



Oméga 3 et syndrome métabolique

Sabrina Giraud

► To cite this version:

Sabrina Giraud. Oméga 3 et syndrome métabolique. Sciences pharmaceutiques. 2006. dumas-01104461

HAL Id: dumas-01104461

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01104461>

Submitted on 16 Jan 2015

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

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

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 n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

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 au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.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>



2^e exemplaire

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

ANNEE 2006

N° d'ordre 7028

OMEGA 3 ET SYNDROME METABOLIQUE

Présentée pour l'obtention du titre de

DOCTEUR EN PHARMACIE

DIPLOME D'ETAT

GIRAUD Sabrina

Née le 16 Décembre 1980

Soutenue publiquement à la faculté de pharmacie de Grenoble

Le 19 JUIN 2006

Devant le jury composé :

Du président de jury :

Madame le Professeur Anne-Marie ROUSSEL

Directeur de thèse

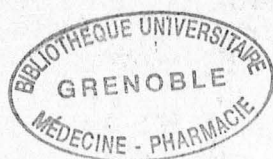
Des membres :

Madame Diane GODIN-RIBUOT

Maître de conférence

Madame Annie LESAGE

Docteur en pharmacie



UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

ANNEE 2006

N° d'ordre

OMEGA 3 ET SYNDROME METABOLIQUE

Présentée pour l'obtention du titre de
DOCTEUR EN PHARMACIE
DIPLOME D'ETAT

GIRAUD Sabrina

Née le 16 Décembre 1980

Soutenue publiquement à la faculté de pharmacie de Grenoble

Le 19 JUIN 2006

Devant le jury composé :

Du président de jury :

Madame le Professeur Anne-Marie ROUSSEL

Directeur de thèse

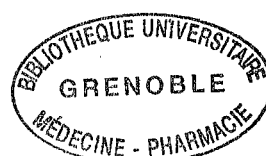
Des membres :

Madame Diane GODIN-RIBUOT

Maître de conférence

Madame Annie LESAGE

Docteur en pharmacie



UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté : M. le Professeur **P. DEMENGE**
Vice-Doyenne : Mme **A. VILLET**

PROFESSEURS DE PHARMACIE

BAKRI	Abdelaziz	Pharmacie Galénique
BURMEISTER	Wilhelm	Biophysique
CALOP	Jean	Pharmacie Clinique et Bio-Technique
DANEL	Vincent	Toxicologie
DECOUT	Jean-Luc	Chimie Bio-Inorganique
DEMENGE	Pierre	Physiologie / Pharmacologie
DROUET	Emmanuel	Immunologie / Microbiologie / Biotechnologie
FAVIER	Alain	Biochimie / Biotechnologie
GOULON	Chantal	Biophysique
GRILLOT	Renée	Parasitologie
LECLERC	Gérard	Chimie Organique
MARIOTTE	Anne-Marie	Pharmacognosie
PEYRIN	Eric	Chimie Analytique
RIBUOT	Christophe	Physiologie / Pharmacologie
ROUSSEL	Anne-Marie	Biochimie
SEIGLE-MURANDI	Françoise	Botanique et Cryptogamie
STEIMAN	Régine	Biologie Cellulaire
WOUESSIDJEW	Denis	Pharmacie Galénique

PROFESSEUR ASSOCIE (PAST)

CHAMPON	Bernard	Pharmacie Clinique
----------------	---------	--------------------

