1-40, $A\beta$ 1-42). Une augmentation de la concentration de la protéine Tau totale est reliée à la lyse neuronale. Mais de façon plus spécifique, une augmentation de P-Tau reflète la présence de DNF. Divers sites de phosphorylation sont connus grâce à l'immunochimie : thréonine 121, sérine 199 et thréonine 181 sont donc les trois isoformes qui peuvent être quantifiées dans le LCR grâce à des anticorps monoclonaux. De ces trois isoformes, le dosage de la P-Tau 181 est le plus utilisé. Sous sa forme soluble, le peptide $A\beta$ 42 peut être dosé dans le LCR et le plasma. Etant le plus impliqué dans la pathologie amyloïde, le peptide $A\beta$ 42 par sa forte capacité d'agrégation induit la formation de plaques amyloïdes. Son dosage est une représentation directe de la charge amyloïde cérébrale et est corrélé au nombre de plaques amyloïdes.

Le profil biologique type de la maladie d'Alzheimer regroupe plusieurs critères[179] :

- Une diminution du peptide Aβ42 associée à une augmentation de la protéine Tau totale et de la P-Tau
- Un index de IATI (innotest amyloid Tau index = $\frac{A\beta42}{240+1,18\times tau}$) inférieur à 0,8
- Un ratio tau/Aβ42 supérieur à 1,15
- Un ratio P-Tau/Aβ42 supérieur à 0,2

Ainsi, le profil biologique permet de faire un diagnostic différentiel entre la maladie d'Alzheimer et les autres démences. Ces caractéristiques biologiques sont résumées dans le tableau 26.

Tableau 26 : Profil biologique de différentes démences [179]

	<i>Aβ42</i>	<i>Tau</i>	<i>P-tau</i>
Maladie d'Alzheimer	Très diminuée	Très augmentée	Très augmentée
Dégénérescence cortico-basale	Inchangée ou diminuée	Inchangée ou augmentée	Inchangée
Démence vasculaire	Inchangée ou diminuée	Inchangée	Inchangée
Creutzfeld-Jacob	Inchangée ou diminuée	Très augmentée	Inchangée ou augmentée légèrement
Paralyse supranucléaire	Inchangée	Inchangée	Inchangée
Maladie psychiatrique	Inchangée	Inchangée	Inchangée

La dernière partie du diagnostic consiste en une analyse génétique[178]. La grande majorité des formes étant sporadiques, les mutations génétiques responsables des formes autosomiques dominantes sont rares (moins de 1%). Elles se situent le plus fréquemment dans la tranche des 40-60 ans et ne représentent que 13% de ces cas. Plusieurs mutations sont recherchées : sur le gène de l'APP (15%), et le gène de la PS1 (65%) ou de la PS2 (plus rare). Celles-ci entraînent une production excessive du peptide amyloïde (Aβ42). La mutation du gène SORL1, entraînant l'interaction entre l'APP et la γ-sécrétase, est une cause génétique rare de la maladie d'Alzheimer à début tardif. La recherche de mutation n'est autorisée qu'après signature d'un consentement éclairé. De plus, la recherche chez un parent asymptomatique est possible mais seulement lors d'une consultation génétique multidisciplinaire, et selon des protocoles établis. Parmi, les mutations possibles, il est aussi possible de rechercher les facteurs protecteurs tels que la mutation de l'APP sur une partie du gène cible de la BACE1 (β-sécrétase) qui induit une diminution de la production de peptide Aβ42. De même, la présence de l'allèle E4 sur le gène de l'ApoE constitue un facteur de risque génétique. Tenant un rôle dans la clairance du peptide Aβ, les sujets porteurs présentent un risque 7 fois plus élevé de développer la maladie d'Alzheimer que les sujets porteurs de l'allèle E3. Enfin, la

mutation du gène de la protéine Tau entraîne des taupathies mais n'est jamais responsable de la maladie d'Alzheimer[179][178].

5.8. Traitements

5.8.1. Traitements pharmacologiques

A l'heure actuelle, il n'existe aucun traitement curatif de la maladie d'Alzheimer. Par ailleurs, l'effet des médicaments disponibles n'est que modeste, mais associés à la prise en charge globale, ils montrent une influence sur le déclin cognitif, la perte d'autonomie et les troubles comportementaux[186]. Du fait de leurs effets indésirables fréquents et de leur coût, il est nécessaire chez tous les patients de réévaluer régulièrement leurs bénéfices et leur tolérance. De plus, l'initiation d'un traitement doit aborder le sujet des bénéfices et des effets indésirables possibles auprès des patients et de leurs proches. Enfin, la prise de médicaments doit absolument être sécurisée. Le médecin devra alors évaluer l'autonomie, l'atteinte cognitive et le mode de vie.

Les premières molécules utilisées dans le traitement de la maladie d'Alzheimer sont les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (IAChE)[187]. Il en existe quatre : le donépézil (Aricept®), la rivastigmine (Exélon®), la galantamine (Reminyl®) et la tacrine (Cognex®, retrait d'AMM due à une forte toxicité hépatique). Ils agissent en inhibant les cholinestérases du système nerveux, permettant ainsi l'augmentation de la concentration d'acétylcholine au niveau des synapses. En effet, le déficit en acétylcholine tient un rôle central dans les symptômes cognitifs, fonctionnels et comportementaux. La sévérité de la démence est ainsi corrélée à l'altération des noyaux cholinergiques. Les IAChE sont indiqués chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer, de stade léger à sévère ($10 < \text{MMS} < 26$) ainsi que dans les démences parkinsoniennes (pour la rivastigmine). Les effets indésirables les plus fréquents (10% des cas) sont des troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées, anorexie), des crampes musculaires, des insomnies, une agitation, des hallucinations, des tremblements ou des cauchemars. Les effets cardiaques tels que des allongements de l'espace QT, des blocs auriculo-ventriculaires ou des bradycardies sont rares. Des effets cholinergiques peuvent apparaître, entraînant nausées, vomissements, diarrhées, sécheresses des muqueuses, hyperthermie, mydriase, trouble de l'accommodation ou glaucome. Les IAChE sont les molécules les plus utilisées dans la maladie d'Alzheimer mais, même si elles semblent retarder de 6 mois les déficits cognitifs, elles n'empêchent pas la cascade pathologique.

La seconde molécule utilisée est la mémantine (Ebixa®)[188]. Il s'agit d'un antagoniste voltage non-dépendant des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA). Par son action, elle bloque l'effet du glutamate. En effet, présent à un taux anormalement élevé dans la maladie d'Alzheimer, le glutamate entraînerait un dysfonctionnement neuronal. Le glutamate étant le principal neurotransmetteur excitateur du système nerveux central, l'activation excessive des récepteurs NMDA au cours de la maladie d'Alzheimer entraîne l'entrée et l'accumulation de calcium intracellulaire et donc, la mort neuronale. Mais le bénéfice clinique de la mémantine n'est que modéré et son rapport bénéfices/effets indésirables est faible malgré une diminution de la détérioration cognitive. Elle est indiquée dans la maladie d'Alzheimer de stade modéré à

sévère ($4 < \text{MMS} < 20$), en monothérapie. Les effets indésirables sont rares, principalement des somnolences, céphalées, vertiges, constipations, hypertensions artérielles ou dyspnées[157][187].

5.8.2. Prise en charge non pharmacologique

La prise en charge non thérapeutique utilise divers intervenants[189]. Des interventions directement centrées sur la personne ou centrées sur l'affect et le comportement seront réalisées.

La première intervention axée sur la personne se dirige sur les fonctions supérieures. Les troubles cognitifs s'intensifient avec l'âge. Pour cela, il existe divers programmes de stimulation, de rééducation ou de réhabilitation. Elle permet le maintien des capacités préservées en plus de favoriser de l'adaptation des personnes dans leur milieu. Fondés sur la notion de plasticité cérébrale, c'est-à-dire la possibilité qu'a le cerveau de réorganiser des réseaux neuronaux, ces programmes permettent d'apprendre ou de réapprendre des informations par l'apprentissage, tout en s'appuyant sur les capacités préservées. Ils aident ainsi la personne à conserver de l'autonomie et des activités de sa vie quotidienne. La stimulation cognitive (« cognitive training ») est un autre programme centré sur la personne[190]. Grâce à ses exercices, elle permet au patient de retrouver les capacités qu'il a préservées. Elle vise 3 objectifs principaux. Le premier est le niveau cognitif, l'objectif étant de maintenir les ressources cognitives restantes (attention, concentration, mémoire, langage, fonctions exécutives), de restaurer celles qui sont perdues, de préserver les automatismes et de freiner le désapprentissage. Le second niveau correspond au niveau fonctionnel, qui doit permettre la conservation d'une autonomie maximale en renforçant les performances dans les activités de la vie quotidienne. Le dernier niveau est psychosocial, ayant pour objectif de d'intensifier l'estime de soi, la motivation, la communication verbale et non verbale et les liens sociaux. La stimulation cognitive est pratiquée dans des groupes de 5 à 10 personnes, de stade et niveau socioculturel égaux, sous forme d'atelier mémoire. Les exercices sont rapportés à des activités de la vie quotidienne et permettent de stimuler les capacités restantes. La stimulation peut aussi être pratiquée en individuel. Quelques principes de base sont essentiels : ne jamais mettre en échec, ne pas infantiliser, encourager, valoriser et favoriser tout ce que la personne peut encore réaliser dans un cadre décontracté. La réhabilitation cognitive (revalidation) est plus adaptée à la vie quotidienne[191]. Elle apporte des conseils pour faciliter la mémorisation, face à des problèmes définis avec le patient et ses proches. S'appuyant sur la mémoire implicite ou procédurale encore conservée, elle se définit en trois axes : aider aux performances cognitives, exploiter les capacités mnésiques préservées (méthode de récupération espacée) et fournir un support physique ou une aide externe (aide-mémoire, aménagement de l'environnement). Un autre programme centré sur la personne est la thérapie d'orientation dans la réalité (Realy Orientation Therapy : ROT)[192]. Elle aide le patient à se repérer dans le temps, l'espace ou par rapport à des autres personnes, grâce à des informations. Par l'aménagement de l'environnement de la personne, elle améliore la perception et l'orientation. Elle a pour principe essentiel d'être applicable à la vie quotidienne, tout en prenant en compte le niveau socioculturel, somatique et affectif de la personne. Elle permet aux patients de conserver une certaine autonomie, d'éviter l'émergence de troubles

psychologiques et comportementaux, de renforcer leur estime de soi et de conserver une certaine qualité de vie. Dans la maladie d'Alzheimer à un stade avancé, la stimulation peut être appliquée à tous les actes de la vie quotidienne et dispensée par les soignants.

D'un autre côté, certaines thérapies utilisent des interventions centrées sur l'affect et le comportement. Parmi celles-ci, la thérapie de réminiscence, aussi appelée thérapie par évocation du passé[193]. Son objectif est de conserver et de consolider l'identité du patient, notamment avec l'aide de support multi-sensoriel. Utile dans les stades légers à modérés de la maladie, stades qui conservent une mémoire épisodique, elle s'organise sous forme de séances individuelles, au moins une fois par semaine. Elle permet à la personne de se rappeler de ses souvenirs personnels, soutenu par des supports (photos, musique, vidéos) ou des objets ayant une signification. L'évocation du passé peut aussi se faire grâce à des activités d'art (dessin, peinture, modelage, théâtre, jeux de rôle, travail biographique avec livre de vie, journal) ou sociales (sorties, visites, brocantes, boutiques d'occasion, foires, marchés ...). Permettant aux patients d'être reliés à leur passé, elle leur permet de retrouver leur identité ainsi que des liens sociaux. Dans un autre temps, la thérapie de validation se concentre sur les troubles de l'expression et de la compréhension[194]. Appelée aussi thérapie par empathie (reconnaître quelque chose comme étant valable : « validation therapy »), elle distingue, reconnaît et répond aux émotions du malade, notamment à un stade avancé, lorsqu'il existe des troubles du langage. Au contraire, à un stade où les patients sont conscients de leur déficit et expriment leur souffrance, des psychothérapies à visée relationnelle peuvent s'avérer utiles. Il s'agit de psychothérapies courtes (6 séances individuelles) aidant à s'adapter à la maladie. Elle peut aussi se réaliser sous forme de groupe de parole ou de socialisation. Les thérapies comportementales permettent d'améliorer la relation entre le patient et l'environnement dans lequel il vit. Qualifiée de « ré-adaptative », elle adapte le milieu afin qu'il corresponde aux besoins du patient. Elle permet ainsi la prévention et le traitement des troubles du comportement et de la cognition (troubles perceptifs, désorientation). D'autres méthodes rapportées à la vie quotidienne (densité d'échanges verbaux, autonomie de locomotion, continence, conduite d'habillage) ou participant à la gestion de l'agitation (suppression des stimuli stressants tels que les bruits, la promiscuité ou l'obscurité) jouent un rôle sur le comportement du patient. Elle présente un maximum d'intérêts dans les stades avancés de la maladie. D'autres thérapies sont basées sur la stimulation de l'activité motrice. En effet, les personnes pratiquant une activité physique sont stimulées et moins renfermées, ce qui représente un élément supplémentaire pour leur bon fonctionnement cognitif. Les exercices sont axés sur l'équilibre, la motricité, la force, la résistance, la latéralisation et la connaissance du corps. Enfin, la stimulation sensorielle et les thérapies à médiation présentent un intérêt chez les patients présentant une désafférentation sensorielle du fait des déficits sensoriel, gnosique et mnésique. De ce fait, le traitement de l'information n'est pas satisfaisant ce qui amplifie la désorientation. Il faut pour cela un environnement stimulant au niveau sensoriel (travail sur la lumière, les sons, les éléments tactiles, les odeurs). La musicothérapie en est un bon exemple. Elle permet aux patients de communiquer quand le langage verbal est difficile, exprimant ainsi leurs émotions ou leurs angoisses. D'autres arts peuvent être utilisés en thérapie, tels que la peinture, la sculpture et le modelage. Dans les stades sévères de la maladie, une stimulation répétée des sens empêche une désafférentation complète. Elle se

réalise grâce à des musiques douces, des massages, des diffusions d'odeurs, des stimulations du goût et de l'équilibre et d'un environnement simple[189].

5.8.3. Traitements en cours d'évaluation

Les nouvelles perspectives de traitement sont tournées vers les dépôts A β et les DNF. Ce sont des traitements appelés « disease modifying », c'est-à-dire capables de modifier l'évolution de la maladie et d'agir sur les processus physiopathologiques[195].

Les thérapies qui ciblent les dépôts A β sont diverses : médicaments favorisant la clairance du peptide A β (immunothérapie active ou passive), médicaments inhibant ou modulant la production du peptide A β ou médicaments empêchant l'agrégation du peptide A β . L'étude des formes familiales autosomiques de la maladie d'Alzheimer a identifié des mutations au niveau du gène qui code pour l'APP. Une de ces mutations a permis de créer un modèle murin de maladie d'Alzheimer qui ont par la suite développé des plaques amyloïdes et des troubles de la mémoire identiques à celles de la maladie d'Alzheimer. De ce fait, Schenk *et al* (1999) ont immunisé ces souris, avec un peptide A β 42 humain, avant ou après la formation des plaques[196]. L'immunisation avant le développement des plaques évite leur apparition tandis que l'immunisation réalisée après freine leur progression. De plus, l'immunisation n'entraîne pas de lésions cérébrales, ni de complications. Un peu plus tard, Janus *et al*(2000) ont montré que les souris vaccinées présentaient une amélioration dans les tâches de mémoire spatiale[197]. Plusieurs mécanismes sont alors envisagés : l'activation des cellules microgliales par le complexe antigène-anticorps, la solubilisation du complexe anticorps-antigène produit ou le transfert des dépôts A β vers la circulation systémique. Il existe deux types d'immunisations : active via un vaccin ou passive par injections répétées d'anticorps monoclonaux anti-A β . La première génération de vaccin ayant subi un échec, une seconde génération est en développement, utilisant des fragments N-terminaux du peptide A β 42 qui permettent un meilleur contrôle de la réponse T-lymphocytaire. D'autres molécules permettent de moduler la production du peptide A β . Le clivage de l'APP par les sécrétases libère le peptide A β . La γ -sécrétase étant composée de préséniline, de nicastrine, de PEN et de l'APH-1, il est donc nécessaire de développer une molécule qui agit spécifiquement sur la fonction catalytique sans toucher aux autres fonctions physiologiques. L'inhibition de la β -sécrétase est aussi à l'étude. Une autre approche pour moduler la production du peptide A β serait la stimulation de la voie non pathogène. Ainsi, l'augmentation de l'activité de l' α -sécrétase ralentirait la production du peptide A β 42. La dernière cible des thérapies anti-A β est l'inhibition de l'agrégation du peptide. L'Alzhemed® (glycoaminoglycane) fixe le peptide A β , ce qui empêcherait son agrégation. Mais les résultats négatifs en phase III ont conduit à l'arrêt de l'essai. Ceux-ci sont alors portés sur les ions Cu²⁺ et Zn²⁺, impliqués dans l'agrégation et la toxicité du peptide. Ainsi, le Cliokinol®, chélateur des ions cuivre et zinc passant la BHE induit une diminution des dépôts A β chez la souris transgénique. Malheureusement, les essais se sont révélés négatifs chez l'Homme.

D'autre part l'hyperphosphorylation des protéines tau en font une excellente cible thérapeutique[198]. La perte de fonction induite par la phosphorylation excessive des protéines peut être inversée par déphosphorylation, grâce à l'action de phosphatases. Les

protéines tau ont de nombreux sites de phosphorylation, de nombreuses kinases sont alors capables de les phosphoryler : glycogène synthase kinase 3- β (GSK-3 β), CDC2-like kinase (CDK-5), signal regulating kinase-2 (ERK-2), microtubule-affinity-regulating kinase (MARK), protéine kinase A (PKA). Parmi elles, la GSK-3 β ainsi que la CDK-5 sont les plus étudiées sur les modèles animaux. Ainsi, le lithium, inhibiteur de la GSK-3 β n'a montré aucune efficacité. Au contraire, le méthylthioninium chlorure (Trx0014) a montré des résultats en phase II sur les données cliniques et paracliniques. De même, des anticorps monoclonaux anti-tau sont aussi développés[195].

6. Implication des oméga-3 dans la maladie d'Alzheimer

Le DHA est le principal oméga-3 du cerveau, surtout présent dans les membranes neuronales et la substance grise. Les études épidémiologiques prospectives menées montrent un lien entre une faible consommation de poisson ou de DHA et un risque élevé de maladie d'Alzheimer. Malgré ce lien prouvé, les expériences menées sur la supplémentation en DHA, avec ou sans EPA, se révèlent peu encourageantes jusqu'à maintenant[9].

6.1. L'homéostasie du DHA dans la maladie d'Alzheimer et au cours du vieillissement cérébral

Le désaccord entre les études épidémiologiques qui mettent en évidence un lien entre effet neuroprotecteur et consommation de poisson ou de DHA, et les essais cliniques de supplémentation dans la maladie d'Alzheimer qui ne démontrent pas ce lien, font apparaître quelques points clés[199].

Les études post-mortem de cerveaux permettent l'analyse de leur composition en acides gras lorsqu'ils sont atteints de maladie d'Alzheimer. Les modèles animaux montrent un taux cérébral de DHA diminué, associé à des scores cognitifs ou comportementaux diminués eux-aussi. Ainsi, des études ont révélé des taux de DHA cérébral inférieurs dans la maladie d'Alzheimer, notamment le DHA libre dans l'hippocampe (mémoire et apprentissage). Parmi les régions corticales et les classes de phospholipides étudiées, la seule différence est un taux de DHA inférieur de 13% dans la PS de la substance grise du gyrus frontal et temporal supérieur. Or, la maladie d'Alzheimer atteint le cortex frontal et temporal, ces derniers ayant rarement une composition en DHA inférieure aux témoins. En outre, une étude rassemblant des échantillons cérébraux (témoins et malades) classifiés en fonction de la neuropathologie, montre une concentration corticale identique sans atteinte de l'hippocampe[200]. De plus, le DHA est rarement le seul acide gras affecté. En effet, l'atrophie cérébrale observée lors du vieillissement normal entraîne une diminution de la concentration en phospholipides de la substance grise d'environ 20%, ayant donc un impact sur le profil d'acides gras. C'est dans cette optique que la Memory and Aging Project (Chicago) tente de réunir des données alimentaires chez un panel de participants qui donneront leur cerveau à leur mort, afin de donner des informations sur le lien entre consommation d'oméga-3 et maladie d'Alzheimer. Plusieurs problèmes découlent des études post-mortem. En effet, elles ciblent le DHA, mais

ses précurseurs, non mesurables in vivo, peuvent aussi être importants pour la santé cérébrale. D'autre part, le DHA libre subit un turn-over selon deux voies : le recyclage dans et hors des phospholipides par la DHA-CoA ou la production de résolvines et de neuroprotectines via la voie des docosanoïdes. Mais ce turn-over survient dans un délai de quelques secondes alors que le délai d'extraction des lipides post-mortem est de 3 à 4 heures. En conclusion, chez les modèles animaux, on retrouve clairement un DHA cérébral inférieur, dans la plupart des classes de phospholipides et des régions cérébrales, et corrélé de façon positive avec la sévérité et/ou la durée de la déplétion. Mais tandis que les modèles humains associent la maladie d'Alzheimer à une faible consommation de poisson ou de DHA, les études post-mortem ne révèlent pas toujours un taux de DHA cérébral inférieur dans la maladie d'Alzheimer. Une consommation insuffisante d'oméga-3 peut participer à l'évolution vers la maladie d'Alzheimer, mais elle ne semble pas suffisante pour la causer. De plus, une grande consommation d'ALA peut favoriser la production de DHA, pouvant expliquer un DHA cérébral normal face à une consommation non optimale. Mais dans ce cas, pourquoi la maladie d'Alzheimer est clairement associée à une consommation insuffisante de DHA ? Et pourquoi le DHA cérébral reste-t-il normal alors que la fonction cognitive décline ?

