



LA FONDATION
MOTRICE
RECHERCHE SUR LA
PARALYSIE CÉRÉBRALE

INFOMOTRICE N°19

LES CAHIERS DE LA RECHERCHE - NOVEMBRE 2015

Une piste de recherche pour la prévention : la supplémentation en oméga-3



édito

Les PICRI, Partenariats Institutions-Citoyens pour la Recherche et l'Innovation, ont été lancés en 2005 par la région Île-de-France pour promouvoir des programmes de recherche reposant sur une collaboration étroite entre laboratoires de recherche publics et organisations à but non lucratif issues de la société civile. Avec comme objectif de produire des connaissances en commun et d'en favoriser la diffusion auprès des citoyens, les PICRI s'inscrivent dans un large mouvement de démocratisation des choix scientifiques et techniques.

À travers ce dispositif, la région apporte un soutien financier en priorité aux jeunes chercheurs, en contribuant à leurs allocations doctorales ou post-doctorales : c'est ainsi que La Fondation Motrice, conjointement avec les laboratoires de Pierre Gressens, Sophie Layé et Agnès Nadjar, a pu obtenir un financement pour accompagner le projet de recherche de Quentin Leyrolle sur l'intérêt des stratégies nutritionnelles dans la prévention des troubles du neuro-développement, et pour communiquer sur les avancées et les résultats de ce projet. Cette INFOMOTRICE vous en présente une synthèse.

Dr Nathalie Genès
Chef de projets scientifiques
à La Fondation Motrice

Un sujet de recherche qui ouvre des pistes concrètes pour la prévention de la Paralysie Cérébrale, un choix évident pour Quentin Leyrolle, en première année de doctorat au sein des laboratoires NutriNeuro et UMR 1141.

Pourquoi avoir choisi ce sujet pour votre thèse ?

Au cours d'un premier stage en Master 2, j'ai apprécié l'approche du laboratoire qui étudie les effets possibles de la nutrition sur le cerveau. Lorsque l'on m'a proposé de continuer sur le projet dans le cadre de ma thèse, j'ai accepté sans hésiter : je recherchais un sujet avec une approche concrète, c'est le cas de cette thématique, et c'est renforcé par le fait d'être encadré par un neurologue (Pr Pierre Gressens) et des professionnelles de la recherche intégrée (Dr Agnès Nadjar et Dr Sophie Layé).



Comment se passe votre collaboration au sein de ce projet ?

Je bénéficie de la disponibilité de ceux qui m'encadrent, et de l'expertise du personnel technique de deux laboratoires (UMR 1141 Neuroprotection du cerveau en développement à Paris, et UMR 1286 NutriNeuro à Bordeaux). Au quotidien, mon temps se partage entre la recherche bibliographique et une veille technique et scientifique d'une part, et la conduite des expériences définies dans le cadre du projet d'autre part. C'est très varié et très riche. Je n'ai pas encore eu besoin de chercher un financement pour mes travaux, car mes responsables s'en sont chargés jusqu'à présent. Mais c'est essentiel : quand les fonds sont épuisés, on se retrouve au chômage technique !

Et après votre thèse, quelles sont vos perspectives ?

J'aimerais continuer à étudier le rôle de la microglie dans le développement du cerveau (cf pages suivantes) et en tout cas rester dans la recherche translationnelle (alliance de recherche fondamentale et recherche clinique). Mais pour continuer dans la recherche, il faudra que je trouve un post-doctorat à l'étranger avant de revenir passer les concours en France pour obtenir un poste. C'est un long chemin !

Agir sur la cognition : que pourrait apporter la supplémentation nutritionnelle ?

Améliorer le fonctionnement cérébral grâce à la nutrition est une piste de recherche prometteuse. Le Dr Sophie Layé, directeur de recherche au sein du laboratoire Nutrition et Neurobiologie intégrée (Université Bordeaux 2) nous explique comment.