MAITRES DE CONFERENCES DE PHARMACIE

ALDEBERT	Delphine	Parasitologie
ALLENET	Benoît	Pharmacie Clinique
BARTOLI	Marie-Hélène	Pharmacie Clinique et Biotechn.
BOUMENDJEL	Ahcène	Pharmacognosie
CARON	Cécile	Biologie Moléculaire
CHOISNARD	Luc	Pharmacotechnie et génie de la formulation
DELETRAZ	Martine	Droit Pharmaceutique Economie
DENEILLERS	Christine	Biochimie
DESIRE	Jérôme	Chimie Bioorganique
DIJOUX-FRANCA	Marie-Geneviève	Pharmacognosie
DURMORT-MEUNIER	Claire	Virologie
ESNAULT	Danielle	Chimie Analytique
FAURE	Patrice	Biochimie
FAURE-JOYEUX	Marie	Physiologie-Pharmacologie
FOUCAUD-GAMEN	Jacqueline	Immunologie
GEZE	Annabelle	Pharmacotechnie Galénique
GERMI	Raphaële	Bactériologie
GILLY	Catherine	Chimie Thérapeutique
GODIN-RIBUOT	Diane	Physiologie - Pharmacologie
GROSSET	Catherine	Chimie Analytique
GUIRAUD	Pascale	Biologie Cellulaire et Génétique
HININGER-FAVIER	Isabelle	Biochimie
KRIVOBOK	Serge	Botanique - Cryptogamie
MORAND	Jean-Marc	Chimie Thérapeutique
NICOLLE	Edwige	Chimie Organique / Chimie Thérapeutique
PINEL	Claudine	Parasitologie
RAVEL	Anne	Chimie Analytique
RAVELET	Corinne	Chimie Analytique
RICHARD	Jean-Michel	
RIONDEL	Jacqueline	Physiologie - Pharmacologie
SEVE	Michel	Ens. Physique / Rech. Biochimie
VANHAVERBEKE	Cécile	Chimie Bio-Inorganique
VILLEMAIN	Danielle	Mathématiques / Informatique
VILLET	Annick	Chimie Analytique

PROFESSEUR AGREGÉ (PRAG)

ROUTABOUL	Christel	Chimie Générale
------------------	----------	-----------------

REMERCIEMENTS :

Je tiens particulièrement à remercier Madame le Professeur Anne-Marie Roussel, pour sa disponibilité et son aide précieuse dans l'élaboration de ma thèse.

Mesdames Annie Lesage et Diane Godin-Ribuot d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

Mes parents de m'avoir donné la possibilité de faire un métier qui me passionne.

Antoine d'avoir toujours été là pour me soutenir.

Tous mes amis pour ces merveilleuses années passées ensemble.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	10
CHAPITRE 1 :.....	12
GENERALITES SUR LE SYNDROME METABOLIQUE ET LES OMEGA 3.....	12
1-1/ Le syndrome métabolique.....	12
1-1-1/ Définition :	12
1-1-2/ Prévalence du syndrome métabolique :	16
1-1-3/ Physiopathologie [9] [53]:	18
1-1-3-1/ Résistance à l'insuline :	18
1-1-3-2/ Le tissu adipeux, l'obésité abdominale	24
1-1-3-3 / Les dyslipidémies :	26
1-1-3-4/ Hypertension artérielle	30
1-2/ Les oméga 3 [2] :	31
1-2-1 / Définition, forme, filiation.	31
1-2-1-1/ Définition, structure.	31
1-2-1-2/ Métabolisme	33
1-2-1-3/ Rôles.....	35
1-2-1-4/ Sources	36
1-2-2/ Apports optimaux recommandés :	37
1-2-3/ Conséquences d'un déficit en oméga 3 [34] :	39
1-2-3-1/ Augmentation de l'adipogénèse :	39
1-2-3-2/ Maladies inflammatoires.....	40
1-2-3-3/ Cancer.....	41
1-2-3-4/ Maladies neurologiques [70].....	42

2/ EFFETS DES OMEGA 3 SUR LE SYNDROME METABOLIQUE..44

2-1/ Impact de la consommation d'acides gras polyinsaturés de la série n-3 sur la sensibilité à l'insuline.44

2-1-1/ *Epidémiologie et observations*.44

2-1-2/ *Etudes de la supplémentation en oméga 3 chez le rat*.48

2-1-3/ *Etudes de la supplémentation en oméga 3 chez l'homme*59

2-1-3/ *Discussion*63

2-2/ Impact de la consommation des oméga 3 sur l'obésité abdominale et le tissus adipeux.....67