La personne âgée, même en l'absence de déficit cognitif, a une homéostasie du DHA altérée[201]. Ainsi, un taux supérieur de DHA peut refléter une consommation supérieure de poisson mais des essais de supplémentation ont montré que la personne âgée a une réponse plasmatique au DHA supérieure d'environ 40% à celle des jeunes adultes. Donc, un taux haut de DHA plasmatique chez la personne âgée suggère une consommation supérieure associée à une homéostasie différente (absorption, transport, métabolisme). On suit le métabolisme du DHA avec du DHA marqué au ^{13}C , dans deux groupes séparés par 50 ans d'âge. On remarque que le ^{13}C -DHA plasmatique est supérieur chez la personne âgée et son flux par le plasma est différent de celui de la personne jeune. En effet, l'enrichissement plasmatique en ^{13}C -DHA dans les acides gras libres et les triglycérides des personnes âgées est 4 à 5 fois supérieur aux jeunes adultes, mais transitoire (disparaît 24 heures après l'administration). D'autre part, l'enrichissement des phospholipides et des esters de cholestéryl survient après 24 heures mais perdure 28 jours ; la clairance du DHA semble ralentie chez la personne âgée[202].

Un autre facteur semble influencer le métabolisme du DHA. En effet, les personnes porteuses d'apoE4 ont un risque élevé de maladie d'Alzheimer[177]. Les études épidémiologiques montrent une association protectrice entre la consommation de poisson ou des taux élevés d'EPA et DHA plasmatique ou d'AGPI-n3 mais uniquement chez les personnes ne portant pas apoE4[203].

Ainsi, deux facteurs de risque ont une influence sur le métabolisme du DHA, l'âge et le génotype. Aussi, si les différences de métabolismes sont exacerbées, ceci expliquerait l'échec des essais de supplémentation en DHA dans la maladie d'Alzheimer[204].

L'étude de la demi-vie du DHA pourrait aussi fournir des pistes quant à son rôle dans la maladie d'Alzheimer[205]. La β -oxydation du ^{13}C -DHA produit du ^{13}C -CO₂, et permet l'estimation de la demi-vie du DHA dans le corps, soit environ 35 à 40 jours (15 fois la demi-vie du ^{13}C -ALA). Il n'y a aucune différence dans la demi-vie du DHA des personnes jeunes et âgées. Son étude permet d'évaluer les paramètres perturbant le métabolisme du DHA, comme

la maladie d'Alzheimer, le taux de consommation de DHA ou apoE4. Le calcul du turn-over du DHA dans le cerveau permet de fixer sa demi-vie à 2,5 ans, soit 20 fois plus que dans le corps. Le calcul de la demi-vie du DHA cérébral pourrait-elle fournir une piste pour comprendre l'inefficacité des suppléments en DHA dans la maladie d'Alzheimer ? En effet, malgré une consommation faible, le DHA cérébral est maintenu à des taux normaux. Chez les malades étudiés, le taux de DHA dans les lipides plasmatiques totaux était de 1% (confirme une faible consommation) mais il était normal dans les phospholipides de la matière grise. La demi-vie du DHA cérébral évolue-t-elle en fonction du taux de DHA plasmatique ?

Outre le métabolisme du DHA et le calcul de sa demi-vie, l'étude du taux de DHA plasmatique pourrait donner des informations sur le statut en DHA de la maladie d'Alzheimer. En effet, les études chez les personnes atteintes de maladie d'Alzheimer, reportent des taux faibles de DHA dans les lipides totaux, les phospholipides et les esters de cholestéryl plasmatiques[206]. Au contraire, d'autres études ne reportent aucune différence[207]. Le profil des acides gras dans les lipides plasmatiques totaux ne représente pas une bonne mesure du statut en DHA car il masque un taux bas de DHA dans les phospholipides alors qu'il est supérieur dans les esters de cholestéryl. Ainsi, malgré une consommation faible, certaines étapes du métabolisme telles que le transport et la clairance sont certainement anormaux, entraînant un taux bas de DHA dans les phospholipides et plus haut dans les esters de cholestéryl. Ceci pourrait être une information clé concernant le manque de résultats d'une augmentation de la consommation de DHA sur la cognition. Le taux de DHA plasmatique pourrait aussi servir à évaluer la consommation de DHA. Le calcul de la consommation n'est pas aisé, du fait d'erreurs de mesures et de la variabilité quotidienne. Lorsque la consommation du DHA est diminuée à partir de 1000 mg/j, le DHA plasmatique diminue de 4% au maximum, sans jamais passer sous le seuil de 0,5%, même chez les personnes qui ne consomment pas du tout de DHA. Les végétariens par exemple, ne consommant peu ou pas de DHA ou d'EPA, ont quand même un taux mesurable de DHA, maintenu par les réserves adipeuses ou un turn-over plus lent. Le corps humain peut-il rester sain avec une consommation de DHA inférieure aux recommandations ? La synthèse de DHA ne semble pas être la solution car les taux plasmatiques n'évoluent pas après supplémentation en EPA ou LA. Le turn-over du DHA augmente-t-il ou diminue-t-il quand la consommation est faible ? Dans ce cas, est-ce qu'il aide, maintient ou compromet le fonctionnement des tissus[208] ?

La consommation cérébrale du glucose dans la maladie d'Alzheimer pourrait aussi être impliquée dans l'utilisation cérébrale du DHA. Le cerveau humain adulte a de grands besoins en énergie, 22 à 23% des besoins énergétiques du corps entier. Le cerveau, au contraire des autres organes, ne peut stocker que quelques minutes de carburant, du glucose sous forme de glycogène. Aussi au contraire des autres organes, il peut utiliser les acides gras comme substrats directs au glucose. L'utilisation du glucose par le cerveau se fait au moyen de transporteurs GLUT et de trois types cellulaires : les capillaires, les astrocytes et les neurones. Une déficience à ce niveau est observée dans la maladie d'Alzheimer mais n'est pas encore clairement localisée. En effet, les jeunes adultes porteurs d'apoE4, ont un transport de glucose plus faible que les non porteurs. La détérioration de l'utilisation, de la consommation et de la provision du glucose pourrait mener à un épuisement cérébral dans la maladie d'Alzheimer.

Elle coïncide d'ailleurs avec l'atrophie de la substance grise et est sans doute influencée par la consommation d'oméga-3. Si l'on fournit au cerveau atteint de maladie d'Alzheimer plus de carburant (supplément de glucose ou de kétoène, injection d'insuline), on observe une amélioration transitoire de la cognition. De plus, la consommation ou l'utilisation faible du glucose par le cerveau est corrélée à un taux faible de DHA cérébral. Dans les épisodes dépressifs majeurs, la consommation de glucose par le lobe temporal varie directement comme le DHA plasmatique. Malgré cela, la supplémentation en EPA et DHA n'a aucun effet sur la consommation cérébrale de glucose, pouvant expliquer pourquoi les suppléments en DHA semblent inefficaces dans la maladie d'Alzheimer. En effet, si le cerveau est incapable d'obtenir et d'utiliser le glucose pour produire de l'ATP, il sera alors incapable de répondre de façon positive quand les molécules dont il a besoin lui sont présentées. Le DHA représente un dilemme pour le cerveau car il est sensible aux mêmes agressions oxydantes qui entraînent le processus neurodégénératif. La disponibilité faible de carburant peut contribuer à la neuropathologie et au stress oxydant ou, au contraire, elle peut représenter une réponse protectrice contre la neuropathologie. Le cerveau est de ce fait partagé entre séquestrer le DHA pour empêcher sa peroxydation ou le rendre disponible pour les membranes, la synthèse de docosanoïdes et la neutralisation de la neuroinflammation[209].

Plusieurs questions découlent de ses informations sur l'homéostasie et le métabolisme du DHA dans le cerveau vieillissant. L'homéostasie change-t-elle avec le vieillissement, rendant le cerveau plus vulnérable à la neurodégénérescence ? Pourquoi les études de supplémentation en DHA sont-elles inefficaces[199] ?

6.2. Implication des glycérophospholipides et des médiateurs lipidiques dérivés des glycérophospholipides dans la pathogenèse de la maladie d'Alzheimer

L'attention portée aux lipides dans le mécanisme neuropathologique de la maladie d'Alzheimer a des origines anciennes. En effet, Aloïs Alzheimer décrit une « forte et extraordinaire accumulation de matière lipoïde dans les cellules de ganglion, la microglie et les cellules de la paroi vasculaire ». La visualisation de sections de tissus ces dernières années a permis d'observer la distribution de molécules lipidiques et de leurs métabolites endogènes. Les recherches ont alors été dirigées sur le cholestérol et les autres composés lipidiques cérébraux[210].

Le cerveau est l'organe le plus riche en cholestérol (25% du cholestérol total), notamment au niveau de la gaine myélinique et de la membrane plasmique des astrocytes et des neurones. Les membranes neuronales sont aussi composées de glycérophospholipides (GPs), de sphingolipides et de protéines, distribués de façon asymétrique dans la double couche membranaire et jouant un rôle dans l'intégrité structurelle et le réseau de transduction du signal (conversion des signaux extracellulaires de la surface cellulaire au noyau). Les lipides présents dans les membranes ont une grande importance : une membrane composée de GPs et de sphingolipides renforcera l'asymétrie des lipides, alors qu'une membrane composée de cholestérol et de sphingolipides formera des rafts lipidiques, permettant la transduction du

signal. Les protéines composant la membrane et liées au GPs, offrent quant à elles une activité optimale aux récepteurs, canaux ioniques et enzymes de la membrane. Le métabolisme des GPs, sphingolipides et cholestérol de la membrane, par l'action d'enzymes telles que la PLA₂, la sphingomyélinase ou l'oxygénase, produit des médiateurs lipidiques. Leurs taux sont régulés par le régime alimentaire : la forte consommation d'AA (huiles végétales) entraîne l'augmentation de la production d'eicosanoïdes qui stimulent l'expression des cytokines pro-inflammatoires alors qu'un régime riche en DHA (poissons, huile de poisson) permet la production de docosanoïdes qui inhibent les cytokines pro-inflammatoires[211].

6.2.1. Médiateurs lipidiques enzymatiques dérivés de l'AA et du DHA dans la maladie d'Alzheimer

L'hydrolyse des GPs par la PLA₂ libère de l'AA ou de DHA et des lysophospholipides[21]. L'AA est métabolisé par les COX-1 ou 2, les LOX ou les époxygénases (EPOX), produisant des prostaglandines (PG), leucotriènes (LT), lipoxines (LX) et thromboxanes (TX). Ce sont les eicosanoïdes. Le DHA est quant à lui métabolisé par 15-LOX créant des résolvines et neuroprotectines et par 14-LOX qui produit des marésines. Ce sont les docosanoïdes. Les lysophospholipides libérés lors de l'hydrolyse des GPs peuvent suivre trois voies. Ils peuvent être acylés avec ou sans CoA afin de restaurer la composition en GPs des membranes, être acétylés par l'acétyl-CoA pour produire le PAF pro-inflammatoire ou être hydrolysés par les lysophospholipases, ce qui libère des acides gras et des glycérodiesters[212].

Activité de l'AA et de la PLA₂ :

Le cerveau présente un taux bas d'AA, et seulement peu de LA y est convertit : il compte donc sur une supplémentation régulière à partir du plasma[213]. L'AA non estérifié entre dans le cerveau (environ 18 mg/j) et est activé par l'acyl-CoA synthétase d'acides gras longue chaîne. Il est ensuite estérifié en position *sn-2* des phospholipides neuronaux. C'est la PLA₂ qui le libère des phospholipides. Il existe plusieurs isoformes de PLA₂ : PLA₂ de phosphatidyléthanolamine (PE-PLA₂), cytosolique (cPLA₂) et sécrétoire (sPLA₂). C'est PE-PLA₂ qui initie l'agression neuronale par une diminution des taux de plasmalogène, entraînant une augmentation de la perméabilité de la membrane neuronale et un influx de calcium. Celui-ci induit le déplacement de cPLA₂ du cytosol vers la membrane plasmique ou nucléaire, entraînant l'activation et l'hydrolyse de la membrane neuronale constituée de PC. Quand l'influx de calcium parvient au seuil du milli molaire, la sPLA₂ est activée, amplifiant l'agression des cellules neuronales et leur mort. C'est l'activation de cPLA₂ qui produit de l'AA, alors que l'activation de PE-PLA₂ produit du DHA[214].

La cPLA₂ libère l'AA de la position *sn-2* des lysophospholipides neuronaux[215]. Il est alors transporté vers le réticulum endoplasmique où il est recyclé en phospholipide par l'action successive de l'acyl-CoA synthétase et de l'acyltransférase. Une petite fraction est métabolisée en eicosanoïdes et autres produits, tandis que le reste subi la β -oxydation mitochondriale[216].

L'AA joue de nombreux rôles dans le fonctionnement cérébral[21]. Il peut réguler l'activité de plusieurs enzymes, telles que la PKA, la PKC, la NADPH oxydase, la choline acétyltransférase ou la caspase-3. Il module aussi l'expression des gènes, par interaction avec des éléments de la structure des gènes. L'AA a une influence sur les récepteurs au glutamate, les produits de la PLA₂ pouvant moduler la libération du glutamate et la potentialisation à long terme. L'AA peut par conséquent affecter l'excitotoxicité du glutamate. D'ailleurs, après exposition des neurones au glutamate, les activités de cPLA₂ et sPLA₂ sont exacerbées. De plus, l'inhibition de la cPLA₂ au niveau de l'hippocampe permet la protection des neurones pyramidaux face à une carence en oxygène ou en glucose et la diminution de la libération d'acides aminés excitateurs. De son côté, sPLA₂ a un effet synergique sur l'augmentation transitoire du calcium dans les neurones hippocampiques et sur la libération d'AA dans les neurones corticaux, ceux-ci induits par des concentrations toxiques ou non de glutamate. En effet, dans les neurones corticaux, l'association de la sPLA₂ exogène avec le glutamate entraîne l'augmentation de la libération d'AA à partir de la PC ou de la PE. Malgré ces découvertes, la contribution exacte des isoformes de la PLA₂ dans le mécanisme de transmission synaptique par le glutamate n'est pas encore élucidée[217]. Par ailleurs, Chiricozzi *et al.*(2010), ont montré que le groupe IIa de l'isoforme de sPLA₂ a une activité spécifique dans les neurones corticaux à la suite de la stimulation du récepteur NMDA, et l'inhibition de son activité prévient la mort par apoptose induite par ce récepteur. Sur des neurones en culture, la présence d'AA amplifie la réponse à la stimulation NMDA[218]. Alexandrov *et al.*(2006) ont pu identifier le domaine sensible à l'hypoxie sur gène de la PLA₂ et donc, l'ARNm présent au niveau des cellules endothéliales des microvaisseaux cérébraux. Une hypothèse a alors été proposée, selon laquelle un processus d'ischémie puis de reperfusion permettrait l'activation de la cPLA₂, entraînant la libération excessive d'AA et, augmentant l'excitotoxicité. Pour certains auteurs, la cPLA₂ amplifierait la production d'EROs par occlusion de l'artère cérébrale moyenne. Pour d'autres, c'est le stress oxydant qui entraînerait la phosphorylation de la PLA₂. Cette interaction produit une boucle de feedback, les EROs augmentent l'activation des kinases, menant à encore plus d'activité de cPLA₂. L'inhibition de ces kinases se fait par des signaux MAPK (ERK). Le stress oxydant joue aussi un rôle dans l'apoptose des neurones. Il peut en effet activer les protéines p38 (régulation de l'expression de nombreuses cytokines) et MAPK (voie de prolifération cellulaire), entraînant l'activation des caspase-8 et caspase-9. Ainsi, l'interaction p38/MAPK amplifie la blessure neuronale, tandis que l'inhibition de l'activité de p38 diminue la phosphorylation de cPLA₂ et atténue la blessure. De plus, l'AA libéré directement par PLA₂ stimule la phosphorylation p38/MAPK et ERK-1 et 2[219]. Enfin, la diminution du flux sanguin cérébral et l'augmentation de la résistance vasculaire cérébrale, sont reliées à l'activité de la PLA₂ et de ce fait, à la libération d'AA. Ainsi, les patients atteints de MCI présentent un flux sanguin régional augmenté dans l'hippocampe gauche, l'amygdale droite, la tête du noyau caudal droit, le putamen ventral et le globulus pallidus. Les patients atteints de maladie d'Alzheimer présentent quant à eux un flux sanguin régional diminué dans le cortex pariétal inférieur gauche, le cortex frontal latéral gauche, le cortex temporal supérieur gauche et le cortex orbitofrontal gauche.[220] Ces modifications du flux sanguin sont en accord avec une diminution de l'activité de la PLA₂ dans le cortex pariétal, temporal et

préfrontal, faisant ainsi le lien entre métabolisme des phospholipides et régulation sanguine altérée[221][222].

Eicosanoïdes et EROs :

Les eicosanoïdes comprennent les prostaglandines (PG), les leucotriènes (LT) et les thromboxanes (TX). Ce sont des molécules amphiphiles, ce qui leur permet de traverser les membranes cellulaires et d'agir sur les récepteurs aux alentours des cellules[21]. Les eicosanoïdes sont les médiateurs de la neuroinflammation, comme les activateurs du complément, les chemokines, les cytokines, les EROs ou les systèmes enzymatiques inflammatoires. Ils sont exprimés et libérés par la microglie, les astrocytes et les neurones, favorisant ainsi la neuroinflammation dans le cerveau. Ces médiateurs peuvent favoriser le processus APP par stimulation de l'enzyme BACE1, donnant naissance à un cycle vicieux[223]. Il a été montré que l'utilisation prolongée d'AINS bien avant le début de la démence permet l'inhibition de la COX, diminuant les risques de développer une démence (notamment chez les personnes porteuses de un ou deux allèles $\epsilon 4$ de l'apoE). Un essai nommé ADAPT (Alzheimer's Disease Anti-Inflammatory Prevention Trial) a testé une association d'AINS (naproxène) et d'anti-inflammatoire sélectif de la COX-2 (célécoxib) sur des individus normaux et à risque pour la maladie d'Alzheimer. Bien que l'essai ait été interrompu du fait d'évènements thrombotiques, quelques résultats ont pu en être tirés. Il a été observé que les individus exposés au naproxène étaient protégés d'un début de maladie d'Alzheimer à 67% par rapport au placebo. Par contre, les individus présentant un processus pathologique en cours, bien qu'asymptomatique, ont vu leur état s'empirer suite à la prise d'AINS. Les individus normaux ont montré une incidence plus faible de maladie d'Alzheimer à long terme suite à la prise d'anti-inflammatoires[224]. Mais le débat sur la prise d'AINS à long terme persiste, orientant la recherche vers les récepteurs individuels aux PG, plutôt que vers la suppression de toutes les voies des PG par les AINS. Les PG agissent sur 4 RCPG : EP1, EP2, EP3 et EP4. Alors que l'activation d'EP1 entraîne une neurotoxicité dépendante du calcium dans l'ischémie cérébrale, l'activation d'EP2 entraîne une neurotoxicité paracrine induite par la microglie et la suppression de l'internalisation de peptides neurotoxiques agrégés dans la microglie[225]. Il est donc intéressant de comprendre l'interaction de plusieurs récepteurs avec des enzymes impliquées dans différentes voies. Ainsi, le récepteur NMDA régule l'expression neuronale de la COX-2, mettant en évidence un lien entre le signal des PG et la neurotransmission excitatrice. L'inhibition de la COX-2 après exposition au glutamate, permet de supprimer l'excitotoxicité neuronale induite par NMDA. De même, un antagoniste du récepteur EP1 diminue la neurotoxicité induite par NMDA. On peut ainsi en conclure qu'EP1 est un effecteur excitotoxique agissant en aval. Une meilleure compréhension des récepteurs EP pourrait aider à élucider la relation entre inflammation et maladie d'Alzheimer et surtout à développer de nouvelles stratégies thérapeutiques ciblées[226]. De plus l'administration d'AINS chez un modèle murin transgénique (accumulation $A\beta$ et activation de la microglie) diminue le taux de dépôts $A\beta$ et améliore les déficits comportementaux[227]. Le mécanisme probable est l'inhibition de la COX mais une hypothèse alternative propose que la concentration élevée de certains AINS altère l'activité de la γ -sécrétase (clivage APP) et diminue ainsi le ratio de l'espèce la plus toxique de peptide $A\beta$, à savoir $A\beta_{1-42}$ [228]. L'ordre de survenue *in vivo* n'est pas encore connu. Est-ce la

formation de toxique qui agrège les espèces de peptides A β ou est-ce que ce sont les dommages oxydatifs neuronaux ? Les peptides A β agrégés sont directement toxiques pour les neurones mais le traitement de ces neurones avec un agoniste d'EP2 supprime la neurotoxicité. Un cycle entre production de dommages oxydatifs et formation de dépôts A β neurotoxiques est l'hypothèse la plus plausible.

Les EROs sont catalysés par les enzymes COX, LOX et EPOX, produisant des radicaux superoxydes, des hydroxyles et des alkoyles. Le cerveau a de nombreuses sources capables de générer des EROs et une grande capacité d'oxydation. Mais ses capacités à les neutraliser sont très faibles. Les EROs à taux bas ont une fonction de signal, régulant certaines activités fondamentales, telles que la croissance ou la réponse d'adaptation. Des concentrations plus hautes contribuent au stress oxydant, ciblant les protéines membranaires, les lipides insaturés ou l'ADN. La liaison des EROs aux protéines ou aux lipides de la membrane entraîne leur réticulation ainsi qu'une réduction de l'insaturation de la membrane, causant la diminution de sa fluidité, l'inhibition de ses enzymes, de ses canaux ioniques et de ses récepteurs[229]. Dans les cerveaux de patients atteints de maladie d'Alzheimer, au niveau du cortex cérébral et de l'hippocampe, on remarque une augmentation de l'expression des COX-1 et 2. Tandis que COX-1 est exprimée dans la microglie et associée aux dépôts fibrillaires A β , COX-2 est associée aux cycles cellulaires anormaux. On suggère donc que COX-1 et 2 sont respectivement associées à l'inflammation et aux voies de régénération dans les cerveaux atteints de maladie d'Alzheimer[230]. L'expression de 5-LOX est quant à elle stimulée dans l'hippocampe, où elle est associée aux structures neurofibrillaires et aux plaques séniles. Elle est stimulée par la fibrillation du peptide A β et l'hyperphosphorylation de tau, ce qui donne lieu à un cercle vicieux composé de cascades pathologiques, de neuroinflammation et de stress oxydant, entraînant au final la dégénérescence neuronale et la perte synaptique.[231]. En ce qui concerne l'EPOX, aucune information n'est disponible sur son expression ou son activité dans les cerveaux atteints de maladie d'Alzheimer. L'inhibition des enzymes LOX et EPOX, prévenant de la mort cellulaire, suggère que ces voies sont impliquées dans la neurodégénérescence[232].