Le lien entre nutrition et santé est désormais bien connu, et il s'est traduit auprès du grand public par des recommandations officielles comme le fameux "5 fruits et légumes par jour", par exemple. Mais si les effets bénéfiques de la consommation de certains aliments dans la prévention de maladies sont bien établis, il reste encore beaucoup à découvrir sur les mécanismes biologiques en jeu.

Dans notre laboratoire, nous étudions en particulier le rôle de molécules appelées "acides gras polyinsaturés", essentielles au fonctionnement cérébral, et qui sont apportées à l'homme par son alimentation.

Les acides gras polyinsaturés se composent principalement de deux grandes familles de nutriments, les oméga-3 et les oméga-6 (cf tableau ci-contre), qui, une fois métabolisés dans l'organisme, sont représentés notamment par l'acide arachidonique, l'EPA et le DHA. Leur proportion dans le corps est identique à la proportion d'oméga-3 et d'oméga-6 absorbés dans le régime alimentaire.

Des études pré-cliniques ont montré un lien fort entre métabolisme de ces acides gras d'une part, et cognition ou humeur d'autre part :

- une baisse de la consommation de poisson gras, sources de DHA, provoque une augmentation de la prévalence de la dépression et du déclin cognitif lié à l'âge ;
- et, à l'inverse, des sujets atteints de dépression ou des personnes âgées atteintes de troubles cognitifs présentent une baisse du taux d'oméga-3 dans le sang et le cerveau.

L'étude du mécanisme nous a conduits à nous poser des questions sur l'influence du régime alimentaire sur les fonctions cérébrales.

Les acides gras polyinsaturés se retrouvent en grande quantité dans le cerveau, et y jouent un rôle très important. En effet, ils sont incorporés au niveau de la membrane des neurones et des cellules gliales qui les entourent, et influencent la fonctionnalité des récepteurs des neurotransmetteurs situés dans cette membrane. De plus, les dérivés issus des oméga-3, comme le DHA, ont des activités anti-inflammatoires, tandis que les dérivés issus d'oméga-6 tels que l'acide arachidonique ont des activités pro-inflammatoires. On peut donc se demander si des variations de proportion d'oméga-3 par rapport aux oméga-6 consommés peuvent avoir un impact sur l'activité cérébrale.

Une première étude nous a montré qu'une baisse de la proportion d'oméga-3 par rapport aux oméga-6 dans le régime alimentaire entraînait le même déséquilibre au niveau des membranes neuronales, avec des conséquences sur le fonctionnement du cerveau :

- une altération de la mémoire spatiale et de la plasticité cérébrale
- et une augmentation du stress.

Nous pouvons donc nous poser la question du rôle protecteur que pourraient avoir ces acides gras polyinsaturés. Une deuxième étude nous a prouvé qu'une diète enrichie en oméga-3 conduisait à une augmentation du taux de DHA dans le système nerveux central, avec pour

effet une protection contre le stress chronique et les altérations comportementales.

Nous pouvons donc conclure que les acides gras polyinsaturés jouent un rôle majeur dans la fonctionnalité cérébrale. Trop peu d'oméga-3 peut conduire à une altération de la plasticité cérébrale, et des troubles de l'humeur ou cognitifs. Augmenter leur proportion peut, à l'inverse, avoir un effet protecteur de ces mêmes fonctions.

OÙ TROUVER OMÉGA-3 ET OMÉGA-6 ?

| oméga-3 | oméga-6 |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none">• noix• poissons gras (saumon, sardine, ...)• légumes verts à feuilles (épinard, laitue ...)• graines et huile de lin• huile de colza | <ul style="list-style-type: none">• huile de tournesol et la plupart des huiles végétales• viande• œufs |

La recommandation de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) pour l'ensemble de la population est de consommer une proportion de 1 oméga-3 pour 5 oméga-6. Or notre diète occidentale est déséquilibrée avec une proportion de 1 oméga-3 pour 10 oméga-6 (jusqu'à 30 dans certains pays).