2-2-1/ *Etudes de la supplémentation chez le rat*.67

2-2-3/ *Etudes de la supplémentation chez l'homme*69

2-2-3/ *Discussion*71

2-3/ Impact de la consommation des oméga 3 sur les dyslipidémies.73

2-3-1/ *Epidémiologie et observations*73

2-3-2/ *Etudes de la supplémentation en oméga 3 chez le rat*.79

2-3-3/ *Etudes de la supplémentation en oméga 3 chez l'homme*80

2-3-3/ *Discussion*83

2-4/ Impact de la consommation des oméga 3 sur l'HTA.85

2-4-1/ *Epidémiologie et observations*85

2-4-2/ *Etudes de la supplémentation chez le rat*.86

2-4-3/ *Etudes de la supplémentation en oméga 3 chez l'homme*87

2-4-4/ *Discussion*88

3/ LES OMEGA 3 ET LE SYNDROME METABOLIQUE A L'OFFICINE, ROLE DU PHARMACIEN.89

3-1/ Intérêt d'une supplémentation en oméga 3.....89

3-2/ Conseiller les oméga 392

3-2-1/ *Les omégas 3 disponibles à l'officine*92

3-2-2/ *Conseils associés, l'alimentation*96

CONCLUSION 102

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES 105

TABLE DES ILLUSTRATIONS

TABLEAUX :

Tableau 1 : Quelques définitions du syndrome métabolique

Tableau 2 : Synthèse des apports conseillés en acides gras chez l'adulte

Tableau 3 : Apports en acide linoléique et alpha-linolénique en France

Tableau 4 : Résultats de l'étude sur les Inuits de Bjerregaard 2000

Tableau 5 : Résultats des effets du régime méditerranéen après 3 ans.

Tableau 6 : Résumés des études de supplémentation en oméga 3 chez le rat sur la résistance à l'insuline.

Tableau 7 : Résultats de l'influence de l'alimentation sur différents paramètres biologiques. Simoncikova

Tableau 8 : Effets de la supplémentation en huile de poisson ou en huile de bourrache sur les tissus contenant des TG, sur les acides gras libres et le glycérol lors d'une alimentation riche en acides gras induisant une insulino-résistance et une hypertriglycémie

Tableau 9 : Composition en acides gras de l'alimentation (g/100g)

Tableau 10 : Effet de la supplémentation en acide alpha-linolénique sur la glycémie, les lipides plasmatiques et l'insulinémie chez le rat.

Tableau 11 : Résumés des études de supplémentation en oméga 3 chez l'homme sur la résistance à l'insuline

Tableau 12 : Effet de la supplémentation en EPA, en DHA ou en huile d'olive

Tableau 13 : Résumés des études de supplémentation en oméga 3 chez le rat sur l'obésité abdominale.

Tableau 14 : Résumé de l'étude de supplémentation en oméga 3 chez l'homme sur l'obésité abdominale.

Tableau 15 : Comparaison des différents facteurs de risque d'athérosclérose et la proportion d'acides gras et de triglycérides contenue dans les tissus chez des sujets d'Alaska natifs et non natifs.

Tableau 16 : Résumé des études de supplémentation en oméga 3 chez le rat sur les dyslipidémies.

Tableau 17 : Résumé des études de supplémentation en oméga 3 chez l'homme sur les dyslipidémies.

Tableau 18 : Résumés des études de supplémentation en oméga 3 chez le rat sur l'hypertension artérielle.

Tableau 19 : Résumés des études de supplémentation en oméga 3 chez l'homme sur l'hypertension artérielle.

FIGURES :

Figure 1 : Mécanisme par lequel de hautes concentrations d'acides gras libres induisent une résistance à l'insuline

Figure 2 : Mécanisme de glucotoxicité : la voie des polyols.

Figure 3 : Voie métabolique exogène : transport du cholestérol provenant de l'alimentation.

Figure 4 : Voie métabolique endogène

Figure 5 : Structure de l'acide linoléique et de l'acide alpha-linolénique.