DHA et médiateurs lipidiques dérivés du DHA :

Le DHA, oxydé par 12-LOX et 15-LOX, produit des résolvines, neuroprostanes et marésines, aussi appelées docosanoïdes[21]. Leur structure est semblable à celle des eicosanoïdes.

Il existe deux séries de résolvines : la série E (RvE) générée à partir de l'EPA et la série D (RvD1) produite depuis le DHA. Ils sont antagonistes des PG, LT et TX, produisant donc de puissants effets anti-inflammatoires et immunorégulateurs. Ils ont aussi la capacité de bloquer la transcription d'IL-1 β et de réguler l'infiltration des leucocytes dans le cerveau[233].

Les neuroprostanes (NPD1) ont des propriétés anti-inflammatoire et anti-apoptotique[234]. Ils sont capables de retarder l'infiltration des polynucléaires neutrophiles, d'inhiber l'expression des cytokines dans les cellules gliales et d'avoir des effets neuroprotecteurs au cours de dommages ischémiques. La production de NPD1 est un mécanisme neuroprotecteur, permettant la survie neuronale. Ils peuvent aussi inhiber l'expression de la COX-2 induite par

le peptide A β 1-42 et ainsi supprimer ce dernier. La formation de NPD1 par le DHA est régulée par le statut redox des neurones. L'augmentation du stress oxydant suite à l'exposition au peptide A β , l'hypoxie et l'activation d'IL-1 β stimulent la PLA₂, générant NPD1 qui produit un feedback négatif puissant afin de contrôler le stress oxydant excessif. Enfin, l'activation du DHA et de NPD1 stimule la famille de protéines anti-apoptotiques Bcl2, inhibant les voies de signalisation pro-apoptotiques, pro-inflammatoires et de production des eicosanoïdes[235].

La conversion du DHA par 14-LOX dans les macrophages aboutit à la formation de marésine, notamment la marésine 1 (MaR1). D'autre part, sa conversion par la 12-LOX entraîne la formation de 14-hydroperoxy-DHA (14S-HDHA), qui est ensuite réduit ou dioxygéné en 7S,14S-diHDHA. C'est ce dernier qui est converti enzymatiquement en MaR1. La MaR1 agit comme un médiateur spécifique qui ralentit l'inflammation, protège les tissus, stimule les défenses de l'hôte, limite l'entrée des PNN et stimule la capture par les macrophages des PNN apoptotiques et/ou de zymosan. Leur présence dans les cerveaux normaux et atteints de maladie d'Alzheimer n'a pas été décrite[236].

Mise à part la capacité de former des médiateurs lipidiques, le DHA présente d'autres propriétés non spécifiques[21]. Il permet l'augmentation de la flexibilité de la membrane neuronale, impactant ainsi les vitesses de transduction, de neurotransmission et de formation des rafts lipidiques. Les rafts lipidiques sont des plateformes servant à la signalisation intracellulaire, promouvant les interactions protéines-protéines et protéines-lipides, et pouvant être des cibles pour les maladies neurodégénératives. A ce propos, Martin *et al.*(2010), par la purification de rafts lipidiques issus des cortex frontaux humains normaux et atteints de maladie d'Alzheimer, ont pu montrer des taux anormalement bas d'AGPI-n-3 (notamment de DHA) et de monoènes (acide oléique), ainsi qu'un index de peroxydation et d'insaturation diminué chez les malades d'Alzheimer[237]. Le DHA permet aussi la modulation de l'expression des gènes, par l'interaction avec 4 familles de facteurs de transcription : PPAR, LXR, HNF-4 α et SREBP. Les AGPI se lient aux PPAR et induisent la transcription des gènes, de même que NPD1, ce qui libère le peptide A β 1-42[9].

Lysophospholipides, acide lysophosphatidique et PAF :

Les membranes neuronales, composées de lysophospholipides parmi lesquelles on retrouve la lysophosphatidylcholine (LPC), la lysophosphatidyléthanolamine (LPE), la lysophosphatidylsérine (LPS), le lysophosphatidylinositol (LPI), des lysoplasmalogènes (lysoplasményléthanolamine et -choline) et l'acide lysophosphatidique (LPA)[211]. Ce sont des métabolites des GPs, produits transitoirement durant le remodelage des GPs. A hautes concentrations, ils altèrent la perméabilité de la membrane ainsi que l'équilibre osmotique.

L'injection intracérébroventriculaire de LPC augmente la réponse comportementale et crée une allodynie (douleur déclenchée par un stimulus normalement indolore)[238]. Elle est associée à la modulation du processus nociceptif des neurones, processus bloqué par l'administration d'inhibiteur de la PLA₂. De plus, la LPC transforme, par un mécanisme inconnu, la microglie au repos ramifiée (petits corps cellulaires et long processus avec

branchements secondaires) en microglie activée déramifiée. Les cellules microgliales activées sont situées dans une aire où les plaques séniles et les DNF sont accumulées, englobant et détruisant les débris cellulaires. L'activation de ces cellules et leur déramification, est bloquée par des inhibiteurs de canaux à cations non sélectifs et de co-transporteurs K^+/Cl^- [239]. De plus, le LCR des individus atteints de maladie d'Alzheimer présente un ratio LPC/PC diminué, entraînant l'altération de la fluidité membranaire, de la perméabilité, de l'homéostasie ionique et induisant un stress oxydant. La diminution des taux de LPC, diminuant le ratio LPC/PC, pourrait être due à une augmentation de l'activité de la lysophospholipase dans la maladie d'Alzheimer[240].

Le LPA a de nombreux rôles au niveau cérébral[241]. Il a la capacité de modifier l'activité des neurotransmetteurs, stimulant la libération de noradrénaline à partir des synaptosomes corticaux, inhibant la capture du glutamate par les astrocytes, augmentant le calcium intracellulaire et stimulant la libération de dopamine. Le traitement du cerveau par le LPA induit plusieurs changements : collapsus des cônes de croissance, inversion de la stellation des astrocytes et modulation de la perméabilité des jonctions serrées. A de fortes concentrations, le LPA perturbe le fonctionnement de la BHE. De plus, l'augmentation du calcium intracellulaire induite par le LPA conduit à l'augmentation de la migration des cellules gliales. Les changements en LPA au cours de la maladie d'Alzheimer ne sont pas connus.

Les espèces du PAF sont synthétisées via deux voies[21] : l'oxydation des glycérophosphocholines des membranes ou la modification enzymatique des glycérophosphoéthanolamines. Le PAF agit comme un second messenger synaptique, inducteur de transcription impliqué dans la potentialisation à long terme, par interaction avec des RCPG exprimés dans les cellules périphériques, surtout dans la microglie. Les longueurs des chaînes carbonées et leurs positions sont importantes dans l'interaction entre le PAF et son récepteur. La longueur de la chaîne carbonée en *sn-2* détermine l'affinité du récepteur. Au contraire, la chaîne en *sn-1* n'a pas d'impact sur l'affinité mais sa longueur et son degré d'insaturation active les voies de signalisation des différents récepteurs du PAF[242]. Tandis que certaines études montrent un effet positif des PAF sur la fonction neuronale, d'autres démontrent un effet protecteur des antagonistes du PAF. Dans des conditions physiologiques, les PAF agissent en tant que neurotransmetteurs rétrogrades, contribuant à la potentialisation à long terme de l'hippocampe en améliorant la transmission synaptique excitatrice. A ce propos, *Izquierdo et al.*, ont montré un effet positif du PAF sur la mémoire, par augmentation des courants post-synaptiques dans les cultures infusées avec le PAF[243]. Au contraire, *Ishii et al.* ne mettent en évidence aucun effet du PAF sur la potentialisation à long terme, ni sur la transmission synaptique excitatrice. Peut-être est-ce dû à des conditions expérimentales différentes[244] ? De plus, la potentialisation peut aussi dépendre des récepteurs NMDA et de l'influx de calcium. Or, il a été montré que le taux de PAF était augmenté dans les cultures de neurones corticaux traités avec une concentration neurotoxique de glutamate. En outre, les antagonistes de PAF ou les IgG anti-PAF offrent une protection contre la neurotoxicité du glutamate. Les effets du PAF sont aussi atténués par les inhibiteurs de la PKC, qui entraîne la phosphorylation des résidus sérine/thréonine ou tyrosine des récepteurs NMDA, ou de leurs molécules associées, et qui peut être impliquée dans la potentialisation des courants NMDA induits par le PAF[245]. Une autre explication plausible aux effets du PAF serait que ses

isoformes spécifiques ont un rôle différent en fonction des acides gras à longue chaîne positionnés en *sn*-1. La longueur de la chaîne carbonée en *sn*-1 dicte le processus d'apoptose par la caspase, la neurodégénérescence indépendante de la caspase et la neuroprotection vis-à-vis du PAF. Les neurones déficients en récepteurs au PAF présentent une concentration sub-micellaire en C16-PAF qui induit une cascade de mort par apoptose. Lorsqu'il s'agit du C18-PAF, on observe plutôt une dégénérescence indépendante de la caspase. Au contraire, le C16-PAF permet l'activation des récepteurs du PAF, protégeant ainsi la cellule des effets toxiques du PAF. L'hétérogénéité des chaînes carbonée en *sn*-1 du PAF détermine donc les signaux pro- ou anti-apoptotiques dans les neurones. Le régime alimentaire a une réelle importance dans la modification de la composition membranaire, le changement entre effets positifs et négatifs étant fragile. D'autres auteurs ont trouvé que la présence d'A β 1-42 déstabilise sélectivement les métabolites du cycle de Land, plaçant un acide palmitique (C16:0) en position *sn*-1. Le C16:0-PAF qui en découle s'accumule et entraîne la phosphorylation de la protéine tau. Au contraire, son précurseur, le C16:0-lysoPAF, généré par l'hydrolyse du C16:0, protège les neurones contre la toxicité d'A β 1-42 et prévient le processus tau aberrant[242].

6.2.2. Médiateurs lipidiques non enzymatiques dérivés de l'AA et métabolites du DHA dans la maladie d'Alzheimer

La peroxydation de l'AA et du DHA produit des aldéhydes, dont les taux sont augmentés dans le cerveau et le LCR des personnes atteintes de maladie d'Alzheimer[21].

Les patients atteints de désordres cognitifs présentent une augmentation du 4-hydroxynonéal(4-HNE) lié aux enzymes (ATP synthase, α -enolase, aconitase, aldolase glutamine synthase, Mn-superoxyde dismutase) et aux protéines (peroxyredoxine 6, dihydropyrimidinase reliée à la protéine-Z, α -tubuline) qui sont associées au métabolisme du glucose, au maintien des taux de glutamate, au système de défense antioxydant, à la croissance axonale et au maintien du cytosquelette[246]. Le 4-HNE réagit aussi avec l'ADN et les phospholipides, produisant des adduits covalents intra- et inter-moléculaire. La liaison de 4-HNE aux histones altère leur capacité à se lier à l'ADN, contribuant ainsi à la vulnérabilité des neurones. A faible concentration, 4-HNE affecte les enzymes (PLA₂, PLC, PLD, protéines kinases, COX, ATPases, NOS), jouant un rôle sur la croissance cellulaire, l'expression des gènes, la potentialisation à long terme, l'inflammation, l'apoptose et la perméabilité de la BHE. Ces effets se déroulent durant les étapes initiales d'une blessure oxydative. Il entraîne l'exacerbation de la cascade, en altérant les fonctions mitochondriales et le statut redox, en diminuant la clairance des EROs, en attaquant électriquement les sites nucléophiles des protéines. Le traitement de cellules par 4-HNE entraîne de nombreuses modifications : un stress oxydant par altération du métabolisme redox de la mitochondrie, l'inhibition des enzymes respiratoires mitochondriales (cytochrome c oxydase, aconitase) et l'augmentation la translocation nucléaire de NF- κ B/p65 qui stimule le TNF- α . De plus, il entraîne la libération de la cytochrome c oxydase et l'activation de la poly-(ADP-ribose)-polymérase, conduisant à la fragmentation de l'ADN et à la diminution de l'expression des protéines Bcl-2 anti-apoptotiques[247][23]. En outre, les dommages induits par A β dans la

maladie d'Alzheimer mènent à l'activation de la PLA₂, libérant de l'AA qui produit 4-HNE. 4-HNE induit aussi une augmentation de l'expression de BACE1, celle-ci étant corrélée aux marqueurs oxydatifs dans la maladie d'Alzheimer. De plus, la néprilysine, protéase majeure clivant Aβ *in vivo*, forme elle aussi des adduits avec 4-HNE, diminuant son activité dans les neurones. Sa co-localisation avec les DNF intra-neuronaux contribue en outre à la modification du cytosquelette. 4-HNE induit aussi la dégénérescence des neurones par la modification des transporteurs du glucose et du glutamate associés à la membrane, des ATPases ioniques, des enzymes impliquées dans le métabolisme amyloïde et des protéines du cytosquelette[248].

Le 4-hydroxyhexéanal (4-HHE) comporte un carbone γ déficient en électrons qui réagit avec les nucléophiles tels que les thiols ou les amines et un groupe carbonyle qui forme des bases de Schiff avec les groupements amino. Les taux de 4-HHE liés aux protéines sont élevés dans le gyrus hippocampique et parahippocampique des patients atteints de MCI ou de maladie d'Alzheimer préclinique ou à un stade avancé. La peroxydation lipidique joue donc un rôle crucial dans la progression de la maladie d'Alzheimer[249].

Les isoprostanes (IsoP) sont des médiateurs apparentés aux PGs. Issus de la peroxydation catalysée par un radical libre de l'AA, ils sont d'abord formés *in situ*, puis estérifiés aux phospholipides, avant d'être libérés par la PLA₂. Ce sont des biomarqueurs faibles du stress oxydant. Il est reconnu 4 classes de F₂-IsoP dérivant de l'AA, chaque classe contenant jusqu'à 8 isomères racémiques. Ils agissent comme d'importants médiateurs lipidiques, en modulant la neurotransmission excitatrice et les processus biochimiques tels que la vasoconstriction des vaisseaux du cerveau, la perméabilité des cellules épithéliales et la stimulation de l'expression des cytokines. Leurs taux sont nettement augmentés dans le cerveau et le LCR des patients atteints de maladie d'Alzheimer. Dans les modèles animaux, l'augmentation de F₂-IsoP précède la formation des plaques séniles. En outre, son administration entraîne l'augmentation du taux de peptide Aβ[250].

Les neuroprostanes (NP) proviennent de l'oxydation non enzymatique du DHA. Biomarqueurs stables du stress oxydant, ils sont synthétisés *in situ* avant d'être estérifiés aux phospholipides puis libérés par la PLA₂. Ils induisent des changements de fluidité et de perméabilité des membranes neuronales, amplifiant la déficience des fonctions neuronales et promouvant le stress oxydant ainsi que la neurodégénérescence. Il y a encore peu de connaissances sur leurs effets biochimiques mais on sait que E₄-NP et D₄-NP apparaissent dans le LCR des individus normaux. C'est F₄-NP qui est très augmenté dans le LCR des individus atteints de maladie d'Alzheimer[251].

Les isokétals (IsoK) sont des γ-kétoaldéhydes issus de la voie de l'isoprostane. Ils font partie des produits de la peroxydation les plus réactifs. Leur rôle le plus important se situe dans la modification biologique des protéines. En effet, ils forment avec les protéines et la PE des adduits, entraînant une augmentation du taux de maladie d'Alzheimer[252].

Les neurokétals (NK) sont des produits des NP dans les tissus. Ils forment des adduits avec la lysine, entraînant une réticulation. Il n'y a pour le moment aucune information sur leurs taux dans les cerveaux de patients atteints de la maladie d'Alzheimer[253].

Les isofuranes (IsoF) proviennent de la peroxydation de l'AA sous haute tension d'oxygène. Une augmentation de la concentration en oxygène favorise la production d'IsoF tandis qu'elle retarde celle d'IsoP. Les taux d'IsoF sont très augmentés chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer[254].

Les neurofuranes sont produits par peroxydation non enzymatique du DHA, dans des conditions de stress oxydant sévère. Leurs taux sont élevés dans le cortex cérébral des malades[255].

L'acroléine est l'aldéhyde le plus réactif, agissant sur de nombreuses molécules. Elle peut alkyler les centres nucléophiles des macromolécules, comme les résidus cystéine, histidine et lysine des protéines, avec lesquels elle forme des dérivés carbonyl. Sa liaison aux protéines est d'ailleurs un marqueur puissant des dommages protéiniques oxydatifs car elle induit un stress oxydant. Elle modifie les bases de l'ADN en s'associant aux sites nucléophiles pour former des adduits exocycliques. Les taux d'acroléine sont augmentés dans l'hippocampe et le cortex temporal des malades[256].

Enfin, le malondialdéhyde (MDA) présente lui aussi des taux très élevés dans le sérum des patients atteints de maladie d'Alzheimer[257].

6.2.3. Mécanismes moléculaires associés à la neurodégénérescence et induits par un médiateur lipidique

Il existe plusieurs stimuli cellulaires, qui modulent plusieurs enzymes, rendant la régulation du métabolisme des GPs et des sphingolipides complexe[21]. Dans des conditions normales, le statut de base des enzymes du métabolisme des GPs et des sphingolipides est basé sur les taux de médiateurs lipidiques, sur l'organisation du réseau de signalisation et sur l'interconnexion de leurs métabolismes. Mais, au cours de la maladie d'Alzheimer, l'accumulation de peptide A β , ainsi que l'augmentation du stress oxydant et de la neuroinflammation sont connectés entre eux. En effet, le stress oxydant induit plusieurs effets contribuant à la neuroinflammation, au dysfonctionnement synaptique, à la perte de mémoire et à la mort cellulaire. De même, les agents oxydants et les médiateurs lipidiques dérivés de l'AA (4-HNE) entraînent l'augmentation de l'expression et de l'activité de BACE1 corrélant positivement l'activité de BACE1 et les marqueurs de l'oxydation dans la maladie d'Alzheimer. Cette augmentation du stress oxydant, suivie de celle de la neuroinflammation sont dues aux EROs créés par le peptide A β , à la stimulation des isoformes de la PLA₂, ainsi qu'à l'augmentation de la production de médiateurs lipidiques dérivés des GPs (eicosanoïdes, PAF). De plus, les synaptosomes ont une capacité diminuée à détoxifier les peroxydes dans la maladie d'Alzheimer, rendant les défenses antioxydantes encore plus faibles. En effet, les taux élevés de 4-HNE, d'acroléine et d'autres médiateurs lipidiques dérivés des GPs dans les synaptosomes du cortex frontal des malades rendent les défenses antioxydantes et les productions de docosanoïdes insuffisantes pour contrer le stress oxydant et la neuroinflammation. Ajoutons à cela que le 4-HNE, l'acroléine et les autres médiateurs lipidiques dérivés des GPs inhibent les enzymes clés de la mitochondrie, entraînant une augmentation des EROs libérées dans le cytoplasme, conduisant à la perte des fonctions

synaptiques, à une inflammation et une réponse immune anormale et à la mort neuronale. Le stress oxydant qui est produit a aussi des impacts non cérébraux : vieillissement, hyperglycémie et hypoxie, qui sont autant de facteurs de risques dans le développement de la maladie d'Alzheimer. D'autre part, les dommages engendrés sur les acides nucléiques comme les erreurs d'association des bases, menant à une translation et une transcription anormales, sont aussi des facteurs de contribution à la progression de la maladie d'Alzheimer. Enfin, la forte augmentation des proportions de médiateurs lipidiques dérivés des GPs et des sphingolipides entraîne la perturbation du signal : la perte de communication entre le métabolisme des GPs et des sphingolipides peut menacer l'intégrité de la double couche lipidique et l'homéostasie des lipides, entraînant mort neuronale et déclin cognitif[258][21].

6.3. Rôle du DHA dans la protection synaptique

Les altérations cognitives sont dues à un dysfonctionnement de la plasticité synaptique, menant à un échec de la synaptogenèse, la perte des dendrites, une dégénérescence neuronale et enfin, à la mort cellulaire. La maladie d'Alzheimer est progressive : les stades précoces (stades précliniques, MCI) sont peut-être causés par le peptide A β , bien avant la perte synaptique généralisée, la neurodégénérescence ou les plaques séniles. Plusieurs études épidémiologiques concluent à l'influence des facteurs de risque environnementaux, notamment le régime alimentaire, dans la pathogenèse de la maladie d'Alzheimer. La consommation d'oméga-3, notamment de DHA est un facteur clé de la santé cérébrale. Le DHA est impliqué dans la maturation du SNC et la préservation des fonctions cérébrales, bien que des taux satisfaisant de DHA alimentaire soient difficiles à obtenir dans les régimes occidentaux.

6.3.1. Lipides et susceptibilité neuronale au stress amyloïde

Le peptide A β oligomérique cible et déstabilise la matrice lipidique des membranes synaptiques, induisant un stress oxydant et une inflammation, le mécanisme primaire de la pathogenèse. La cible des oligomères n'est pas encore formellement identifiée dans la membrane. De plus, le peptide A β a montré des propriétés fusogéniques, c'est-à-dire qu'il entraîne la fusion des cellules entre elles. Ceci permet son interaction avec les phospholipides des membranes neuronales, rendant son rôle vital dans le développement de la neurotoxicité associée à la maladie d'Alzheimer. En effet, des neurones corticaux de rat, mis en culture en présence de cholestérol et de DHA exogènes, sont protégés contre l'apoptose induite par les oligomères A β : il semble que la composition des membranes soit essentielle. Le cholestérol et le DHA ont donc un impact sur la double couche lipidique et l'organisation des rafts lipidiques, ils déterminent l'architecture et la fonction des membranes[259].