Une supplémentation en oméga-3 chez la mère pendant la grossesse pourrait-elle protéger le cerveau de l'enfant ?

Une étude coordonnée par le Dr Agnès Nadjar, maître de conférence et chercheur dans le laboratoire Nutrition et Neurobiologie intégrée (Université Bordeaux 2).

Une infection pendant la grossesse est un facteur de risque important de survenue d'une Paralyse Cérébrale.

Le mécanisme, en simplifiant, est le suivant : l'infection maternelle induit une réaction inflammatoire dans le compartiment fœtal, qui conduit au développement de réseaux neuronaux immatures chez le fœtus, et plus tard à des déficits comportementaux. On ne connaît pas encore bien tous les intervenants dans ce mécanisme, mais on a découvert récemment le rôle qu'y joue la microglie, les cellules qui entourent les neurones et constituent la principale réserve immunitaire du système nerveux central.

La microglie intervient dans le développement fonctionnel du cerveau en contribuant au travail de maturation des circuits neuronaux. Soumise à une inflammation, la microglie n'effectue plus correctement son travail de sélection des circuits neuronaux, ce qui a des conséquences fonctionnelles sur le cerveau à l'âge adulte.



De gauche à droite : Agnès Nadjar, Quentin Leyrolle et Sophie Layé lors des Journées de La Fondation Motrice les 13 et 14 mars 2015.

Nous nous intéressons donc au rôle que pourraient jouer les oméga-3, et leur pouvoir anti-inflammatoire, dans la préservation de ce travail de la microglie.

En effet, notre laboratoire a préalablement démontré que les oméga-3 ciblaient préférentiellement la microglie en la maintenant dans un état homéostatique.

De premiers tests nous ont permis d'observer qu'une diète enrichie en oméga-3 chez la souris pendant la période de gestation diminuait la réponse inflammatoire chez la mère et

chez le fœtus, et réduisait les effets de l'inflammation sur la mémoire à l'âge adulte. Nous avons ainsi pu démontrer que les effets protecteurs des oméga-3 apportés pendant la période périnatale perduraient à l'âge adulte.

En étudiant précisément l'activité de la microglie, nous avons pu voir que l'apport d'oméga-3 pendant la phase de développement cérébral protégeait l'activité de la microglie quant à la maturation des circuits neuronaux, et ce, même en situation d'inflammation prénatale.

Nous devons désormais confirmer ces résultats, mais l'enrichissement en oméga-3 de la diète de la mère pendant la période de grossesse et de lactation est une piste sérieuse pour préserver des performances cognitives optimum, en protégeant l'activité de la microglie, et donc le développement de réseaux neuronaux fonctionnels, des effets délétères d'une inflammation.



GLOSSAIRE

- **ACIDE ARACHIDONIQUE** : acide gras polyinsaturé oméga-6
- **DHA** : acide docosahexaénoïque
- **EPA** : acide eicosapentaénoïque

DHA et EPA sont des acides gras polyinsaturés oméga-3, que l'on trouve dans les poissons gras et l'huile de poisson.

- **ÉTAT HOMÉOSTATIQUE** : état de stabilité dans des valeurs normales
- **MICROGLIE** : la microglie est un ensemble de cellules microgliales ; elle entre dans la composition du système nerveux central et a pour rôle d'en assurer l'immunité

De l'expérimental à la thérapeutique : quelle stratégie nutritionnelle chez l'homme ?

Ces premiers résultats d'étude peuvent-ils s'appliquer à l'homme ?
Le point avec le Pr Pierre Gressens, directeur du laboratoire de neurosciences UMR 1141 (Inserm-Hôpital Robert Debré, Paris) et professeur de neurologie fœtale et néonatale au King's College (Londres, Royaume-Uni).