Figure 6 : Métabolisme de l'acide alpha-linolénique et de l'acide linoléique.

Figure 7 : Compétition enzymatique du métabolisme des acides gras oméga 6 et oméga 3.

Figure 8 : Inflammation

Figure 9: Effets d'une supplémentation en huile sur les triglycérides hépatiques des rats diabétiques. *Minami*

Figure 10: Effets de la supplémentation en huile sur l'accumulation des graisses intra-abdominales chez des rats diabétiques. *Minami*

Figure 11 : Effets de la supplémentation en huile sur le glucose infusé en réponse à une injection d'insuline. *Minami*

Figure 12 : Test par voie orale de la tolérance au glucose. *Minami*

Figure 13 : Effets des huiles de poisson et de l'acide gamma linolénique sur la sensibilité à l'insuline in vivo. *Simoncikova*

Figure 14 : Glycémie en fonction du temps dans les différents groupes de diabétiques hypertendus.

Figure 15 : Relation entre la fréquence de la consommation de produits d'origine marine et la concentration relative en oméga 3(■) et le ratio d'EPA sur acide arachidonique des phospholipides plasmatiques(♦).

Figure 16 : Concentration en HDL en fonction de la proportion d'EPA et de DHA contenue dans les phospholipides plasmatiques.

Figure 17 : Concentration en triglycérides en fonction de la proportion d'EPA et de DHA contenue dans les phospholipides plasmatiques.

Figure 18 : Evolution de la consommation alimentaire

Figure 19 : composition en acides gras des huiles végétales

Figure 20 : Apports nutritionnels conseillés FAO/OMS

INTRODUCTION

L'augmentation des facteurs de risques associés aux maladies cardiovasculaires et au diabète tels que l'obésité, l'hypertension artérielle, l'insulino-résistance et les dyslipidémies a fait petit à petit apparaître la notion de syndrome métabolique.

Il est le révélateur d'un problème croissant de santé publique lié à notre mode de vie actuel.

La prévention nutritionnelle du syndrome métabolique est un objectif de santé publique important. Parmi les nutriments à prendre en compte, les acides gras polyinsaturés oméga 3 occupent une place de choix

De nombreuses études ont montrés que certaines populations comme les esquimaux consommant beaucoup de produits issus de la mer souffraient moins de maladies cardio-vasculaires.

C'est à partir de cette constatation, dans les années 1980 que de nombreux chercheurs se sont intéressés aux oméga 3.

Dans ce travail nous avons réalisé une large revue de la littérature qui décrit le rôle biologique des oméga 3 dans la prévention cardiovasculaire, et, le conseil à l'officine étant une étape clef de la prévention nutritionnelle, nous avons voulu évaluer l'intérêt d'une éventuelle supplémentation en oméga 3 dans la prise en charge et la prévention du syndrome métabolique.

Nous développerons donc trois parties :

- les connaissances actuelles du syndrome métabolique et des oméga 3.
- les différentes études épidémiologiques et les supplémentations en oméga 3 chez l'homme et le rat afin de définir leur action sur la résistance à l'insuline, les dyslipidémies, l'obésité abdominale et l'hypertension artérielle.

Dans une troisième partie nous verrons comment le pharmacien peut conseiller une supplémentation en oméga 3 dans le cadre de mesures diététiques chez une personne affectée par le syndrome métabolique.

CHAPITRE 1 :

GENERALITES SUR LE SYNDROME METABOLIQUE ET LES OMEGA 3

1-1/ Le syndrome métabolique

1-1-1/ Définition :

La description originale du syndrome X par Reaven en 1988 regroupait pour la première fois sous un même terme un ensemble d'altérations représentant des facteurs de risques cardiovasculaires incluant une résistance à l'insuline, une hyperinsulinémie, une intolérance au glucose ou un diabète, une hypertension artérielle et une hypertryglycémie [57].

Depuis, plusieurs définitions se sont succédées, qui, mettent chacune en avant des paramètres différents, l'hyperinsulinémie, l'obésité androïde ou encore l'insulinorésistance.