D'ailleurs, l'organisation des rafts lipidiques est essentielle dans la pathogenèse de la maladie d'Alzheimer. Par exemple, la co-ségrégation de l'APP avec les β - et γ -sécrétases dans des rafts lipidiques particuliers mène au clivage amyloïdogénique de l'APP et à la production du peptide A β . Au contraire, la production du fragment sAPP α de la voie non amyloïdogénique est réalisée en dehors des rafts lipidiques, l' α -sécrétase en étant exclue[260].

Le processus inflammatoire, mis en place dans les stades précoces de la maladie d'Alzheimer, est aussi régulé par les acides gras. L'inflammation est initiée par une augmentation d'AA, menant à l'activation de la PLA₂ cytosolique dépendante du calcium. Ce processus est présent dans le cortex de patients déments, quelques minutes après une exposition à des oligomères Aβ. De plus, l'AA agit aussi comme un second messenger, régulant un certain nombre de voies cellulaires comme l'apoptose et servant à la production d'eicosanoïdes. D'autres lipides peuvent servir de second messenger dans la pathogenèse de la maladie d'Alzheimer, comme les céramides et les sphingosines qui présentent des propriétés anti-apoptotiques. Par exemple, l'activité élevée des sphingomyélinases dans les cerveaux de malades résulte de la haute production de céramides, modifiant les plateformes de signalement[261].

Enfin, le DHA ainsi que les autres omega-3 sont connus pour leur rôle important dans le développement des systèmes nerveux et visuel pendant la période prénatale. Ils y induisent la synaptogenèse, menant à des concentrations élevées de DHA dans les membranes synaptiques et rétiniennes. Ces propriétés ont aussi été suggérées pour restaurer et améliorer les fonctions cognitives ainsi que la résistance neuronale à divers types d'agressions telles que le stress amyloïde[262].

6.3.2. Préservation de la cognition et prévention de la maladie d'Alzheimer par le DHA

Le cerveau compte 60% de lipides (DHA, AA), notamment dans les membranes neuronales, où ils sont importants pour la structure et les fonctions. Les oméga-3 et les oméga-6 agissent de façon antagoniste, les oméga-6 étant des médiateurs de l'inflammation alors que les oméga-3 sont des précurseurs dans la prévention de l'inflammation. Mais l'AA est aussi un acide gras essentiel pour les fonctions synaptiques, ayant notamment un rôle sur la potentialisation à long terme. L'effet protecteur du DHA ne résulte pas uniquement d'un taux bas d'AA dans les membranes de phospholipides. En effet, la supplémentation simultanée en DHA et AA permet l'amélioration de la cognition de patients amnésiques. C'est ainsi que l'utilisation de la cPLA₂ et de la iPLA₂ (PLA₂ libérant le DHA de la position *sn*-2 des phospholipides) a été proposée comme stratégie thérapeutique d'amélioration de la cognition dans la maladie d'Alzheimer précoce[263].

De façon unanime, la littérature considère que le DHA peut être fourni au cerveau à un taux suffisant pour lui permettre un fonctionnement neuronal et cognitif optimal. Le débat porte sur le métabolisme des acides gras : l'ALA, précurseur essentiel des oméga-3, peut-il être converti de façon efficace en DHA ? En plus de sa capacité à augmenter les taux de DHA dans le cerveau, l'ALA peut fournir de nombreux bénéfices tels que le maintien d'un certain taux d'oméga-3 à longue chaîne dans les tissus, d'un meilleur ratio ω6/ω3 grâce à une diminution par compétition de la synthèse d'oméga-6 longue chaîne et des taux d'AA. Mais la synthèse de DHA à partir de l'ALA est influencée par de nombreux facteurs physiologiques (sexe, âge, tissus, composition lipidique du régime), ainsi que par le caractère catalytique du processus de saturation/élongation (spécificité du substrat, compétition ω6/ω3, β-oxydation). Ces nombreux paramètres ne permettent pas une estimation exacte de la synthèse de DHA et

de son accumulation, et explique que les taux cérébraux de DHA dépendent plus de sa prise alimentaire que de la supplémentation en ALA[264].

La composition des membranes neuronales en DHA dépend principalement de la consommation de produits marins. Celle-ci est plus spécifiquement nécessaire chez les personnes âgées dont les membranes neuronales présentent un déficit en DHA, certainement dû à l'oxydation. Plusieurs études ont établi qu'une consommation modérée de poisson est associée à un risque diminué de détérioration de la fonction cognitive. Au contraire, des taux bas de DHA et d'oméga-3 ont été détectés dans le plasma de personnes âgées et de personnes atteintes de maladie d'Alzheimer, ainsi que dans le cerveau où l'on observe une perte de contact synaptique étendue. Chez les modèles de souris atteintes de maladie d'Alzheimer, le déficit du cerveau en DHA est associé à des altérations cognitives et de la mémoire, et à des dysfonctionnements synaptiques. Ces caractères sont réversibles par une supplémentation en DHA ou en oméga-3 chez les rongeurs, mettant en perspective de nouvelles thérapies pour retarder, ralentir ou prévenir la maladie d'Alzheimer chez les patients MCI ou aux stades précoces. Mais, bien que la supplémentation en DHA ait été décrite chez le rat pour protéger de la détérioration cognitive induite par le peptide A β , sa double liaison en position 6 rend le DHA plus enclin à l'oxydation et à la formation de radicaux libres[265].

Enfin, la supplémentation en DHA diminue les taux de peptide A β dans les rafts lipidiques, ainsi que le processus APP chez les souris âgées. Ces deux processus peuvent être reliés au réarrangement de micro-domaines avec des fonctions modifiées, grâce à la ségrégation de lipides particuliers et de leurs protéines. Ainsi, les membranes neuronales enrichies en phospholipides de DHA présentent une organisation originale, leur permettant de nouvelles fonctions de neuroprotection[266].

6.3.3. Implication du DHA dans la neuroprotection

Les études sur la supplémentation en DHA divergent les unes des autres de par la nature et la source des oméga-3 (DHA purifié sous forme de phospholipides ou d'éthyl-ester, DHA+EPA, huile de poisson), la voie d'administration (voie orale, injection intra-gastrique), la dose, la durée du protocole, les modèles animaux ... Mais toutes ces études montrent que le DHA mène à une efficacité similaire sur la protection neuronale, sur le déclin cognitif lié à la rigidité membranaire, sur la perte synaptique induite par A β . Dans tous les cas, l'augmentation du DHA mène à la normalisation des effets de l'âge et à la restauration de la plasticité synaptique. Ainsi, l'étude du tissu cortical de rats jeunes et âgés montre que le DHA peut inverser les altérations dues à l'âge en ce qui concerne le statut phospholipidique et restaurer le degré d'insaturation à un niveau égal à celui des animaux jeunes[267].

Localement, il est possible d'augmenter la fluidité membranaire. Ainsi, de nombreuses conséquences bénéfiques peuvent être espérées pour augmenter la viabilité neuronale et diminuer la susceptibilité neuronale au stress amyloïde. Il est donc possible de moduler la voie amyloïdogénique de l'APP, d'activer les voies de survie neuronales, d'activer la neurogenèse et la synaptogenèse, de prévenir les cascades oxydatives ou inflammatoires, de préserver la fonction synaptique, ou encore d'améliorer les capacités cognitives. Plusieurs

mécanismes, seuls ou ensembles, peuvent être activés pour un ou plusieurs de ces faits. Par exemple, la régulation physiologique par les neurotrophines comme NGF (nerve growth factor) ou BDNF (Brain-derived neurotrophic factor) ou par des signaux d'alarme comme le stress oxydant entraîne l'activation de iPLA₂, qui elle-même libère le DHA à partir des phospholipides. Ce DHA non estérifié va pouvoir être converti dans le milieu intracellulaire en puissant anti-inflammatoire (résolvines, docosatriènes) comme la NPD1[268]. De même, le DHA ainsi que ses métabolites peuvent activer des voies de survie et ainsi inhiber l'activité des caspases et préserver les neurones de l'apoptose. Le DHA présente aussi une haute affinité de liaison avec les facteurs de transcription (PPAR, RXR), lui permettant de moduler l'expression de gènes codant des récepteurs et protéines dont l'implication pourrait être cruciale dans le contrôle de différents processus : régulation du statut lipidique, communication cellulaire, signal de transduction, croissance neuritique, plasticité neuronale, transport ionique, synaptogenèse, formation de vésicules, libération de neurotransmetteurs[269][270].

En outre, l'amélioration de la cognition chez la personne âgée peut aussi être reliée à la formation de nouveaux prolongements dendritiques. Ça a été montré chez les gerbilles : l'administration de DHA avec de l'uridine et de la choline (précurseurs des phospholipides membranaires) entraîne la formation de nouvelles dendrites en plus d'une augmentation de la synaptogenèse et de l'augmentation de l'expression des protéines pré- et post-synaptiques[271].

6.3.4. Mécanismes impliqués dans la neuroprotection induite par le DHA

La ségrégation ou la diminution de l'expression des enzymes amyloïdogéniques par le DHA ont été reportées par plusieurs études. Dans plusieurs de celles-ci, il a été montré que le DHA augmenterait le récepteur neuronal SorLA/LR11, membre de la famille des récepteurs ApoE/LDL, qui présente un déficit chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer et qui a été proposé comme facteur génétique probable de la maladie d'Alzheimer à début tardif. LR11 agit comme une protéine de triage et de trafic qui guide l'APP dans les endosomes de recyclage, entraînant ainsi la diminution de la production de peptide A β [272]. Le DHA permettrait aussi de diminuer le processus APP en inhibant l'action de la γ -sécrétase, ce qui induit une diminution de l'accumulation du peptide A β dans le cerveau. Les protéines impliquées dans la clairance du peptide A β peuvent aussi être influencées par le DHA. Par exemple, l'expression de la transthyréline est influencée par le DHA dans l'hippocampe de vieux rats tandis que le DHA impacte l'enzyme de dégradation de l'insuline. D'ailleurs, une publication récente décrit que l'expression de ces deux protéines est régulée par un agoniste PPAR- δ , et est associée à une diminution de la charge amyloïde et de l'inflammation gliale[273]. Un autre effet de la supplémentation en DHA sur la charge A β est l'augmentation relative du volume sanguin cérébral chez les souris supplémentées en DHA alors que celui-ci est diminué chez les souris qui suivent un régime occidental. Cette amélioration est observée avant les effets sur A β , ces deux derniers étant associés à une amélioration de la mémoire spatiale. L'importance des facteurs vasculaires dans la maladie d'Alzheimer est soulignée par

ces faits[274]. D'autre part, la toxicité du peptide A β est reliée à sa capacité à former des oligomères solubles. Le DHA a la capacité d'inhiber la formation des trimères et des tétramères toxiques d'A β 1-42, ainsi que leur transformation en fibrilles[275]. Mais des conclusions opposées ont été publiées, montrant que le DHA, aussi bien que l'AA permettaient la stabilisation des oligomères A β et le maintien de sa toxicité[276]. Un autre effet négatif du DHA aurait été identifié dans les neurones du cortex et du cervelet. En effet, un pré-traitement par DHA ou EPA entraînerait la diminution du cholestérol libre contenu dans les membranes neuronales, au détriment de la survie des cellules. L'incorporation favorisée du peptide A β , ainsi que sa migration au niveau des rafts lipidiques composés de cavéoline-1, en plus du transfert de la cPLA₂, entraîne une augmentation de la production de PGE2 et de l'activité de la caspase-3, menant à une diminution de la survie neuronale[277].

Le second mécanisme pouvant expliquer l'effet bénéfique du DHA dans la maladie d'Alzheimer est son action dans la régulation des cascades de signalisation[278]. La supplémentation en DHA, substrat préférentiel de la synthèse de phosphatidylsérine (PS), entraîne son augmentation dans les membranes neuronales. Au contraire, l'accumulation de PS est moindre lors de déficiences en oméga-3, le manque de DHA étant compensé par de l'acide docosapentaénoïque (DPA). Du fait de l'enrichissement en PS et de l'incorporation de DHA, la kinase sérine thréonine (Akt), précurseur de la voie de survie PI₃K, est transloquée et stockée plus facilement dans la membrane neuronale, par liaison au PIP₃. Akt est ensuite phosphorylée, entraînant son activation puis le déclenchement des voies de signalisation neurotrophiques et anti-apoptotiques. La supplémentation en DHA protège donc des effets apoptotiques et des déficits comportementaux en augmentant la phosphorylation de la protéine Bad (protéine de la famille Bcl-2)[279]. De plus, la stimulation de la voie PI₃K/Akt par le DHA peut aussi potentialiser l'effet positif de la signalisation de l'insuline, de même que celui du BDNF dont la déplétion a été montrée dans l'hippocampe des personnes atteintes de maladie d'Alzheimer. Le DHA a été utilisé pour augmenter la production de BDNF dans le cortex frontal et l'hippocampe de souris âgées. Ce dernier facteur stimule la prolifération et la différenciation neuronale[280].

Le dernier mécanisme impliqué dans la neuroprotection est l'induction du processus anti-inflammatoire par le DHA. En effet, la supplémentation alimentaire en DHA entraîne une diminution de la composition membranaire en AA. Par production de résolvines et docosatriènes, et par diminution de la disponibilité de l'AA, le DHA induit un processus anti-inflammatoire. Bien que les nombreuses études mettent en avant des données contradictoires, il semble y avoir un intérêt aux traitements AINS dans la prévention et le traitement de la maladie d'Alzheimer[278].

CONCLUSION

Les oméga-3 sembleraient impliqués dans diverses pathologies. En effet, leur influence a été montrée dans la prévention des maladies coronariennes[94], dans la diminution de la fréquence des accidents cardiaques[95], ainsi que dans la diminution de l'incidence et de la sévérité des arythmie[103]. Les maladies inflammatoires sont aussi influencées par le statut en oméga-3. Ainsi, la supplémentation en oméga-3 chez les asthmatiques a montré un effet anti-inflammatoire[106]. Il a aussi été montré que les phospholipides plasmatiques et adipocytaires des personnes atteintes de maladies inflammatoires de l'intestin sont moins concentrés en oméga-3 que ceux des personnes saines[3]. Enfin, la supplémentation en oméga-3 lors d'arthrites inflammatoires a montré un bénéfice quant à la qualité de vie des patients[107]. Les oméga-3 ont de nombreux effets sur le cancer et son traitement. Même s'ils ne diminuent pas la croissance des tumeurs, ils sont capables de les prévenir ou de les retarder[4]. En outre, ils semblent renforcer les effets toxiques des chimiothérapies[119]. Enfin, plusieurs affections mentales semblent entrer dans le champ d'action des oméga-3. C'est le cas de la dépression, pour laquelle des essais de supplémentation ont entraîné une atténuation des symptômes[133].

Dans le cas de la prévention de la maladie d'Alzheimer, il existe des divergences entre les études épidémiologiques mettant en évidence un lien entre la consommation au long cours d'oméga-3 et la réduction du risque de maladie d'Alzheimer d'un côté et les études de supplémentation à plus ou moins court terme en oméga-3 qui n'ont pas de résultats significatifs de l'autre côté[9]. Mais l'analyse de ces études reste délicate, la nature des suppléments variant de l'une à l'autre (dose, forme, durée). C'est pourquoi, les chercheurs se sont penchés sur la question du rôle des oméga-3 longue chaîne dans la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer. Les publications sur le sujet se sont multipliées au cours des années, certaines mettant en avant des pistes que d'autres études contredisent. Une des hypothèses étudiée est la modification de l'homéostasie de l'acide docosahexaénoïque chez la personne âgée. L'analyse de l'homéostasie est compliquée, les données relatives au cerveau étant difficile à obtenir sur l'Homme *in vivo*, et le don d'organes pour la recherche étant limité. On n'observe pas de modification dans la teneur en acide docosahexaénoïque du cerveau chez les personnes atteintes de maladie d'Alzheimer, de même que chez les personnes qui ne consomment pas d'acide docosahexaénoïque[200]. Les hypothèses d'une évolution de la demi-vie de l'acide docosahexaénoïque en fonction de sa concentration plasmatique ou d'un turn-over évoluant en fonction de la consommation ont été suggérées[202]. Outre le vieillissement qui perturbe l'homéostasie de l'acide docosahexaénoïque, la présence de l'allèle $\epsilon 4$ de l'apolipoprotéine E, facteur de susceptibilité majeur des formes sporadiques de la maladie d'Alzheimer, en ralentit la clairance[203]. Une autre piste de plus en plus étudiée est l'implication des médiateurs lipidiques dérivés de l'acide docosahexaénoïque.

L'acide docosahexaénoïque présente diverses propriétés, que ce soit au niveau structurel (augmentation de la flexibilité membranaire)[143], que dans la modulation de l'expression des gènes[269] ou dans la régulation synaptique[6]. Mais ces propriétés ne suffisent pas à expliquer le bénéfice qu'offrent les oméga-3 dans la maladie d'Alzheimer. C'est pourquoi les

recherches se sont tournées vers les médiateurs lipidiques dérivés des oméga-3. Ainsi, alors que le métabolisme de l'acide arachidonique donne naissance aux molécules inflammatoires que sont les eicosanoïdes (leucotriènes, prostaglandines, lipoxines, thromboxanes), celui de l'acide docosahexaénoïque aboutit à des molécules appelées docosanoïdes (résolvines, neuroprostanes, marésines) qui présentent des propriétés anti-inflammatoires et immunorégulatrices. Le problème réside dans la peroxydation de ces mêmes oméga-3, qui produit des aldéhydes (4-hydroxynonénal pour la série n-6 et 4-hydroxyhexénal pour la série n-3) ayant de nombreux effets délétères. Parmi ceux-ci, on relève la formation d'adduits avec l'ADN, les phospholipides, les enzymes ou encore les protéines[23]. Ils ont entre autres des effets inflammatoires, apoptotiques et ils amplifient la production du peptide A β [246]. Le cerveau se retrouve alors face à un dilemme : mettre l'acide docosahexaénoïque à disposition pour bénéficier de ses propriétés et de ses docosanoïdes ou le retenir pour éviter sa peroxydation.

Par plusieurs mécanismes, l'acide docosahexaénoïque est aussi impliquée dans la protection et le développement synaptique indispensable dans la transmission de l'information. Par son rôle sur la structure membranaire et sur l'organisation des rafts lipidiques, il module la voie amyloïdogénique de l'amyloid precursor protein (APP)[260]. De plus, sa capacité de liaison aux facteurs de transcription permet la régulation de l'expression de nombreux gènes dont le rôle pourrait être crucial dans la maladie d'Alzheimer. L'acide docosahexaénoïque semble fortement impliqué dans la lutte contre le peptide A β , notamment par l'inhibition de la γ -sécrétase, enzyme de clivage de l'APP, par son influence sur les protéines impliquées dans la clairance du peptide ou encore par l'inhibition de la formation des oligomères toxiques[275].

Le stress oxydant est un des mécanismes primaires de la maladie d'Alzheimer. En effet, le cerveau a de nombreuses sources susceptibles de former des espèces réactives de l'oxygène (haute consommation d'oxygène formant le radical superoxyde, grandes concentrations de fer et d'acides gras polyinsaturés à longue chaîne très oxydables). Mais les capacités du cerveau à les neutraliser sont faibles. Les défenses anti-oxydantes des cellules cérébrales sont de deux sortes. Il existe d'un côté des systèmes de défense non enzymatiques faisant intervenir des petites molécules thiolées (glutathion, thioredoxine) qui neutralisent les espèces réactives de l'oxygène par interaction directe. De l'autre côté, on retrouve un système enzymatique, impliquant des catalases, la superoxyde dismutase ou la glutathion peroxydase, et qui agissent directement avec les espèces réactives de l'oxygène[281]. Des découvertes récentes ont mis à jour un nouveau concept « d'antioxydants indirects » qui agissent par augmentation de la capacité antioxydante des cellules en augmentant l'expression de certains gènes[282]. C'est ainsi qu'une étude récente a évalué le rôle potentiel de l'acide docosahexaénoïque comme antioxydant indirect chez un modèle murin de neurones hippocampiques[283]. Les résultats montrent que l'acide docosahexaénoïque, à certaines concentrations, module de façon sélective l'expression des gènes ainsi que l'activité enzymatique des systèmes glutathion/glutaredoxine et thioredoxine/peroxidine, donnant aux neurones un système de défense antioxydant efficace. Ces effets pourraient ainsi prévenir de l'impact de la peroxydation lipidique induite par un taux augmenté d'acide docosahexaénoïque mais aussi la résistance aux effets neurotoxiques du peptide A β . Aussi, en plus des nombreuses actions de

l'acide docosahexaénoïque au sein du cerveau, son rôle d'antioxydant indirect est une nouvelle piste à explorer.

La consommation d'oméga-3 à long terme est bénéfique en ce qui concerne la prévention de la maladie d'Alzheimer[9]. Mais, ces oméga-3 consommés arrivent-ils effectivement jusqu'au cerveau ? Sous quelle forme et dans quelles proportions ? Le passage de la barrière hémato-encéphalique se fait au moyen de deux mécanismes distincts[64]. Si les oméga-3 à longue chaîne passent difficilement la barrière hémato-encéphalique par diffusion passive du fait de leur taille, le passage pourra se faire à l'aide de protéines de transport spécifiques aux acides gras polyinsaturés longues chaînes. Une étude récente a exploré le passage de l'acide docosahexaénoïque à travers la barrière hémato-encéphalique[284]. Il s'agit d'une étude en double aveugle chez des patients atteints de maladie d'Alzheimer débutante. Une partie de ces personnes a été supplémentée avec 1g d'acides gras par jour, dont 430mg d'acide docosahexaénoïque et 150mg d'acide eicosapentaénoïque. Les autres ont reçu un placebo isocalorique, soit 1g d'huile de maïs contenant 0,6g d'acide linoléique. Les taux d'acides gras dans leur liquide céphalorachidien et leur plasma ont été comparés en début d'étude et après 6 mois. Les résultats de cette étude ont montré une hausse significative de la plupart des oméga-3 dans le liquide céphalorachidien des patients supplémentés en acides gras riches en acide docosahexaénoïque. Ces résultats confirment l'hypothèse selon laquelle l'augmentation de la prise orale d'oméga-3 mène à leur accumulation dans les tissus du système nerveux central, et peuvent ainsi affecter sa physiologie aussi bien que la pathogenèse et la progression de la maladie d'Alzheimer.