Les travaux du laboratoire NutriNeuro semblent proposer une piste toute trouvée pour prévenir la Paralyse Cérébrale chez l'homme : augmenter les apports en oméga-3. Est-ce aussi simple ?

Pour répondre à cette question, il faut d'abord rappeler quelques mécanismes fondamentaux de la survenue d'une Paralyse Cérébrale.

Si l'on se focalise sur les prématurés, qui sont une population "à risque", on a observé que leur structure cérébrale présentait :

- un défaut de myéline (une substance essentiellement constituée de lipides qui entoure les cellules nerveuses),
- une connectivité altérée entre les différentes régions cérébrales,
- un problème de synapses ou d'arborisation des neurones.

Une des hypothèses principales concernant les causes de la Paralyse Cérébrale est l'infection intra-utérine qui provoque une inflammation chez le fœtus, source d'accouchement prématuré et d'anomalies cérébrales. Sachant que la microglie est présente très tôt dans le cerveau, nous avons fait l'hypothèse qu'elle jouait un rôle dans la genèse des lésions cérébrales, en induisant défaut de myélinisation et défaut synaptique quand, soumise à l'inflammation, elle n'effectue plus

correctement son travail d'élagage synaptique (cf pages précédentes).

Pour essayer de moduler l'activité microglienne et favoriser plutôt son aspect réparateur, nous nous sommes donc intéressés à une stratégie nutritionnelle chez l'homme.

Des études ont montré que :

- une altération du métabolisme des lipides augmentait le risque d'anomalies cérébrales
- les prématurés nourris au lait maternel ou de substitution plutôt qu'au lait de vache, qui contiennent plus de DHA et d'oméga-3, présentent moins de lésions de la substance blanche
- les enfants nourris au lait maternel ou de substitution plutôt qu'au lait de vache présentent à deux ans une amélioration de l'imagerie cérébrale et un meilleur développement psychomoteur.

Dans cette lignée, les premiers résultats d'une étude en cours semblent montrer que les prématurés supplémentés en huile de poisson présentent également un pronostic psychomoteur amélioré.



Nous sommes donc face à un faisceau d'arguments tendant à prouver qu'une supplémentation en oméga-3 pourrait être bénéfique aux prématurés.

Est-ce que cette supplémentation doit se limiter à la période autour de la naissance ?

La question se pose, depuis que nous avons découvert que, contrairement à ce que l'on pensait, la Paralyse Cérébrale n'était pas "fixée" après la phase aigüe, mais présentait une phase postérieure, qui peut durer quelques mois ou quelques années, pendant laquelle les choses peuvent se dégrader, mais aussi pendant laquelle nous pouvons peut-être intervenir.

Nous avons observé une persistance de l'inflammation cérébrale plusieurs années après la naissance, qui pourrait être due à une "mémoire" de l'inflammation dans la microglie.

On peut donc se poser la question de l'intérêt d'une supplémentation en oméga-3 pour effacer cette mémoire de la microglie.

Mais avant de passer aux essais cliniques, il nous faut d'abord mieux définir ce que nous appelons les cibles métaboliques (uniquement les oméga-3 ?) et la "fenêtre de tir" : néonatale, périnatale, ou plus tardive ?



LA FONDATION MOTRICE, RECHERCHE SUR LA PARALYSIE CÉRÉBRALE

67 rue Vergniaud 75013 PARIS - tél. + 33 1 45 54 03 03

secretariat@lafondationmotrice.org - www.lafondationmotrice.org

Fondation Reconnue d'Utilité Publique par décret du 4 juillet 2006

Président : Dr Alain Chatelin - Vice-Président : Pr Raphaël Rappaport Parrain : M. Andrea Casiraghi

Fondateurs : APETREIMC/ENVOLUDIA (2005), SESEP (2005), CDI (2005)
PASSERAILE APETREIMC (2006)

La Fondation Motrice est partenaire de la FRC et de la FFAIMC