En effet, le syndrome métabolique est fortement lié à l'obésité viscérale et est associé à un risque élevé de morbidité et de mortalité cardiovasculaire, il est lié à un ensemble de désordres métaboliques appelé résistance à l'insuline. Celle-ci est favorisée par l'excès de poids, en particulier par l'obésité abdominale et par l'inactivité physique.

Dans les différentes définitions les paramètres anthropométriques, biologiques, et cliniques qui sont : la mesure du tour de taille ou l'indice de masse corporelle, la glycémie, l'insuline, les lipides sanguins et la pression artérielle. Il est à noter qu'aujourd'hui **il n'existe toujours pas de définition universelle** mais il est important de reconnaître et de diagnostiquer le syndrome métabolique.

En effet, c'est un problème déterminant de santé publique, de plus en plus de personnes sont prédisposées aux maladies cardiovasculaires du fait notamment d'une tendance forte à l'augmentation de l'obésité dans les pays développés. **En France, 13 millions de personnes sont en situation de surpoids et plus de 4 millions sont obèses [16].**

Il faut tout de même nuancer par le fait qu'il existe des variations suivant les ethnies, il y a des prédispositions génétiques.

Tableau 1 : Quelques définitions du syndrome métabolique:[53]

	ADA (American Diabetes Association)	EGIR 2002	NCEP-ATP III	OMS 1998- 1999	AACE (american college of endocrinology)
Insulinémie à jeun		> quartile supérieur		> quartile supérieur	
Obésité	Obésité androïde			IMC >30	IMC ≥ 25
Morphotyp e		TT ≥94 cm H TT ≥80 cm F	TT>102cm H TT>88cm F	T/H >0.90cm H T/H > 0.85cm F	TT >102cm H TT >88cm F
PA	HTA	≥ 140/90 mm de Hg	≥ 130/85 mm de Hg	≥ 160/90 mm de Hg (traitée ou non)	≥ 130/85 mm Hg
Glycémie à jeun	Intolérance au glucose	≥110mg/dl	≥ 110mg/dl	≥ 110mg/dl	≥110 mg/dl
TG	Dys-lipidémie : ↑des TG	≥150mg/dl	≥ 150 mg/dl	≥ 150 mg/dl	≥ 150 mg/dl
Cholestérol HDL	LDL petites et denses ↓ du HDL	<40mg/dl H et F	< 40mg/dl H <50mg/dl F	< 35 mg/dl H < 39 mg/dl F Micro- albuminurie ≥ 20 µg/min	<40 mg/dl H < 50 mg/dl F

TT : tour de taille

T/H : rapport taille sur hanche

H : homme F : femme

AACE : il existe d'autres facteurs de risques comme le syndrome polykistique des ovaires, la sédentarité, certaines ethnies, antécédents familiaux de diabète de type 2, l'hypertension et les maladies cardiovasculaires.

Les 2 définitions les plus utilisées sont celles de l'OMS [4] et du National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III (NCEP-ATPIII) américain [47]

Définition du NCEP-ATPIII

Le NCEP définit le syndrome métabolique comme étant l'association d'au moins 3 des 5 critères figurants dans le tableau 1.

Ils ont constitué un rapport dont l'objectif a été de déterminer les facteurs de risques de maladies cardiovasculaires.

Selon ce rapport, le traitement du syndrome métabolique vient en deuxième intention derrière la diminution du cholestérol LDL, dans les facteurs de risque à prendre en charge pour diminuer l'incidence des maladies cardiovasculaires.

Ceci prouve que le syndrome métabolique est bien considéré comme un facteur de risque important qu'il faut savoir dépister.

Définition de l'organisation mondiale de la santé (1998-1999)

Dans la définition de l'OMS contrairement à celle du NCEP-ATPIII, pour définir un syndrome métabolique, il est nécessaire de retrouver deux paramètres qui sont une **hyperinsulinémie** (évaluée à jeun, marqueur d'une insulino-résistance) ainsi qu'une **diminution de la tolérance au glucose**.