Il existe plusieurs sources d'oméga-3 disponibles à partir de l'alimentation. Ce sont les poissons gras, tels que le saumon, le hareng, la sardine ou le maquereau qui représentent les sources majeures d'acides docosahexaénoïque et eicosapentaénoïque. Ces teneurs peuvent varier, selon la saison ou le mode d'élevage. Certaines huiles végétales, telles que les huiles de colza, de soja ou de noix, présentent des teneurs élevées en acide α -linoléique, précurseurs des acides gras oméga-3 à longue chaîne. Mais ils représentent une source mineure, du fait du bas rendement de conversion de l'acide α -linoléique en dérivés à longue chaîne (de l'ordre de quelques pourcents). La consommation de poisson en France a augmenté ces dernières années, avec une plus forte consommation des personnes de plus de 50 ans, montrant une prise de conscience possible des bénéfices des lipides marins sur la santé des personnes vieillissantes. Au fil des années, on a vu apparaître de plus en plus de compléments alimentaires à base d'oméga-3, que ce soit dans le circuit officinal ou non (grandes et moyennes surfaces, magasins diététiques, magasins de sports, internet ...). Quelques produits à base d'oméga-3 ont le statut de médicament. Ainsi, Omacor®, Triglistab® et Ysoméga® ont une autorisation de mise sur le marché (AMM) mais dans le cadre du traitement des hypertriglycémies ou de la prévention secondaire à l'infarctus du myocarde. Les médicaments possèdent des « propriétés curatives ou préventives à l'égard de maladies humaines ou animales » et est administré en vue « d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique »[285]. Au contraire, le complément alimentaire s'adresse à une population saine et est utilisé pour maintenir les besoins du corps. Il n'est pas soumis à une demande d'autorisation de mise sur le marché au contraire du

médicament. Dans ce cas, peut-on être certains de la sécurité des compléments alimentaires à base d'oméga-3 ? Peut-il exister des effets secondaires envisageables ou des interactions médicamenteuses avec des traitements allopathiques ? Les huiles de poissons, instables et susceptibles face à l'oxydation, peuvent rancir et ainsi provoquer des éructations et des intolérances. L'oxydation peut être en partie limitée par l'addition de vitamine E. De plus, certaines études mettent en avant une possible interaction avec les anticoagulants, l'EPA ayant montré un effet antiagrégant plaquettaire[286]. Les patients suivant un traitement anticoagulant nécessitent par conséquent une surveillance renforcée, pour éviter toute hémorragie. De plus, les compléments alimentaires ont une obligation de sécurité vis-à-vis du consommateur. Dans ce cas, est-ce qu'il existe une dose maximale d'oméga-3 ?

Les oméga-3 consommés, que se soit dans les poissons ou les compléments alimentaires, sont estérifiés aux triglycérides ou aux phospholipides. Est-ce réellement la classe de lipides adéquate ? Qu'en est-il des céramides ou des plasmalogènes par exemple ? Ne faudrait-il pas explorer plus en détail ces classes pour peut-être améliorer la vectorisation des oméga-3 ?

La maladie d'Alzheimer est une maladie complexe, dont l'élucidation exacte de tous les mécanismes nécessitera encore de nombreuses études. En dehors de l'action des oméga-3 dans la prévention de la maladie d'Alzheimer[9], plusieurs autres pistes sont actuellement étudiées. C'est le cas de l'équipe du docteur David Blum (INSERM, Lille), qui mène une étude sur l'effet de la caféine pour prévenir le développement des lésions cérébrales de la maladie d'Alzheimer. En effet, il a été remarqué que la consommation habituelle de caféine permettrait de meilleures performances cognitives chez la personne âgée ainsi qu'une diminution du risque de développer la maladie d'Alzheimer[287]. Le mécanisme d'action suggéré serait le blocage des récepteurs à l'adénosine A2A (impliqués dans la perception de la douleur, la tension artérielle et l'agressivité), ayant des effets bénéfiques sur la mémoire et les processus pathologiques cérébraux. L'équipe du docteur Bernadette Allinquant (INSERM, Paris) évalue l'impact d'un régime à la citrulline, un nutriment aux propriétés antioxydantes, sur le développement de la maladie d'Alzheimer[288]. La citrulline est un acide aminé, un complément actuellement donné aux personnes âgées dénutries ou souffrant de sarcopénie. Une alimentation supplémentée en citrulline permettrait la diminution du clivage de l'APP en peptide A β . Enfin, l'équipe du docteur Sabrina Davis (CNRS, Paris) étudie le rôle du diabète de type II dans le développement de la maladie d'Alzheimer au stade précoce. Elle a ainsi montré qu'une infusion de protéines amyloïdes solubles dans le cerveau, associé à un modèle de diabète, entraîne une prolongation du déficit de mémoire (le diabète seul ne suffisant pas).

Le nombre sans cesse croissant de cas de maladie d'Alzheimer, et ses perspectives d'évolution dans les décennies à venir, en font un sujet capital de recherche. Les acides gras polyinsaturés à longue chaîne, notamment l'acide docosahexaénoïque et l'acide eicosapentaénoïque, jouent indéniablement un rôle important au niveau cérébral. L'importance des oméga-3 dans la prévention de la maladie d'Alzheimer est une piste sérieuse. L'exploration de cette hypothèse va perdurer dans les années à venir, avec l'espoir d'élucider les mécanismes sous-jacents.

- [1] INVS, « Maladie d'Alzheimer et démences apparentées : taux d'ALD, de patients hospitalisés et de mortalité en France métropolitaine, 2007 et 2010 ». 2013.
- [2] J. Dyerberg, H. O. Bang, et E. Stofferson, « Eicosapentaenoic acid and prevention of thrombosis and atherosclerosis ? », *The Lance*, p. 117-119, 1978.
- [3] C. Leray, « Maladies inflammatoires et immunitaires », in *Les lipides*, Lavoisier., 2013, p. 211-214.
- [4] C. Leray, « Cancers », in *Les lipides*, Lavoisier., 2013, p. 217-222.
- [5] A. Lapillonne, « DHA et développement du cerveau de l'enfant », *Ol. Corps Gras Lipides*, vol. 14, n° 1, p. 25-27, 2007.
- [6] M. Laviaille et S. Layé, « Acides gras poly-insaturés (oméga 3, oméga 6) et fonctionnement du système nerveux central », *Innov. Agron.*, vol. 10, p. 25-42, 2010.
- [7] E. Harbeby, F. Pifferi, M. Jouin, H. Pélerin, S. Tremblay, R. Lecomte, S. C. Cunnane, A. Huertas, J.-M. Alessandri, et P. Guesnet, « N-3 fatty acids, neuronal activity and energy metabolism in the brain », *Ol. Corps Gras Lipides*, vol. 19, n° 4, p. 238-244, 2012.
- [8] C. Leray, « Système nerveux », in *Les lipides*, Lavoisier., 2013, p. 222-249.
- [9] S. C. Cunnane, M. Plourde, F. Pifferi, M. Bégin, C. Féart, et P. Barberger-Gateau, « Fish, docosahexaenoic acid and Alzheimer's disease », *Prog. Lipid Res.*, vol. 48, p. 239-256, 2009.
- [10] E. Fahy, D. Cotter, M. Sud, et S. Subramaniam, « Lipid classification, structures and tools », *Biochim. Biophys. Acta*, vol. 1811, p. 637-647, 2011.
- [11] C. Cuvelier, J. F. Cabaraux, I. Dufrasne, J. L. Hornick, et L. Istrate, « Acides gras : nomenclature et sources alimentaires », *Ann. Médicales Vét.*, vol. 148, p. 133-140, 2004.
- [12] C. Leray, « Acides gras », in *Les lipides*, Lavoisier., 2013, p. 13-19.

- [13] R. J. Hamilton, « Fatty acids : structure, occurrence, nomenclature, biosynthesis and properties ». .
- [14] « The nomenclature of lipids (recommendations 1976) - IUPAC-IUB commission on biochemical nomenclature », *Physiol. Chem.*, vol. 358, p. 617-631, 1977.
- [15] C. Colette et L. Monnier, « Acides gras : classification, fonction et équilibre entre les différentes familles », *Médecine Mal. Métaboliques*, vol. 5, p. 237-245, 2011.
- [16] P. Legrand, « Les acides gras : structures, fonctions, apports nutritionnels conseillés », *Cah. Nutr. Diététique*, vol. 42, p. 7-12, 2007.
- [17] C. Chenzhong et G. Shuo, « Estimating enthalpies of formation of monoalkenes by the bonding orbital-connecting matrix of molecular graphics and the steric effect of the cis/trans configuration », *J. Mol. Struct. THEOCHEM*, vol. 718, p. 153-163, 2005.
- [18] E. Fahy, S. Subramaniam, A. Brown, C. C. Glass, A. H. Merrill, R. C. Murphy, C. R. H. Raetz, D. W. Russell, Y. Seyama, W. Shaw, T. Shimizu, F. Spener, G. Van Meer, M. S. VanNieuwenhze, S. S. White, J. L. Witztum, et E. A. Dennis, « A comprehensive classification system for lipids », *J. Lipid Res.*, vol. 46, p. 839-861, 2005.
- [19] S. Eymard, « Mise en évidence de l'oxydation des lipides au cours de la conservation et de la transformation du chinchard (*Trachurus Trachurus*) : choix de procédés », Ecole Doctorale - Mécanique, Thermique et Génie Civil, Nantes, 2003.
- [20] M. Awada, « L'oxydation modifie les effets métaboliques d'acides gras polyinsaturés de la série n-3 incorporés par différents vecteurs dans des régimes hyperlipidiques : contribution de l'absorption intestinale et de la réactivité cellulaire du 4-hydroxyhexénal », Institut National des Sciences Appliquées, Lyon, 2012.
- [21] V. Frisardi, F. Panza, D. Seripa, T. Farooqui, et A. A. Farooqui, « Glycerophospholipids and glycerophospholipid-derived lipid mediators : a complex meshwork in Alzheimer's disease pathology », *Prog. Lipid Res.*, vol. 50, p. 313-330, 2011.
- [22] G. Barrera, S. Pizzimenti, R. Muraca, G. Barbiero, G. Bonelli, F. M. Baccino, V. M. Fazio, et M. U. Dianzani, « Effect of 4-hydroxynonenal on cell cycle progression and

- expression of differentiation- associated antigens in HL-60 cells », *Free Radic. Biol. Med.*, vol. 20, n° 3, p. 455-462, 1996.
- [23] R. J. Schaur, « Basic aspects of the biochemical reactivity of 4-hydroxynonenal », *Mol. Aspects Med.*, vol. 24, p. 149-159, 2003.
- [24] E. Ros, « Intestinal absorption of triglyceride and cholesterol. Dietary and pharmacological inhibition to reduce cardiovascular risk », *Atherosclerosis*, vol. 151, p. 357-379, 2000.
- [25] P. De Medina, M. R. Paillasse, G. Ségala, F. Khallouki, S. Brillouet, F. Dalenc, F. Courbon, M. Record, M. Poirot, et S. Silvente-Poirot, « Importance of cholesterol and oxysterols metabolism in the pharmacology of tamoxifen and other AEBS ligands », *Chem. Phys. Lipids*, vol. 164, p. 432-437, 2011.
- [26] C. Leray, « Cholestérol et phytostérols », in *Les lipides*, Lavoisier., 2013, p. 46-48.
- [27] C. Leray, « Triacylglycérols », in *Les lipides*, Lavoisier., 2013, p. 21.
- [28] C. Magniont, G. Escadeillas, C. Oms-Multon, et P. De Cano, « The benefits of incorporating glycerol carbonate into an innovative pozzolanic matrix », *Cem. Concr. Res.*, vol. 40, p. 1072-1080, 2010.
- [29] C. Leray, « Triacylglycérols et nutrition - Absorption et digestion des lipides », in *Les lipides*, Lavoisier., 2013, p. 69.
- [30] A. K. Agarwal et A. Garg, « Congenital generalized lipodystrophy: significance of triglyceride biosynthetic pathways », *Trends Endocrinolgy Metab.*, vol. 14, p. 214-221, 2003.
- [31] C. Leray, « Phospholipides », in *Les lipides*, Lavoisier., 2013, p. 43-45.
- [32] L. Burri, N. Hoem, S. Banni, et K. Berge, « Marine oméga-3 phospholipids : metabolism and biological activities », *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 13, p. 15401-15419, 2012.

- [33] J.-L. Cacas, F. Furt, M. Le Guédard, J.-M. Schmitter, C. Buré, P. Gerbeau-Pissot, P. Moreau, J.-J. Bessoule, F. Simon-Plas, et S. Mongrand, « Lipids of plant membrane rafts », *Prog. Lipid Res.*, vol. 51, p. 272-299, 2012.
- [34] A. Chester, « IUPAC-IUB Joint Commission on Biochemical Nomenclature - Nomenclature of glycolipids (Recommendations 1997) », *Eur J Biochim*, vol. 257, p. 293-298, 1998.
- [35] S. Lecleire, « Digestion et absorption des nutriments », *Cah. Nutr. Diététique*, vol. 43, p. 45-50, 2008.
- [36] V. Marcil, N. Peretti, E. Delvin, et E. Levy, « Les processus digestifs et absorbifs des lipides alimentaires », *Gastroentérologie Clin. Biol.*, vol. 28, p. 1257-1266, 2004.
- [37] T. T. T. Tran, M. Buttet, V. Traynard, H. Poirier, et I. Niot, « Mécanismes d'absorption intestinale des acides gras à longue chaîne : rôle émergent du CD36 », *Cah. Nutr. Diététique*, vol. 47, p. 272-279, 2012.
- [38] V. Petit, I. Niot, H. Poirier, et P. Besnard, « Absorption intestinale des acides gras : faits et incertitudes », *Nutr. Clin. Métabolique*, vol. 31, p. 38-45, mars 2007.
- [39] I. M. Atadashi, M. K. Aroua, et A. A. Aziz, « Biodiesel separation and purification: A review », *Renew. Energy*, vol. 36, p. 437-443, 2011.
- [40] L. Amate, A. Gil, et M. Ramirez, « Feeding infant piglets formula with long-chain polyunsaturated fatty acids as triacylglycerols or phospholipids influence the distribution of these fatty acids in plasma lipoprotein fractions », *J. Nutr.*, vol. 131, n° 4, p. 1250-1255, 2001.
- [41] J.-P. Lallès, « Phosphatase alcaline intestinale : une vieille enzyme avec de nouvelles fonctions dans l'homéostasie intestinale et l'absorption des lipides », *Cah. Nutr. Diététique*, vol. 45, p. 293-300, 2010.

- [42] M. Lagarde, « Métabolisme des lipides bio-actifs », *Pathol. Biol.*, vol. 51, p. 241-243, 2003.
- [43] N. Abumrad, C. Coburn, et A. Ibrahimi, « Membrane proteins implicated in long-chain fatty acid uptake by mammalian cells : CD36, FATP and FABPm », *Biochim. Biophys. Acta*, vol. 1441, p. 4-13, 1999.
- [44] C. Leray, « Triacylglycérols et nutrition - Transports sanguins », in *Les lipides*, Lavoisier., 2013, p. 70-72.
- [45] J. Dallongeville, « Le métabolisme des lipoprotéines », *Cah. Nutr. Diététique*, vol. 41, p. 55-60, 2006.
- [46] J.-M. Alessandri, A. Extier, P. Astorg, M. Lavalie, N. Simon, et P. Guesnet, « Métabolisme des acides gras oméga 3 : différences entre hommes et femmes », *Nutr. Clin. Métabolique*, vol. 23, p. 55-66, 2009.
- [47] M. Beylot, « Utilisation des lipides : oxydation ou stockage ? », *Cah. Nutr. Diététique*, vol. 43, p. 131-137, 2008.
- [48] H. D. Le, J. A. Meisel, V. E. De Meijer, K. M. Gura, et M. Puder, « The essentiality of arachidonic acid and docosahexaenoic acid », *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*, vol. 81, p. 165-170, 2009.
- [49] G. C. Burdge, « Metabolism of α -linolenic acid in humans », *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*, vol. 75, p. 161-168, 2006.
- [50] M. Mimoun, « Statut en acides gras polyinsaturés et bénéfiques d'une nutrithérapie à base de glycérophospholipides enrichis en acide docosahéaénoïque chez un modèle murin de mucoviscidose », Université de la Méditerranée, Aix-Marseille.
- [51] J. T. Brenna, N. Salem, A. J. Sinclair, et S. C. Cunnane, « α -linolenic acid supplementation and conversion to n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in humans », *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*, vol. 80, p. 85-91, 2009.

- [52] P. Guesnet, J.-M. Alessandri, S. Vancassel, I. Denis, et M. Laviaille, « Acides gras omega-3 et fonctions cérébrales », *Nutr. Clin. Métabolique*, vol. 19, p. 131-134, 2005.
- [53] C. Cuvelier, J. F. Cabaraux, I. Dufrasne, L. Istrasse, et J. L. Hornick, « Transport sanguin et métabolisme hépatique des acides gras chez le ruminant », *Ann. Médicales Vét.*, vol. 149, p. 117-131, 2005.
- [54] M. J. Koetsier, P. A. Jekel, H. J. Wijma, R. A. L. Bovenberg, et D. B. Janssen, « Aminoacyl-coenzyme A synthesis catalyzed by a CoA ligase from *Penicillium chrysogenum* », *FEBS Lett.*, vol. 585, p. 893-898, 2011.
- [55] B. Fromenty, « Toxicité mitochondriale et métabolique des médicaments : mécanismes et conséquences au niveau du foie », *Réanimation*, vol. 19, p. 552-567, 2010.
- [56] R. J. A. Wanders, P. Vreken, M. E. . Den Boer, F. A. Wijburg, A. H. Van Gennip, et L. Ijlst, « Disorders of mitochondria fatty acyl-CoA β -oxidation », *J. Inherit. Metab. Dis.*, vol. 22, p. 442-487, 1999.
- [57] J. Vockley et D. A. H. Whiteman, « Defects of mitochondrial β -oxidation : a growing group of disorders », *Neuromuscul. Disord.*, vol. 12, n° 3, p. 235-246, 2002.
- [58] L. P. S. De Carvalho, H. Zhao, C. E. Dickinson, N. M. Arango, C. D. Lima, S. M. Fischer, O. Ouerfelli, C. Nathan, et K. K. Rhee, « Activity-Based Metabolomic Profiling of Enzymatic Function: Identification of Rv1248c as a Mycobacterial 2-Hydroxy-3-oxoadipate Synthase », *Chem. Biol.*, vol. 17, p. 323-332, 2010.
- [59] « Oxydation des acides gras ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.snv.jussieu.fr/bmedia/Metabo/hlynen.html>.
- [60] H. Mu et T. Porsgaard, « The metabolism of structured triacylglycerols », *Prog. Lipid Res.*, vol. 44, p. 430-448, 2005.
- [61] M. C. Michalski, C. Genot, C. Gayet, C. Lopez, F. Fine, F. Joffre, J. L. Vendevre, J. Bouvier, J. M. Chardigny, et K. Raynal-Ljuhovac, « Multiscale structures of lipids in

- foods as parameter affecting fatty acid bioavailability and lipid metabolism », *Prog. Lipid Res.*, vol. 52, p. 354-373, 2013.
- [62] C. Leray, « Triacylglycérols et nutrition - Importance de la structure des triacylglycérols », in *Les lipides*, Lavoisier., 2013, p. 117-119.
- [63] R. W. Mitchell, N. H. On, M. R. Del Bigio, D. W. Miller, et G. M. Hatch, « Fatty acid transport protein expression in human brain and potential role in fatty acid transport across human brain microvessel endothelial cells », *J. Neurochem.*, vol. 117, p. 735-746, 2011.
- [64] R. W. Mitchell et G. M. Hatch, « Fatty acid transport into the brain : of fatty acid fables and lipid tails », *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*, vol. 85, p. 293-302, 2011.
- [65] J. A. Hamilton, « Fatty acid transport : difficult or easy », *J. Lipid Res.*, vol. 39, p. 467-481, 1998.
- [66] M. Ouellet, V. Emond, C. T. Chen, C. Julien, F. Bourasset, S. Oddo, F. LaFerla, R. P. Bazinet, et F. Calon, « Diffusion of docosahexaenoic and eicosapentaenoic acid through the blood-brain barrier : An in situ cerebral perfusion study », *Neurochem. Int.*, vol. 55, p. 476-482, 2009.
- [67] R. W. Schwenk, G. P. Holloway, J. J. F. P. Luiken, A. Bonen, et J. F. C. Glatz, « Fatty acid transport across the cell membrane : regulation by fatty acid transporters », *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*, vol. 82, p. 149-154, 2010.
- [68] F. Kamp et J. A. Hamilton, « How fatty acids of different chain length enter and leave cells by free diffusion », *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*, vol. 75, p. 149-159, 2006.
- [69] M. Linder, N. Belhaj, P. Sautot, et E. A. Tehrani, « From krill to whale : an overview of marine fatty acids and lipid compositions », *Ol. Corps Gras Lipides*, vol. 17, p. 194-204, 2010.

- [70] G. Barnathan, « Sources connues et potentielles de DHA pour les besoins de l'homme », *Ol. Corps Gras Lipides*, vol. 14, p. 35-47, 2007.
- [71] M. A. Hossain, « Fish as source of n-3 polyunsaturated fatty acids (PUFAs), which one is better - farmed or wild ? », *Adv. J. Food Sci. Technol.*, vol. 3, n° 6, p. 455-466, 2011.
- [72] S. Zlatanov et K. Laskaridis, « Seasonal variation in the fatty acid composition of three Mediterranean fish - sardine (*Sardina pilchardus*), anchovy (*Engraulis encrasicolus*) and picarel (*Spicara smaris*) », *Food Chem.*, vol. 103, p. 725-728, 2007.
- [73] A. Fuentes, I. Fernandez-Segovia, J. A. Serra, et J. M. Barat, « Comparison of wild and cultured sea bass (*Dicentrarchus labrax*) quality », *Food Chem.*, vol. 118, p. 1514-1518, 2010.
- [74] « La situation mondiale des pêches et de l'aquaculture », Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture, Rapport FAO, 2014.
- [75] « Consommation des produits de la pêche et de l'aquaculture 2013 », France AgriMer, 2013.
- [76] J. Evrard, X. Pagès-Xatart-Pares, C. Argenson, et O. Morin, « Procédés d'obtention et compositions nutritionnelles des huiles de tournesol, olive et colza », *Cah. Nutr. Diététique*, vol. 42, n° Hors série n°1, p. 13-23, 2007.
- [77] N. Combe et C. Boué-Vaysse, « Face aux besoins et à la réalité des consommations, quelles sont les spécificités des différentes sources d'acides gras oméga 3 disponibles ? », *Ol. Corps Gras Lipides*, vol. 11, n° 2, 2004.
- [78] N. Combe et C. Boué, « Apports alimentaires en acides linoléique et alpha-linolénique d'une population d'Aquitaine », *Ol. Corps Gras Lipides*, vol. 8, n° 2, p. 118-121, 2001.
- [79] B. J. Meyer, N. J. Mann, J. L. Lewis, G. C. Milligan, A. J. Sinclair, et P. R. Howe, « Dietary intakes and food sources of omega-6 and omega-3 polyunsaturated fatty acids », *Lipids*, vol. 38, n° 4, p. 391-398, 2003.

- [80] S. Derbré, « Médicaments, compléments alimentaires, alicaments ou nutraceutiques, comment y voir clair ? », *Actual. Pharm.*, n° 496, p. 14-19, 2010.
- [81] ANSES, « Avis de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments sur l'estimation des apports en acides gras trans de la population française ». 2009.
- [82] Affsa, « Etude individuelle nationale des consommations alimentaires 2 (INCA2) », 2007 2006.
- [83] Afssa, « Acides gras de la famille oméga 3 et système cardiovasculaire : intérêts nutritionnels et allégations ». 2001.
- [84] P. Astorg, « Apports en acides gras polyinsaturés, notamment en DHA dans la population française adulte : données issues de l'étude SU.VI.MAX et comparaison avec d'autres études », *Ol. Corps Gras Lipides*, vol. 14, n° 1, p. 28-34, 2007.
- [85] « Valeurs de référence relatives aux macronutriments - Tableaux des apports nutritionnels de référence [Santé Canada, 2005] ». [En ligne]. Disponible sur: http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/nutrition/reference/table/ref_macronutr_tbl-fra.php.
- [86] « EFSA : Scientific opinion on dietary reference values for fats, including saturated fatty acids, polyunsaturated fatty acids, monounsaturated fatty acids, trans fatty acids and cholesterol ». .
- [87] EFSA, « Opinion of the scientific panel on dietetic products, nutrition and allergies on a request from the Commission related to nutrition claims concerning omega-3 fatty acids, monounsaturated fat, polyunsaturated fat and unsaturated fat ». 2005.
- [88] A. P. Simopoulos, « Omega-6/omega-3 essential fatty acid ratio and chronic diseases », *Food Rev. Int.*, vol. 20, n° 1, p. 77-90, 2004.
- [89] A. P. Simopoulos, « The omega-6/omega-3 fatty acid ratio : health implications », *Ol. Corps Gras Lipides*, vol. 17, n° 5, p. 267-275, 2010.
- [90] C. Leray, « Rapport acides gras n-6/n-3 », in *Les lipides*, Lavoisier., 2013, p. 200-201.

- [91] « Infarctus du myocarde ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.inserm.fr/thematiques/circulation-metabolisme-nutrition/dossiers-d-information/infarctus-du-myocarde>. [Consulté le: 18-janv-2015].
- [92] C. Leray, « Maladies coronariennes et athérosclérose », in *Les lipides*, Laoisier., 2013, p. 204-207.
- [93] J. Dallongeville, N. Marecaux, et P. Amouyel, « Acides gras oméga-3 et risque cardiovasculaire », *Ol. Corps Gras Lipides*, vol. 17, n° 4, p. 232-235, 2010.
- [94] D. Kromhout, E. B. Bosschieter, et C. De Lezenne Coulander, « The inverse relation between fish consumption and 20-year mortality from coronary heart disease », *N. Engl. J. Med.*, vol. 312, n° 19, p. 1205-1209, 1985.
- [95] I. C. Torres, L. Mira, C. P. Ornelas, et A. Mélim, « Study of the effects of dietary fish intake on serum lipids and lipoproteins in two populations with different dietary habits », *Br. J. Nutr.*, vol. 83, p. 371-379, 2000.
- [96] K. He, Y. Song, M. L. Daviglius, K. Liu, L. Van Horn, A. R. Dyer, et P. Greenland, « Accumulated evidence on fish consumption and coronary heart disease mortality - A meta-analysis of cohort studies », *Circulation*, vol. 109, p. 2705-2711, 2004.
- [97] ANSES, « Actualisation des apports nutritionnels conseillés pour les acides gras », mai 2011.
- [98] J. L. Breslow, « n-3 Fatty acids and cardiovascular disease », *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 83, p. 1477-1482, 2006.
- [99] W. S. Harris, « n-3 Fatty acids and serum lipoproteins : animal studies », *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 65, p. 1611-1616, 1997.
- [100] U. Gogus et C. Smith, « n-3 Omega fatty acids : a review of current knowledge », *Int. J. Food Sci. Technol.*, vol. 45, p. 417-436, 2010.

- [101] L. Monnier et C. Colette, « Acides gras oméga 3 et pathologie cardiovasculaire : la part du vrai », *Médecine Mal. Métaboliques*, vol. 5, n° 3, p. 269-277, 2011.
- [102] C. Leray, « Arythmies cardiaques », in *Les lipides*, Lavoisier., 2013, p. 210-211.
- [103] G. Laurent, G. Moe, X. Hu, B. Holub, H. Leong-Poi, J. Trogadis, K. Connelly, D. Courtman, B. H. Strauss, et P. Dorian, « Long chain n-3 polyunsaturated fatty acids reduce atrial vulnerability in a novel canine pacing model », *Cardiovascular Res.*, vol. 77, p. 89-97, 2008.
- [104] J. H. Y. Wu, R. N. Lemaitre, I. B. King, X. Song, F. Sacks, E. B. Rimm, S. R. Heckbert, D. S. Siscovick, et D. Mozaffarian, « Association of plasma phospholipid long-chain fatty acids with incident atrial fibrillation in older adults - The cardiovascular health study », *Circulation*, vol. 125, p. 1084-1093, 2012.
- [105] L. Frost et P. Vestergaard, « n-3 Fatty acids consumed from fish and risk of atrial fibrillation or flutter : the danish diet, cancer, and health study », *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 81, p. 50-54, 2005.
- [106] K. S. Broughton, C. S. Johnson, B. K. Pace, M. Liebman, et K. M. Kleppinger, « Reduced asthma symptoms with n-3 fatty acid ingestion are related to 5-series leukotriene production », *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 65, p. 1011-1017, 1997.
- [107] P. C. Calder, « n-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases », *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 83, p. 1505-1519, 2006.
- [108] A. P. Simopoulos, « Evolutionary aspects of diet, the omega-6/omega-3 ratio and genetic variation : nutritional implications for chronic diseases », *Biomed. Pharmacother.*, vol. 60, p. 502-507, 2006.
- [109] L.-S. Kremmyda, M. Vlachava, P. S. Naakes, N. D. Diaper, E. A. Miles, et P. C. Calder, « Atopy risk in infants and children in relation to early exposure to fish, oily fish, or

- long-chain omega-3 fatty acid : a systematic review », *Clin. Rev. Allergy Immunol.*, vol. 41, p. 36-66, 2011.
- [110] IDF, « Nouvelle définition globale du syndrome métabolique : raisonnement et résultats », 2005.
- [111] J. Delarue et N. Guriec, « Acides gras, insulino-résistance, syndrome métabolique et diabète de type 2 », *Médecine Mal. Métaboliques*, vol. 5, n° 3, p. 253-256, 2011.
- [112] J. Dallongeville, « Epidémiologie du syndrome métabolique et du risque cardiovasculaire », INSERM, 2007.
- [113] C. Leray, « Maladies métaboliques », in *Les lipides*, Lavoisier., 2013, p. 215-216.
- [114] T. A. Mori, D. Q. Bao, V. Burke, I. B. Puddey, G. F. Watts, et L. J. Beilin, « Dietary fish as a major component of a weight-loss diet : effect on serum lipids, glucose, and insulin metabolism in overweight hypertensive subjects », *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 70, p. 817-825, 1999.
- [115] G. Derosa, A. F. G. Cicero, E. Fogari, A. D'Angelo, A. Bonaventura, et P. Maffioli, « Effects of n-3 PUFA on insulin resistance after an oral fat load », *Eur. J. Lipid Sci. Technol.*, vol. 113, p. 950-960, 2011.
- [116] T. J. Orchard, M. Temprosa, R. Goldberg, S. Haffner, R. Ratner, S. Marcovina, et S. Fowler, « The effect of Metformin and intensive lifestyle intervention on the metabolic syndrome : the diabetes prevention program randomized trial », *Ann. Intern. Med.*, vol. 142, n° 8, p. 611-619, 2005.
- [117] J. Hartweg, R. Perera, V. M. Montori, S. F. Dinneen, A. H. Neil, et A. J. Farmer, « Omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) for type 2 diabetes mellitus (Review) », *Cochrane Libr.*, 2008.
- [118] D. Faeh, K. Minehira, J.-M. Schwarz, R. Periasami, P. Seongsu, et L. Toppo, « Effects of fructose overfeeding and fish oil administration on hepatic de novo lipogenesis and insulin sensitivity in healthy men », *Diabetes*, vol. 54, p. 1907-1913, 2005.

- [119] P. Bougnoux, N. Hajjaji, M. N. Ferrasson, B. Giraudeau, C. Couet, et O. Le Floch, « Improving outcome of chemotherapy of metastatic breast cancer by docosahexaenoic acid : a phase II trial », *Br. J. Cancer*, vol. 101, p. 1978-1985, 2009.
- [120] N. Danbara, T. Yuri, M. Tsujita-Kyutoku, M. Sato, H. Senzaki, H. Takada, T. Hada, T. Miyazawa, K. Okazaki, et A. Tsubura, « Conjugated docosahexaenoic acid is a potent inducer of cell cycle arrest and apoptosis and inhibits growth of Colo 201 human colon cancer cells », *Nutrition Cancer*, vol. 50, n° 1, p. 71-79, 2004.
- [121] S. Serini, E. Piccioni, N. Merendino, et G. Calviello, « Dietary polyunsaturated fatty acids as inducers of apoptosis : implications for cancer », *Apoptosis*, vol. 14, p. 135-152, 2009.
- [122] H. Gleissman, J. I. Johnsen, et P. Kogner, « Omega-3 fatty acids in cancer, the protectors of good and the killers of evil ? », *Exp. Cell Res.*, vol. 316, p. 1365-1373, 2010.
- [123] H. Gleissman, R. Yang, K. Martinod, M. Lindskog, C. N. Serhan, J. I. Johnsen, et P. Kogner, « Docosahexaenoic acid in neural tumors : identification of cytotoxic intermediates », *FASEB J.*, vol. 24, n° 3, p. 906-915, 2010.
- [124] M. Lindskog, H. Gleissman, F. Ponthan, P. Kogner, et J. I. Johnsen, « Neuroblastoma cell death to docosahexaenoic acid ; sensitization to chemotherapy and arsenic-induced oxidative stress », *Int. J. Cancer*, vol. 118, n° 10, p. 2584-2593, 2006.
- [125] P. D. Biondo, D. N. Brindley, M. B. Sawyer, et C. J. Field, « The potential for treatment with dietary long-chain polyunsaturated n-3 fatty acids during chemotherapy », *J. Nutr. Biochem.*, vol. 19, p. 787-796, 2008.
- [126] L. C. M. Chiu, K. F. Tong, et V. E. C. Ooi, « Cytostatic and cytotoxic effects of cyclooxygenase inhibitors and their synergy with docosahexaenoic acid on the growth of the human skin melanoma A-375 cells », *Biomed. Pharmacother.*, vol. 59, p. 293-297, 2005.

- [127] X. Liu, T. Shibata, S. Hisaka, Y. Kawai, et T. Osawa, « DHA hydroperoxides as a potential inducer of neuronal cell death : a mitochondrial dysfunction-mediated pathway », *J. Clin. Biochem. Nutr.*, vol. 43, n° 1, p. 26-33, 2008.
- [128] M. B. Schaefer, A. Wenzel, T. Fischer, R. C. Braun-Dullaeus, F. Renner, H. Dietrich, C. A. Schaefer, W. Seeger, et K. Mayer, « Fatty acids differentially influence phosphatidylinositol 3-kinase signal transduction in endothelial cells : impact on adhesion and apoptosis », *Atherosclerosis*, vol. 197, p. 630-637, 2008.
- [129] L. Spencer, C. Mann, M. Metcalfe, M. Webb, C. Pollard, D. Spencer, D. Berry, W. Steward, et A. Dennison, « The effect of omega-3 FAs on tumour angiogenesis and their therapeutic potential », *Eur. J. Cancer*, vol. 45, p. 2077-2086, 2009.
- [130] S. Antoun, M. Merad, G. Nitenberg, P. Ruffié, et B. Raynard, « Acide gras n-3 et cancer déclaré : intérêt réel ou effet de mode ? », *Nutr. Clin. Métabolique*, vol. 19, p. 160-165, 2005.
- [131] P. B. Adams, S. Lawson, A. Sanigorski, et A. J. Sinclair, « Arachidonic acid to eicosapentaenoic acid ratio in blood correlates positively with clinical symptoms of depression », *Lipids*, vol. 31, p. 157-161, 1996.
- [132] C. Féart, E. Peuchant, L. Letenneur, C. Samieri, D. Montagnier, A. Fourrier-Reglat, et P. Barberger-Gateau, « Plasma eicosapentaenoic acid is inversely associated with severity of depressive symptomatology in the elderly : data from the Bordeaux sample of the Three-City Study », *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 85, n° 5, p. 1156-1162, 2008.
- [133] A. L. Stoll, E. Severus, M. P. Freeman, S. Rueter, H. A. Zboyan, E. Diamond, K. K. Cress, et L. B. Marangell, « Omega 3 fatty acids in bipolar disorders : a preliminary double-blind, placebo-controlled trial », *Arch. Gen. Psychiatry*, vol. 56, p. 407-412, 1999.

- [134] B. Nemets, Z. Staht, et R. H. Belmaker, « Addition of omega-3 fatty acid to maintenance medication treatment for recurrent unipolar depressive disorder », *Am. Psychiatr. Publ.*, vol. 159, n° 3, p. 447-479, 2002.
- [135] E. Sublette, S. P. Ellis, A. L. Geant, et J. J. Mann, « Meta-analysis : effects of eicosapentaenoic acid in clinical trials in depression », *J. Clin. Psychiatry*, vol. 75, n° 12, p. 1577-1584, 2011.
- [136] J. Sontrop et M. K. Campbell, « N-3 polyunsaturated fatty acids and depression: A review of the evidence and a methodological critique », *Prev. Med.*, vol. 42, p. 4-13, 2006.
- [137] C. M. M. da Rocha et G. Kac, « High dietary ratio of omega-6 to omega-3 polyunsaturated acids during pregnancy and prevalence of post-partum depression », *Matern. Child. Nutr.*, vol. 8, p. 36-48, 2012.
- [138] C. Leray, « Santé mentale : troubles de l'humeur », in *Les lipides*, Laoisier., 2013, p. 236-249.
- [139] M. Maes, R. Smith, et S. Scharpe, « The monocyte-T-lymphocyte hypothesis of major depression », *Psychoneuroendocrinology*, vol. 20, n° 2, p. 111-116, 1995.
- [140] R. K. McNamara et S. E. Carlson, « Role of omega-3 fatty acids in brain development and function : Potential implications for the pathogenesis and prevention of psychopathology », *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*, vol. 75, p. 329-349, 2006.
- [141] C. Lee et A. K. Hajra, « Molecular species of diacylglycerols and phosphoglycerides and the postmortem changes in the molecular species of diacylglycerols in rat brains », *J. Neurochem.*, vol. 56, n° 2, p. 370-379, 1991.
- [142] I. Carrié, M. Clément, D. De Javel, H. Francès, et J.-M. Bourre, « Specific phospholipid fatty acid composition of brain regions in mice : effects of n-3 polyunsaturated fatty

- acid deficiency and phospholipid supplementation », *J. Lipid Res.*, vol. 41, p. 465-472, 2000.
- [143] M. Laviaille, G. Champeil-Potokar, I. Denis, P. Guesnet, F. Pifferi, et S. Vancassel, « Le DHA dans la neurotransmission », *Ol. Corps Gras Lipides*, vol. 14, n° 1, p. 11-15, 2007.
- [144] A. J. Borgdorff et D. Choquet, « Regulation of AMPA receptor lateral movements », *Nature*, vol. 417, p. 649-653, 2002.
- [145] R. Duelli et W. Kuschinsky, « Brain glucose transporters : relationship to local energy demand », *Am. Physiol. Soc.*, vol. 16, n° 2, p. 71-76, 2001.
- [146] J.-M. Bourre, M. Francois, A. Youyou, O. Dumont, M. Piciotti, G. Pascal, et G. Durand, « The effect of dietary α -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.*, vol. 119, p. 1880-1892, 1989.
- [147] F. Pifferi, F. Roux, B. Langelier, J.-M. Alessandri, S. Vancassel, M. Jouin, M. Laviaille, et P. Guesnet, « (n-3) Polyunsaturated fatty acid deficiency reduces the expression of both isoforms of the brain glucose transporter GLUT1 in rats », *J. Nutr.*, vol. 135, n° 9, p. 2241-2246, 2005.
- [148] D. Kacy Cullen, M. E. Gilroy, H. R. Irons, et M. C. LaPlaca, « Synapse-to-neuron ratio is inversely related to neuronal density in mature neuronal cultures », *Brain Res.*, vol. 1359, p. 44-55, 2010.
- [149] S. C. Heinrichs, « Dietary omega-3 fatty acid supplementation for optimizing neuronal structure and function », *Mol. Nutr. Food Res.*, vol. 54, p. 447-456, 2010.
- [150] C. Derouesné, « La maladie d'Alzheimer : regards sur le présent à la lumière du passé. Une approche historique », *Psychol. Neuropsychiatr. Vieil.*, vol. 6, n° 2, p. 115-128, 2008.

- [151] G. E. Berrios, « Dementia during the seventeenth and eighteenth centuries : a conceptual history », *Psychol. Med.*, vol. 17, n° 4, p. 829-837, 1987.
- [152] Raige-Delorme et A. Dechambre, « Aliénation », in *Dictionnaire encyclopédique des sciences médicales*, 1865.
- [153] D. R. George, P. J. Whitehouse, et J. Ballenger, « The evolving classification of dementia : placing the DSM-V in a meaningful historical and cultural context and pondering the future of “Alzheimer’s” », *Cult. Med. Psychiatry*, vol. 35, p. 417-435, 2011.
- [154] G. E. Berrios, « Alzheimer’s disease : a conceptual history », *Int. J. Geriatr. Psychiatry*, vol. 5, p. 355-365, 1990.
- [155] A. Aouba, M. Eb, G. Rey, G. Pavillon, et E. Jouglà, « Données sur la mortalité en France : principales causes de décès en 2008 et évolutions depuis 2000 », INVS, 2011.
- [156] C. Gallez, « Rapport sur la maladie d’Alzheimer et les maladies apparentées - Office parlementaire d’évaluation des politiques de santé ». 2005.
- [157] P. Davous et A. Delacourte, « Maladie d’Alzheimer », in *Encyclopédie Médico-chirurgicale*, 1999, p. 1-15.
- [158] K. Faber-Langendoen, J. C. Morris, J. W. Knesevich, E. LaBarge, J. P. Miller, et L. Berg, « Aphasia in senile dementia of the Alzheimer type », *Ann. Neurobiol.*, vol. 23, n° 4, p. 365-370, 1988.
- [159] M. B. Patterson, J. L. Mack, D. S. Geldmacher, et P. J. Whitehouse, « Executive functions and Alzheimer’s disease : problems and prospects », *Eur. J. Neurol.*, vol. 3, p. 5-15, 1996.
- [160] M.-P. Pancrazi et P. Metais, « Maladie d’Alzheimer, diagnostic des troubles psychologiques et comportementaux », *Presse Médicale*, vol. 34, p. 661-666, 2005.

- [161] H. C. Chui, S. A. Lyness, E. Sobel, et L. S. Schneider, « Extrapyrarnidal signs and psychiatric symptoms predict faster cognitive decline in Alzheimer's disease », *Arch. Neurol.*, vol. 51, n° 7, p. 676-681, 1994.
- [162] J. Touchon, F. Portet-Tarodo, et K. Ritchie, « Troubles psychocomportementaux de la maladie d'Alzheimer », *Rev. Prat.*, vol. 48, n° 17, p. 1898-1905, 1998.
- [163] C. Duyckaerts, M. Panchal, B. Delatour, et M.-C. Potier, « Neuropathologie morphologique et moléculaire de la maladie d'Alzheimer », *Ann. Pharm. Fr.*, vol. 67, p. 127-135, 2009.
- [164] F. Checler et L. Buée, « Données fondamentales sur les pathologies amyloïde et Tau dans la maladie d'Alzheimer : quelles perspectives thérapeutiques ? », *Ann. Pharm. Fr.*, vol. 67, p. 136-153, 2009.
- [165] J. A. Carson et A. J. Turner, « β -amyloid catabolism : roles for neprilysin (NEP) and other metallopeptidases ? », *J. Neurochem.*, vol. 81, p. 1-8, 2002.
- [166] P. Delaère, C. Duyckaerts, Y. He, F. Piette, et J. J. Hauw, « Subtypes and differential laminar distributions of β A4 deposits in Alzheimer's disease : relationship with the intellectual status of 26 cases », *Acta Neuropathol. (Berl.)*, vol. 81, p. 328-335, 1991.
- [167] S. W. Suh, K. B. Jensen, M. S. Jensen, D. S. Silva, P. J. Kesslak, G. Danscher, et C. J. Frederickson, « Histochemically-reactive zinc in amyloid plaques, angiopathy, and degenerating neurons of Alzheimer's diseased brains », *Brain Res.*, vol. 852, n° 2, p. 274-278, 2000.
- [168] T. Wisniewski, J. Ghiso, et B. Frangione, « Biology of A β amyloid in Alzheimer's disease », *Neurobiol. Dis.*, vol. 4, p. 313-328, 1997.
- [169] M. Kidd, « Paired helical filaments in electron microscopy of Alzheimer's disease », *Nature*, vol. 197, p. 192-193, 1963.

- [170] J.-P. Brion, H. Passareiro, J. Nunez, et J. Flament-Durand, « Mise en évidence immunologique de la protéine tau au niveau des lésions de dégénérescences neurofibrillaires de la maladie d'Alzheimer », *Arch. Biol. (Liege)*, vol. 95, p. 229-235, 1985.
- [171] L. Buée, T. Bussièrre, V. Buée-Scherrer, A. Delacourte, et P. R. Hof, « Tau protein isoforms, phosphorylation and role in neurodegenerative disorders », *Brain Res. Rev.*, vol. 33, p. 95-130, 2000.
- [172] T. Gomez-Isla, R. Hollister, H. West, S. Mui, J. H. Growden, R. C. Petersen, J. E. Parisi, et B. T. Hyman, « Neuronal loss correlates with but exceeds neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease », *Ann. Neurol.*, vol. 41, n° 1, p. 17-24, 1997.
- [173] Y. Grignon, C. Duyckaerts, M. Benneceb, et J. J. Hauw, « Cytoarchitectonic alterations in the supramarginal gyrus of late onset Alzheimer's disease », *Acta Neuropathol. (Berl.)*, vol. 95, p. 395-406, 1998.
- [174] R. T. Bartus, R. L. Dean, B. Beer, et A. S. Lippa, « The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction », *Science*, vol. 217, p. 408-417, 1982.
- [175] T. D. Bird, « Genetic aspects of Alzheimer disease », *Genet. Med.*, vol. 10, n° 4, p. 231-239, 2008.
- [176] M. Gatz, C. A. Reynold, L. Fratiglioni, B. Johansson, J. A. Mortimer, S. Berg, A. Fisk, et N. L. Pederson, « Role of genes and environments for explaining Alzheimer disease », *Arch. Gen. Psychiatry*, vol. 63, p. 168-174, 2006.
- [177] N. El Kadmiri, K. Hamzi, B. El Moutawakil, I. Slassi, et S. Nadifi, « Les aspects génétiques de la maladie d'Alzheimer (revue) », *Pathol. Biol.*, vol. 61, p. 228-238, 2013.
- [178] HAS, « Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : diagnostic et prise en charge. Recommandations. » 2011.

- [179] M. Sarazin, L. Hamelin, F. Lamari, et M. Bottlaender, « Diagnostiquer la maladie d'Alzheimer », *EMC-Neurol.*, vol. 11, n° 1, p. 1-14, 2014.
- [180] N. Scarmeas, L. S. Honig, H. Choi, J. Cantero, J. Brandt, D. Blacker, M. Albert, J. C. Amatniek, K. Marder, K. Bell, A. Hauser, et Y. Stern, « Seizures in Alzheimer disease. Who, when, and how common ? », *Ann. Neurol.*, vol. 66, n° 8, p. 992-997, 2009.
- [181] C. Emile, « Diagnostic des démences de type Alzheimer », *Prat. Neurol.*, n° 414, p. 18-19, 2009.
- [182] M.-O. Habert, J.-F. Horn, M. Sarazin, J.-A. Lotterie, M. Puel, F. Onen, M. Zanca, F. Portet, J. Touchon, M. Verny, F. Mahieux, A. Giron, B. Fertil, et B. Dubois, « Brain perfusion SPECT with automated quantitative tool can identify prodromal Alzheimer's disease among patients with mild cognitive impairment », *Neurobiol. Aging*, vol. 32, p. 15-23, 2011.
- [183] I. Alvarez Illan, J. M. Gorriz, J. Ramirez, D. Salas-Gonzalez, M. Lopez, F. Segovia, P. Padilla, et C. G. Puntonet, « Projecting independent components of SPECT images for computer aided diagnosis of Alzheimer's disease », *Pattern Recognit. Lett.*, vol. 31, n° 11, p. 1342-1347, 2010.
- [184] J. Pariente, P. Payoux, O. Querbes, E.-J. Barbeau, M. Puel, F. Chollet, et J.-F. Demonet, « Mettre la maladie d'Alzheimer en image », *Neurol.-Psychiatr.-Gériatrie*, vol. 9, n° 52, p. 196-202, 2009.
- [185] M. D. Ikonomic, W. E. Klunk, E. E. Abrahamson, C. A. Mathis, J. C. Price, N. D. Tsopelas, B. J. Lopresti, S. Ziolk, W. Bi, W. R. Paljug, M. L. Debnath, C. E. Hope, B. A. Isanski, R. L. Hamilton, et S. T. DeKosky, « Post-mortem correlates of in vivo PIB-PET amyloid imaging in a typical case of Alzheimer's disease », *Brain*, vol. 131, p. 1630-1645, 2008.
- [186] « Les médicaments de la maladie d'Alzheimer à visée symptomatique en pratique quotidienne », HAS, 2009.

- [187] C. Guillemaud, V. Faucounau, S. Greffard, et M. Verny, « Prise en charge thérapeutique de la démence », *EMC - Traité Médecine*, vol. 8, n° 3, p. 1-9, 2013.
- [188] R. Mcshane, A. Sastre, et N. Minakaran, « Memantine for dementia », *Cochrane Libr.*, 2006.
- [189] J.-P. Clément et M.-P. Pancrazi, « Traitements non pharmaceutiques des troubles cognitifs et comportementaux chez le sujet âgé », *EMC - Psychiatr.*, vol. 11, n° 1, p. 1-10, 2014.
- [190] J. De Rotrou, E. Wenish, I. Cantegreil, F. Moulin, C. Chausson, M. De Sant'Anna, A. Richard, F. Batouche, P. Garrigue, S. Thevenet, et A.-S. Rigaud, « La stimulation cognitive », *Neurol.-Psychiatr.-Gériatrie*, vol. 6, n° 34, p. 17-18, 2006.
- [191] D. A. Loewenstein, A. Acevedo, S. J. Czaja, et R. Duara, « Cognitive rehabilitation of mildly impaired Alzheimer disease patients on cholinesterase inhibitors », *Am. J. Geriatr. Psychiatry*, vol. 12, n° 4, p. 395-402, 2004.
- [192] A. E. Spector, M. Orrell, S. P. Davies, et B. Woods, « Reality orientation for dementia », *Cochrane Libr.*, vol. 3, 2000.
- [193] I. Burnside et B. K. Haight, « Reminiscence and life review : analysing each concept », *J. Adv. Nurs.*, vol. 17, p. 855-862, 1992.
- [194] M. Neal et P. Barton Wright, « Validation therapy for dementia », *Cochrane Libr.*, vol. 3, 2003.
- [195] J. Delrieu, A. Piau, et B. Vellas, « Thérapeutiques en regard des anomalies physiopathologiques de la maladie d'Alzheimer », *Rev. Médecine Interne*, vol. 32, p. 22-25, 2011.
- [196] D. Schenk, R. Barbour, W. Dunn, G. Gordon, H. Grajeda, T. Guido, K. Hu, J. Huang, K. Johnson-Wood, K. Khan, D. Kholodenko, M. Lee, Z. Liao, I. Liederburg, R. Motter, L. Mutter, F. Soriano, G. Shopp, N. Vasquez, C. Vandever, S. Walker, T. Yednock, D.

- Games, et P. Seubert, « Immunization with amyloid- β attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse », *Nature*, vol. 400, p. 173-177, 1999.
- [197] C. Janus, J. Pearson, J. McLaurin, Y. Jiang, S. D. Schmidt, M. A. Chishti, P. Horne, D. Heslin, J. French, H. T. J. Mount, R. A. Nixon, M. Mercken, C. Bergeron, P. E. Fraser, P. St George-Hyslop, et D. Westaway, « A β peptide immunization reduces behavioural impairment and plaques in a model of Alzheimer's disease », *Nature*, vol. 408, p. 979-982, 2000.
- [198] C. Wischik et R. Staff, « Challenges in the conduction of disease-modifying trials in AD : pratical experience from a phase 2 trial of tau-aggregation inhibitor therapy », *J. Nutr.*, vol. 13, n^o 4, p. 367-369, 2009.
- [199] S. C. Cunnane, R. Chouinard-Watkins, C. A. Castellano, et P. Barberger-Gateau, « Docosahexaenoic acid homeostasis, brain aging and Alzheimer's disease : Can we reconcile the evidence ? », *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*, vol. 88, p. 61-70, 2013.
- [200] T. Fraser, H. Tayler, et S. Love, « Fatty acid composition of frontal, temporal and parietal neocortex in the normal human brain and in Alzheimer's disease », *Neurochem. Res.*, vol. 35, p. 503-513, 2010.
- [201] M. Fortier, J. Tremblay-Mercier, M. Plourde, R. Chouinard-Watkins, M. Vandal, F. Pifferi, E. Freemantle, et S. C. Cunnane, « Higher plasma n-3 fatty acid status in the moderately healthy elderly in southern Québec : higher fish intake or aging-related change in n-3 fatty acid metabolism ? », *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*, vol. 82, p. 277-280, 2010.
- [202] M. Plourde, R. Chouinard-Watkin, M. Vandal, Y. Zhang, P. Lawrence, J. T. Brenna, et S. C. Cunnane, « Plasma incorporation, apparent retroconversion and β -oxidation of ¹³C-docosahexaenoic acid in the elderly », *Nutr. Metab.*, vol. 8, n^o 5, 2011.

- [203] T. L. Huang, P. P. Zandi, K. L. Tucker, A. L. Fitzpatrick, L. H. Kuller, L. P. Fried, G. L. Burke, M. C. Carlson, et M. S. Carlson, « Benefits of fatty fish on dementia risk are stronger for those without APOE ϵ 4 », *Neurology*, vol. 65, p. 1409-1414, 2005.
- [204] M. Plourde, M.-C. Vohl, M. Vandal, P. Couture, S. Lemieux, et S. C. Cunnane, « Plasma n-3 fatty acid response to an n-3 fatty acid supplement is modulated by apoE ϵ 4 but not by the common PPAR- α L162V polymorphism in men », *Br. J. Nutr.*, vol. 102, p. 1121-1124, 2009.
- [205] U. McCloy, M. A. Ryan, P. B. Pencharz, R. J. Ross, et S. C. Cunnane, « A comparison of the metabolism of eighteen-carbon ^{13}C -unsaturated fatty acids in healthy women », *J. Lipid Res.*, vol. 45, p. 474-485, 2004.
- [206] A. Cherubini, C. Andres-Lacueva, A. Martin, F. Lauretani, A. Di Iorio, B. Bartali, A. Corsi, S. Bandinelli, M. P. Mattson, et L. Ferrucci, « Low plasma n-3 fatty acids and dementia in older persons : the InCHIANTI study », *J. Gerontol.*, vol. 62A, n^o 10, p. 1120-1126, 2007.
- [207] M. A. Beydoun, J. S. Kaufman, J. A. Satia, W. Rosamond, et A. R. Folsom, « Plasma n-3 fatty acids and the risk of cognitive decline in older adults : the atherosclerosis risk in communities study », *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 85, p. 1103-1111, 2007.
- [208] T. A. B. Sanders, A. Hinds, et C. C. Pereira, « Influence of n-3 fatty acids on blood lipids in normal subjects », *J. Intern. Med.*, vol. 225, p. 99-104, 1989.
- [209] A. Ximenes da Silva, F. Lavielle, G. Gendrot, P. Guesnet, J.-M. Alessandri, et M. Lavielle, « Glucose transport and utilization are altered in the brain of rats deficient in n-3 polyunsaturated fatty acids », *J. Neurochem.*, vol. 81, p. 1328-1337, 2002.
- [210] P. Foley, « Lipids in Alzheimer's disease : a century-old story », *Biochim. Biophys. Acta*, vol. 1801, p. 750-753, 2010.

- [211] A. A. Farooqui, L. A. Horrocks, et T. Farooqui, « Glycerophospholipids in brain : their metabolism, incorporation into membranes, functions, and involvement in neurological disorders », *Chem. Phys. Lipids*, vol. 106, p. 1-29, 2000.
- [212] J. W. Phillis, L. A. Horrocks, et A. A. Farooqui, « Cyclooxygenases, lipoxygenases, and epoxygenases in CNS : their role and involvement in neurological disorders », *Brain Res. Rev.*, vol. 52, p. 201-243, 2006.
- [213] J. C. DeMar Jr, H.-J. Lee, K. Ma, L. Chang, J. M. Bell, S. I. Rapoport, et R. P. Bazinet, « Brain elongation of linoleic acid is a negligible source of the arachidonate in brain phospholipids of adult rats », *Biochim. Biophys. Acta*, vol. 1761, p. 1050-1059, 2006.
- [214] A. A. Farooqui, L. A. Horrocks, et T. Farooqui, « Modulation of inflammation in brain : a matter of fat », *J. Neurochem.*, vol. 101, p. 577-599, 2007.
- [215] M. Strokin, M. Sergeeva, et G. Reiser, « Docosahexaenoic acid and arachidonic acid release in rat brain astrocytes is mediated by two separate isoforms of phospholipase A2 and is differently regulated by cyclic AMP and Ca²⁺ », *Br. J. Pharmacol.*, vol. 139, p. 1014-1022, 2003.
- [216] R. P. Bazinet, « Is the brain arachidonic acid cascade common target of drugs used to manage bipolar disorder ? », *Biochem. Soc. Trans.*, vol. 37, p. 1104-1109, 2009.
- [217] G. Goracci, M. Ferrini, et V. Nardicchi, « Low molecular weight phospholipases A2 in mammalian brain and neural cells : roles in functions and dysfunctions », *Mol. Neurobiol.*, vol. 42, p. 274-289, 2010.
- [218] E. Chiricozzi, S. Fernandez-Fernandez, V. Nardicchi, A. Almeida, J. P. Bolanos, et G. Goracci, « Group IIa secretory phospholipase A2 (GIIA) mediates apoptotic death during NMDA receptor activation in rat primary cortical neurons », *J. Neurochem.*, vol. 112, p. 1574-1583, 2010.
- [219] K. Kishimoto, R.-C. Li, J. Zhang, J. A. Klaus, K. K. Kibler, S. Doré, R. C. Koehler, et A. Sapirstein, « Cytosolic phospholipase A2 alpha amplifies early cyclooxygenase-2

- expression, oxidative stress and MAP kinase phosphorylation after cerebral ischemia in mice », *J. Neuroinflammation*, vol. 7, n° 42, p. 1-13, 2010.
- [220] W. Dai, O. L. Lopez, O. T. Carmichael, J. T. Becker, L. H. Kuller, et H. M. Gach, « Mild cognitive impairment and Alzheimer disease : patterns of altered cerebral blood flow at MR imaging », *Radiology*, vol. 250, n° 3, p. 856-866, 2009.
- [221] T. Murphy, A. Parikh, R. Schnaar, et J. Coyle, « Arachidonic acid metabolism in glutamate neurotoxicity », *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, vol. 559, p. 474-477, 1989.
- [222] K. Arai, Y. Ikegaya, Y. Nakatani, I. Kudo, N. Nishiyama, et N. Matsuki, « Phospholipase A2 mediates ischemic injury in the hippocampus : a regional difference of neuronal vulnerability », *Eur. Neurosci.*, vol. 13, p. 2319-2323, 2001.
- [223] M. T. Heneka et M. K. O'Banion, « Inflammatory processes in Alzheimer's disease », *J. Neuroimmunol.*, vol. 184, p. 69-91, 2007.
- [224] B. P. Imbimbo, V. Solfrizzi, et F. Panza, « Are NSAIDs useful to treat Alzheimer's disease or mild cognitive impairment ? », *Front. Aging Neurosci.*, vol. 2, p. 1-14, 2010.
- [225] P. J. Cimino, C. D. Keene, R. M. Breyer, K. S. Montine, et T. J. Montine, « Therapeutic targets in prostaglandin E2 signaling for neurologic disease », *Curr. Med. Chem.*, vol. 15, n° 19, p. 1863-1869, 2009.
- [226] O. Pepicelli, E. Fedele, M. Berardi, M. Raiteri, G. Levi, A. Greco, M. A. Ajmone-Cat, et L. Minghetti, « Cyclo-oxygenase-1 et -2 differently contribute to prostaglandin E2 synthesis and lipid peroxidation after in vivo activation of N-methyl-D-aspartate receptors in rat hippocampus », *J. Neurochem.*, vol. 93, p. 1561-1567, 2005.
- [227] P. T. Jantzen, K. E. Connor, G. DiCarlo, G. L. Wenk, J. L. Wallace, A. M. Rojiani, D. Coppola, D. Morgan, et M. N. Gordon, « Microglial activation and β -amyloid reduction caused by a nitric oxide-releasing nonsteroidal anti-inflammatory drug in amyloid

- precursor protein plus presenilin-1 transgenic mice », *J. Neurosci.*, vol. 22, n° 6, p. 2246-2254, 2002.
- [228] S. Weggen, J. L. Eriksen, S. A. Sagi, C. U. Pietrzik, V. Ozols, A. Fauq, T. E. Golde, et E. H. Koo, « Evidence that nonsteroidal anti-inflammatory drugs decrease amyloid β 42 production by direct modulation of γ -secretase activity », *J. Biol. Chem.*, vol. 278, p. 31831-31837, 2003.
- [229] B. S. Berlett et E. R. Stadtman, « Protein oxidation in aging, disease and oxidative stress », *J. Biol. Chem.*, vol. 272, p. 20313-20316, 1997.
- [230] N. G. Bazan, V. Colangelo, et W. J. Lukiw, « Prostaglandins and other lipid mediators in Alzheimer's disease », *Prostaglandins Other Lipid Mediat.*, vol. 68-69, p. 197-210, 2002.
- [231] M. D. Ikonovic, E. E. Abrahamson, T. Uz, H. Manev, et S. T. DeKosky, « Increased 5-lipoxygenase immunoreactivity in the hippocampus of patients with Alzheimer's disease », *J. Histochemistry Cytochem.*, vol. 56, n° 12, p. 1065-1073, 2008.
- [232] K. J. Kwon, Y.-S. Jung, S. H. Lee, C.-H. Moon, et E. J. Baik, « Arachidonic acid induces neuronal death through lipoxygenase and cytochrome P450 rather than cyclooxygenase », *J. Neurosci. Res.*, vol. 81, p. 73-84, 2005.
- [233] C. N. Serhan, K. Gotlinger, S. Hong, et M. Arita, « Resolvins, docosatrienes, and neuroprotectins, novel omega-3-derived mediators, and their aspirin-triggered endogenous epimers : an overview of their protective roles in catabasis », *Prostaglandins Other Lipid Mediat.*, vol. 73, p. 155-172, 2004.
- [234] C. N. Serhan, N. Chiang, et T. E. Van Dyke, « Resolving inflammation : dual anti-inflammatory and pro-resolution lipid mediators », *Nat. Rev. Immunol.*, vol. 8, p. 349-361, 2008.
- [235] N. G. Bazan, « Cellular and molecular events mediated by docosahexaenoic acid-derived neuroprotectin D1 signaling in photoreceptor cell survival and brain

- protection », *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*, vol. 81, n° 2-3, p. 205-211, 2009.
- [236] C. N. Serhan, R. Yang, K. Martinod, K. Kasuga, P. S. Pillai, T. F. Porter, S. F. Oh, et M. Spite, « Maresins : novel macrophage mediators with potent antiinflammatory and proresolving actions », *J. Exp. Med.*, vol. 206, n° 1, p. 15-23, 2008.
- [237] V. Martin, N. Fabelo, G. Santpere, B. Puig, R. Marin, I. Ferrer, et M. Diaz, « Lipid alterations in lipid rafts from Alzheimer's disease human brain cortex », *J. Alzheimers Dis.*, vol. 19, p. 489-502, 2010.
- [238] J.-F. Yeo, W.-Y. Ong, S.-F. Ling, et A. A. Farooqui, « Intracerebroventricular injection of phospholipases A2 inhibitors modulates allodynia after facial carrageenan injection in mice », *Pain*, vol. 112, p. 148-155, 2004.
- [239] T. Schilling, F. Lehmann, B. Rückert, et C. Eder, « Physiological mechanisms of lysophosphatidylcholine-induced de-ramification of murine microglia », *J. Physiol.*, vol. 557, n° 1, p. 105-120, 2004.
- [240] C. Mulder, L.-O. Walhund, T. Teerlink, M. Blomberg, R. Veerhuis, G. Van Kamp, P. Scheltens, et P. Scheffer, « Decreased lysophosphatidylcholine/phosphatidylcholine ratio in cerebrospinal fluid in Alzheimer's disease », *J. Oh Neural Transm.*, vol. 110, p. 949-955, 2003.
- [241] X. Ye, N. Fukushima, M. A. Kingsbury, et J. Chun, « Lysophosphatidic acid in neural signaling », *NeuroReport*, vol. 13, n° 17, p. 2169-2175, 2002.
- [242] S. D. Ryan, C. S. Harris, C. L. Carswell, J. E. Baenziger, et S. A. L. Bennet, « Heterogeneity in the sn-1 carbon chain of platelet-activating factor glycerophospholipids determines pro- or anti-apoptotic signaling in primary neurons », *J. Lipid Res.*, vol. 49, p. 2250-2258, 2008.
- [243] I. Izquierdo, C. Fin, P. K. Schmitz, R. C. Da Silva, D. Jerusalinsky, J. A. Quillfeldt, M. B. G. Ferreira, J. H. Medina, et N. G. Bazan, « Memory enhancement by

- intrahippocampal, intraamygdala, or intraentorhinal infusion of platelet-activating factor measured in an inhibitory avoidance task », *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, vol. 92, p. 5047-5051, 1995.
- [244] S. Ishii et T. Shimizu, « Platelet-activating factor (PAF) receptor and genetically engineered PAF receptor mutant mice », *Prog. Lipid Res.*, vol. 39, p. 41-82, 2000.
- [245] K. Nogami, Y. Hirashima, S. Endo, et A. Takaku, « Involvement of platelet-activating factor (PAF) in glutamate neurotoxicity in rat neuronal cultures », *Brain Res.*, vol. 754, p. 72-78, 1997.
- [246] A. D. Butterfield, M. L. Bader Lange, et R. Sultana, « Involvements of the lipid peroxidation product, HNE, in the pathogenesis and progression of Alzheimer's disease », *Biochim. Biophys. Acta*, vol. 1801, n° 8, p. 924-929, 2010.
- [247] H. Raza, A. John, E. M. Brown, S. Benedict, et A. Kambal, « Alterations in mitochondrial respiratory functions, redox metabolism and apoptosis by oxidant 4-hydroxynonenal and antioxidants curcumin and melatonin in PC12 cells », *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, vol. 226, p. 161-168, 2008.
- [248] M. Guglielmotto, L. Giliberto, E. Tamagno, et M. Tabaton, « Oxidative stress mediates the pathogenic effects of different Alzheimer's disease risk factors », *Front. Aging Neurosci.*, vol. 2, p. 1-8, 2010.
- [249] M. A. Bradley, S. Xiong-Fister, W. R. Markesbery, et M. A. Lovell, « Elevated 4-hydroxyhexenal in Alzheimer's disease (AD) progression », *Neurobiol. Aging*, vol. 33, n° 6, p. 1034-1044, 2012.
- [250] D. Pratico, « The neurobiology of isoprostanes and Alzheimer's disease », *Biochim. Biophys. Acta*, vol. 1801, p. 930-933, 2010.
- [251] E. E. Reich, W. R. Markesbery, L. J. Roberts II, L. L. Swift, J. D. Morrow, et T. J. Montine, « Brain regional quantification of F-ring and D-/E-ring isoprostanes and

- neuroprostanes in Alzheimer's disease », *Am. J. Pathol.*, vol. 158, n° 1, p. 293-297, 2001.
- [252] C. B. Sullivan, E. Matafonova, L. J. Roberts II, V. Amarnath, et S. S. Davies, « Isoketals form cytotoxic phosphatidylethanolamine adducts in cells », *J. Lipid Res.*, vol. 51, p. 999-1009, 2010.
- [253] N. Bernoud-Hubac, S. S. Davies, O. Boutaud, T. J. Montine, et L. J. Roberts II, « Formation of highly reactive γ -ketoaldehydes (neuroketals) as product of the neuroprostaglandin pathway », *J. Biol. Chem.*, vol. 276, n° 33, p. 30964-30970, 2001.
- [254] J. D. Fessel, C. Hulette, S. Powell, L. J. Roberts II, et J. Zhang, « Isofurans, but not F2-isoprostanes, are increased in the substantia nigra of patients with Parkinson's disease and with dementia with Lewy bodies disease », *J. Neurochem.*, vol. 85, p. 645-650, 2003.
- [255] W.-L. Song, J. A. Lawson, D. Reilly, J. Rokach, C.-T. Chang, B. Giasson, et G. A. FitzGerald, « Neurofurans, novel indices of oxidant stress derived from docosahexaenoic acid », *J. Biol. Chem.*, vol. 283, p. 6-16, 2008.
- [256] J. Luo et R. Shi, « Acrolein induces oxidative stress in brain mitochondria », *Neurochemistry*, vol. 46, p. 243-252, 2005.
- [257] H. Aybek, F. Ercan, D. Aslan, et T. Sahiner, « Determination of malondialdehyde, reduce glutathione levels and APOE4 allele frequency in late-onset Alzheimer's disease in Denizli, Turkey », *Clin. Biochem.*, vol. 40, p. 172-176, 2007.
- [258] P. H. Reddy et M. F. Beal, « Are mitochondria critical in the pathogenesis of Alzheimer's disease ? », *Brain Res. Rev.*, vol. 49, p. 618-632, 2005.
- [259] I. Sponne, A. Fifre, B. Kriem, V. Koziel, B. Bihain, T. Oster, J.-L. Olivier, et T. Pilot, « Membrane cholesterol interferes with neuronal apoptosis induced by soluble oligomers but not fibrils of the amyloid- β peptide », *FASEB J.*, 2004.

- [260] H. Cheng, K. S. Vetrivel, P. Gong, A. Parent, et G. Thinakaran, « Mechanisms of disease : new therapeutic strategies for Alzheimer's disease - targeting amyloid precursor protein processing in lipid rafts », *Nat. Clin. Pract. Neurol.*, vol. 3, n° 7, p. 374-382, 2007.
- [261] M. Sastre, T. Klockgether, et M. T. Heneka, « Contribution of inflammatory processes to Alzheimer's disease : molecular mechanisms », *Int. J. Dev. Neurosci.*, vol. 24, p. 167-176, 2006.
- [262] A. Tixier-Vidal, R. Picart, C. Loudes, et A. Faivre Bauman, « Effects of polyunsaturated fatty acids and hormones on synaptogenesis in serum-free medium cultures of mouse fetal hypothalamic cells », *Neuroscience*, vol. 17, n° 1, p. 115-132, 1986.
- [263] S. Kotani, E. Sakaguchi, S. Warashina, N. Matsukawa, Y. Ishikura, Y. Kiso, S. Manabu, T. Yoshimoto, J. Guo, et T. Yamashima, « Dietary supplementation of arachidonic and docosahexaenoic acids improves cognitive dysfunction », *Neurosci. Res.*, vol. 56, p. 159-164, 2006.
- [264] T. L. Kaduce, Y. Chen, J. W. Hell, et A. A. Spector, « Docosahexaenoic acid synthesis from n-3 fatty acid precursors in rat hippocampal neurons », *J. Neurochem.*, vol. 105, p. 1525-1535, 2008.
- [265] L. Jiang, Y. Shi, L. Wang, et Z. Yang, « The influence of orally administered docosahexaenoic acid on cognitive ability in aged mice », *J. Nutr. Biochem.*, vol. 20, p. 735-741, 2009.
- [266] G. P. Lim, F. Calon, T. Morihara, F. Yang, B. Teter, O. Ubeda, N. Salem, S. A. Frautschy, et G. M. Cole, « Diet enriched with the omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid reduces amyloid burden in an aged Alzheimer mouse model », *J. Neurosci.*, vol. 25, n° 12, p. 3032-3040, 2005.

- [267] D. S. D. Martin, P. Spencer, D. F. Horrobin, et M. A. Lynch, « Long-term potentiation in aged rats is restored when the age-related decrease in polyunsaturated fatty acid concentration is reversed », *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*, vol. 67, n° 2-3, p. 121-130, 2002.
- [268] T. D. Niemoller et N. G. Bazan, « Docosahexaenoic acid neurolipidomics », *Prostaglandins Other Lipid Mediat.*, vol. 91, n° 3-4, p. 85-89, 2010.
- [269] J.-P. Pégorier, C. Le May, et J. Girard, « Control of gene expression by fatty acids », *J. Nutr.*, p. 2444-2449, 2004.
- [270] C. He, X. Qu, L. Cui, J. Wang, et J. X. Kang, « Improved spatial learning performance of fat-1 mice is associated with enhanced neurogenesis and neuritogenesis by docosahexaenoic acid », *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, vol. 106, n° 27, p. 11370-11375, 2009.
- [271] T. Sakamoto, M. Cansev, et R. J. Wurtman, « Oral supplementation with docosahexaenoic acid and uridine-5'-monophosphate increases dendritic spine density in adult gerbil hippocampus », *Brain Res.*, vol. 1182, p. 50-59, 2007.
- [272] Q.-L. Ma, B. Teter, O. Ubeda, T. Morihara, D. Dhoot, M. D. Nyby, M. L. Tuck, S. A. Frautschy, et G. M. Cole, « Omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid increases SorLA/LR11, a sorting protein with reduced expression in sporadic Alzheimer's disease (AD) : relevance to AD prevention », *J. Neurosci.*, vol. 27, n° 52, p. 14299-14307, 2007.
- [273] L. G. Puskas, K. Kitajka, C. Nyakas, G. Barcelo-Coblijn, et T. Farkas, « Short-term administration of omega 3 fatty acids from fish oil results in increased tranthyretin transcription in old rat hippocampus », *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, vol. 100, n° 4, p. 1580-1585, 2003.
- [274] C. R. Hooijmans, C. E. E. M. Van der Zee, P. J. Dederen, K. M. Brouwer, Y. D. Reijmer, T. Van Groen, L. M. Broersen, D. Lütjohann, A. Heerschap, et A. J. Kiliaan,

- « DHA and cholesterol containing diets influence Alzheimer-like pathology, cognition and cerebral vasculature in APP^{swe}/PS1^{dE9} mice », *Neurobiol. Dis.*, vol. 33, p. 482-498, 2009.
- [275] S. Hossain, M. Hashimoto, M. Katakura, T. Shimada, et O. Shido, « Mechanism of docosahexaenoic acid-induced inhibition of in vitro A β 1-42 fibrillation and A β 1-42-induced toxicity in SH-S5Y5 cells », *J. Neurochem.*, vol. 111, p. 568-579, 2009.
- [276] A.-S. Johansson, A. Garlind, F. Berglind-Dehlin, G. Karlsson, K. Edwards, P. Gellerfors, F. Ekholm-Pettersson, J. Palmblad, et L. Lannfelt, « Docosahexaenoic acid stabilizes soluble amyloid- β protofibrils and sustains amyloid- β -induced neurotoxicity in vitro », *FEBS J.*, vol. 274, p. 990-1000, 2007.
- [277] C. Bate, V. Marshall, L. Colombo, L. Diomedea, M. Salmona, et A. Williams, « Docosahexaenoic and eicosapentaenoic acids increase neuronal death in response to HuPrP82-146 and A β 1-42 », *Neuropharmacology*, vol. 54, p. 934-943, 2008.
- [278] T. Oster et T. Pillot, « Docosahexaenoic acid and synaptic protection in Alzheimer's disease mice », *Biochim. Biophys. Acta*, vol. 1801, p. 791-798, 2010.
- [279] M. Akbar, F. Calderon, Z. Wen, et H.-Y. Kim, « Docosahexaenoic acid : a positive modulator of Akt signaling in neuronal survival », *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, vol. 102, n° 31, p. 10858-10863, 2005.
- [280] J. S. Rao, R. N. Ertley, H.-J. Lee, J. C. DeMar Jr, J. T. Arnold, S. I. Rapoport, et R. P. Bazinet, « n-3 Polyunsaturated fatty acid deprivation in rats decreases frontal cortex BDNF via a p38 MAPK-dependent mechanism », *Mol. Psychiatry*, vol. 12, p. 36-46, 2007.

- [281] M. Valko, D. Liebfitz, J. Moncol, M. T. D. Cronin, M. Mazur, et J. Telser, « Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease », *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, vol. 39, p. 44-84, 2007.
- [282] K.-A. Jung et M.-K. Kwak, « The Nrf2 system as potential target for the development of indirect antioxidants », *Molécules*, vol. 15, p. 7266-7291, 2010.
- [283] V. Casanas-Sanchez, J. A. Pérez, N. Fabelo, A. V. Herrera-Herrera, C. Fernandez, R. Marin, M. C. Gonzalez-Montelongo, et M. Diaz, « Addition of docosahexaenoic acid, but not arachidonic acid, activates glutathione and thioredoxin antioxidant system in murine hippocampal HT22 cells : potential implications in neuroprotection », *J. Neurochem.*, vol. 131, p. 470-483, 2014.
- [284] Y. Freund Levi, I. Vedin, T. Cederholm, H. Basun, G. Faxén Irving, M. Eriksdotter, E. Hjorth, M. Schultzberg, B. Vessby, L.-O. Wahlund, N. Salem Jr., et J. Palmblad, « Transfer of omega-3 fatty acids across the blood-brain barrier after dietary supplementation with a docosahexaenoic acid-rich omega-3 fatty acid preparation in patients with Alzheimer's disease : the omegaAD study », *J. Intern. Med.*, vol. 275, p. 428-436, 2014.
- [285] *Article L511*. 2000.
- [286] C. M. A. Nieuwenhuys, M. A. H. Feijge, C. Vermeer, A. H. H. M. Hennissen, S. Béguin, et J. W. M. Heemskerk, « Vitamin K-dependent and vitamin K-independent hypocoagulant effects of dietary fish oil in rats », *Thromb. Res.*, vol. 104, p. 137-147, 2001.
- [287] K. Ritchie, I. Carrière, A. de Mendonça, F. Portet, J. F. Dartigues, O. Rouaud, P. Barberger-Gateau, et L. Ancelin, « The neuroprotective effects of caffeine : a prospective population study (the Three City Study) », *Neurology*, vol. 69, 2007.

[288] P. Marquet-de Rougé, C. Clamagirand, P. Facchinetti, C. Rose, F. Sargueil, C. Guihenneuc-Jouyaux, L. Cynober, C. Moinard, et B. Allinquant, « Citrulline diet supplementation improves specific age-related raft changes in wild-type rodent hippocampus », *Age*, vol. 35, p. 1589-1606, 2013.

ANNEXE 1 : ECHELLE IADL

	Date		
Capacité à ...	<i>Cocher puis relier les points pour visualiser l'évolution :</i>		
A – ... Utiliser le téléphone			
1 – De sa propre initiative, cherche et compose les numéros	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 – Compose un petit nombre de numéros bien connus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3 – Répond au téléphone mais n'appelle pas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4 – Incapable d'utiliser le téléphone	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
B – ... Faire les courses			
1 – Fait les courses de façon indépendante	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 – Fait seulement les petits achats tout seul	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3 – A besoin d'être accompagné quelque soit la course	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4 – Totalement incapable de faire les courses	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C – ... Préparer les repas			
1 – Prévois, prépare et sert les repas de façon indépendante	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 – Prépare les repas si on lui fournit les ingrédients	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3 – Est capable de réchauffer les petits plats préparés	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4 – A besoin qu'on lui prépare et qu'on lui serve ses repas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
D – ... Entretien du domicile			
1 – Entretiens seul la maison avec une aide occasionnelle pour les gros travaux	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 – Ne fait que les travaux d'entretien quotidiens	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3 – Fais les petits travaux sans parvenir à garder un niveau de propreté suffisant	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4 – A besoin d'aide pour toutes les tâches d'entretien du domicile	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5 – Ne participe pas du tout à l'entretien du domicile	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
E – ... Faire la lessive			
1 – Fait toute sa lessive perso. ou la porte lui-même au pressing	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 – Lave les petites affaires	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3 – Toute la lessive doit être faite par d'autres	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
F – ... Utiliser les moyens de transport			
1 – Peut voyager seul et de façon indépendante	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 – Peut se déplacer seul en taxi ou par autobus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3 – Peut prendre les transports en commun s'il est accompagné	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4 – Transport limité au taxi ou à la voiture avec accompagnement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5 – Ne se déplace pas du tout	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
G – ... Prendre les médicaments			
1 – S'occupe lui-même de la prise (dosage et horaire)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 – Peut les prendre par lui-même s'ils sont préparés à l'avance	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3 – Incapable de les prendre de lui-même	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
H – ... Gérer son budget			
1 – Totalement autonome (fait des chèques, paye ses factures,...)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 – Se débrouille pour les dépenses au jour le jour, mais a besoin d'aide pour gérer à long terme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3 – Incapable de gérer l'argent nécessaire à payer ses dépenses au jour le jour	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Identification de l'IDE (Paraphe) :			

ANNEXE 2 : MMSE

FACULTE DE PHARMACIE

UNIVERSITE DE LORRAINE

Mini Mental State Examination (MMSE) (Version consensuelle du GRECO)

Orientation

/ 10

Je vais vous poser quelques questions pour apprécier comment fonctionne votre mémoire.

Les unes sont très simples, les autres un peu moins. Vous devez répondre du mieux que vous pouvez.

Quelle est la date complète d'aujourd'hui ?

Si la réponse est incorrecte ou incomplète, posez les questions restées sans réponse, dans l'ordre suivant :

1. En quelle année sommes-nous ?
2. En quelle saison ?
3. En quel mois ?
4. Quel jour du mois ?
5. Quel jour de la semaine ?

Je vais vous poser maintenant quelques questions sur l'endroit où nous trouvons.

6. Quel est le nom de l'hôpital où nous sommes ?*
7. Dans quelle ville se trouve-t-il ?
8. Quel est le nom du département dans lequel est située cette ville ?**
9. Dans quelle province ou région est située ce département ?
10. A quel étage sommes-nous ?

Apprentissage

/ 3

Je vais vous dire trois mots ; je vous voudrais que vous me les répétiez et que vous essayiez de les retenir car je vous les redemanderai tout à l'heure.

- | | | | |
|------------|---------------|-----------------|--------------------------|
| 11. Cigare | <i>Citron</i> | <i>Fauteuil</i> | <input type="checkbox"/> |
| 12. Fleur | <i>Clé</i> | <i>Tulipe</i> | <input type="checkbox"/> |
| 13. Porte | <i>Ballon</i> | <i>Canard</i> | <input type="checkbox"/> |

Répéter les 3 mots.

Attention et calcul

/ 5

Voulez-vous compter à partir de 100 en retirant 7 à chaque fois ?*

14. 93
15. 86
16. 79
17. 72
18. 65

Pour tous les sujets, même pour ceux qui ont obtenu le maximum de points, demander :

Voulez-vous épeler le mot MONDE à l'envers ?**

Rappel

/ 3

Pouvez-vous me dire quels étaient les 3 mots que je vous ai demandés de répéter et de retenir tout à l'heure ?

- | | | | |
|------------|---------------|-----------------|--------------------------|
| 11. Cigare | <i>Citron</i> | <i>Fauteuil</i> | <input type="checkbox"/> |
| 12. Fleur | <i>Clé</i> | <i>Tulipe</i> | <input type="checkbox"/> |
| 13. Porte | <i>Ballon</i> | <i>Canard</i> | <input type="checkbox"/> |

Langage

/ 8

Montrer un crayon. 22. Quel est le nom de cet objet ?*

Montrer votre montre. 23. Quel est le nom de cet objet ?**

24. Ecoutez bien et répétez après moi : « PAS DE MAIS, DE SI, NI DE ET »***

Poser une feuille de papier sur le bureau, la montrer au sujet en lui disant : « Ecoutez bien et faites ce que je vais vous dire :

25. Prenez cette feuille de papier avec votre main droite,

26. Pliez-la en deux,

27. Et jetez-la par terre. »****

Tendre au sujet une feuille de papier sur laquelle est écrit en gros caractère : « FERMEZ LES YEUX » et dire au sujet :

28. « Faites ce qui est écrit ».

Tendre au sujet une feuille de papier et un stylo, en disant :

29. « Voulez-vous m'écrire une phrase, ce que vous voulez, mais une phrase entière. »

Praxies constructives


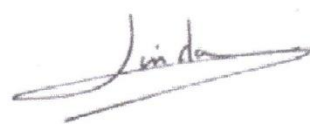



/ 1

Tendre au sujet une feuille de papier et lui demander :

30. « Voulez-vous recopier ce dessin ? »

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 12 mars 2015

<p align="center">DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</p> <p>présenté par : Céline Trentecuisse</p> <p><u>Sujet</u> : L'IMPLICATION DES OMEGA-3 DANS LA MALADIE D'ALZHEIMER</p> <p><u>Jury</u> :</p> <p>Président : M. JEAN-CLAUDE BLOCK, PROFESSEUR DE SANTE PUBLIQUE Directeur : M. MICHEL LINDER, PROFESSEUR AU LABORATOIRE D'INGENIERIE DES BIOMOLECULES Juges : Mme BEATRICE FAIVRE, PROFESSEUR DE BIOLOGIE CELLULAIRE ET D'HEMATOLOGIE M. JEAN-LUC OLIVIER, PROFESSEUR DE BIOCHIMIE ET DE BIOLOGIE MOLECULAIRE</p>	<p align="center">Vu, Nancy, le 26 janvier 2015</p> <p align="center">Le Président du Jury Directeur de Thèse M. BLOCK M.LINDER</p> <p align="center">   </p>
<p align="center">Vu et approuvé, Nancy, le 6.02.2015</p> <p align="center">Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center">  </p>	<p align="center">Vu, Nancy, le 28.02.2015</p> <p align="center">Le Président de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center">   </p> <p align="center">Martial DELIGNON Pierre MUTZENHARDT</p> <p>N° d'enregistrement : 6829</p>

N° d'identification : 6829

TITRE

L'IMPLICATION DES OMEGA-3 DANS LA MALADIE D'ALZHEIMER

**Thèse soutenue le 12/03/15
Par Trentecuisse Céline**

RESUME :

Les oméga-3 sont depuis plusieurs années étudiés pour leurs bénéfices dans diverses pathologies. Face à l'augmentation du nombre de cas de maladie d'Alzheimer et à ses perspectives d'évolution dans les décennies à venir, les recherches se sont tournées vers les effets que pourraient avoir les oméga-3 sur la pathogenèse de la maladie d'Alzheimer. Après avoir défini les lipides et plus particulièrement les acides gras, nous explorerons leur métabolisme, de leur consommation à leur passage au travers la barrière hémato-encéphalique, afin d'atteindre le cerveau. Ensuite, nous détaillerons quelles sont les sources d'oméga-3, ainsi que leur implication dans quelques pathologies (maladies cardiovasculaires et inflammatoires, cancers, dépression). Après cela, nous nous pencherons sur la composition du cerveau en oméga-3 et leurs fonctions à ce niveau. Puis, nous évoquerons la maladie d'Alzheimer : les signes cliniques, la pathogenèse, le diagnostic et les divers traitements. Enfin, nous exposerons quelques hypothèses quant à l'implication des oméga-3 dans la maladie d'Alzheimer et leur mécanisme d'action.

MOTS CLES : LIPIDES, ACIDES GRAS, OMEGA-3, METABOLISME, SOURCES, ALIMENTATION, SANTE, CERVEAU, MALADIE D'ALZHEIMER

Directeurs de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
<u>Linder Michel</u>	<u>Laboratoire d'ingénierie des biomolécules (ENSAIA)</u>	Expérimentale <input type="checkbox"/>
<u>Jean-Claude Block</u>	<u>Santé Publique</u>	Bibliographique <input type="checkbox"/> x
		Thème <input type="checkbox"/> 4

Thèmes

1 – Sciences fondamentales	2 – Hygiène/Environnement
3 – Médicament	④ Alimentation – Nutrition
5 - Biologie	6 – Pratique professionnelle