Pour diagnostiquer un syndrome métabolique il faudra retrouver en plus deux autres anomalies parmi celles exposées dans le tableau 1.

On pourra remarquer que dans sa définition l'OMS prend en compte la microalbuminurie qui n'est pas prise en considération dans les autres définitions.

D'autres anomalies sont fréquemment rencontrées dans ce syndrome comme l'hyperuricémie, les anomalies de la coagulation, les anomalies de la fibrinolyse et on peut aussi y associer la stéatose hépatique.

1-1-2/ Prévalence du syndrome métabolique :

La prévalence du syndrome métabolique varie suivant la définition utilisée ; en effet, Ranta et Coll [55], ont analysé les variations de prévalence en fonction des 10 définitions et ont rapporté des différences très importantes allant de 0,8% à 35,3%.

Scheen et Luickx [62] dans différentes études épidémiologiques ont déterminé la prévalence de ce syndrome en utilisant soit la définition de l'OMS, soit celle du NCEP-ATPIII, ou encore celle de l'EGIR. Ils se sont appuyés notamment sur une étude récente [32] qui comparait la prévalence du syndrome métabolique dans un échantillon américain du « third national and Nutrition Examination Survey » en utilisant la définition de l'OMS et celle du NCEP-ATPIII. Les résultats étaient comparables (25,1% avec la définition de l'OMS versus 23,9% avec la définition du NCEP-ATPIII), avec un taux de bonne concordance de 86,2% avec néanmoins des différences notables observées dans certains sous groupes avec par exemple pour les afro américains chez qui la prévalence est respectivement de 24,9% et de 16,5% selon les deux définitions.

D'après ces différentes observations, ils ont montré l'intérêt qu'on aurait à trouver un consensus pour établir une définition universelle du syndrome métabolique dans l'intérêt du dépistage et de la prévention des maladies cardiovasculaires.

D'après l'article récent de Phillipa en 2005 [53], la prévalence chez l'adulte aux Etats-Unis est de 22% quand on se base sur les critères du NCEP III et que celle-ci augmente avec l'âge, de 6.7% chez les 20-29 ans à 43.5% chez les 60-69 ans.

La prévalence du syndrome métabolique chez les jeunes diabétiques :

Selon la définition du National Cholesterol Education Program (ATPIII), il atteint 18% parmi les 2 436 jeunes diabétiques étudiés, les filles étant plus touchées que les garçons (20% vs 15%).

La prévalence augmente avec l'âge : 8% chez les 2-7 ans, 12% chez les 8-11 ans, 18% chez les 12-14 ans et 26% chez les 15-19 ans. Elle est ainsi nettement supérieure à celle trouvée chez des adolescents de la population générale (4,2%).

La prévalence varie également selon l'origine ethnique : 13% chez les Caucasiens, 24% chez les Afro-américains, 29% chez les Hispaniques, 30% chez les ethnies d'Asie et du Pacifique et 69% chez les indiens d'Amérique.

Des antécédents familiaux de diabète sont également liés à une plus forte prévalence du syndrome métabolique (32% contre 14%).

1-1-3/ Physiopathologie [9] [53]:

1-1-3-1/ Résistance à l'insuline :

La résistance à l'insuline se définit comme étant une diminution de la réponse des tissus cibles à l'hormone, nécessitant des concentrations plus importantes que la normale pour qu'elle exerce son activité.

La sécrétion d'insuline par les cellules β des îlots de Langerhans est déclenchée principalement en réponse à une élévation du glucose sanguin. Son rôle est de faciliter l'entrée du glucose dans les cellules.

L'insuline va se fixer sur son récepteur qui est une tyrosine kinase, son activité enzymatique transfère des groupements phosphates de l'ATP à des résidus tyrosines situés sur des protéines intracellulaires cibles. Ces protéines appartiennent à deux familles, la famille des IRS (*insulin receptor factor*), la principale, et la famille des protéines Shc qui vont jouer des rôles différents dans la réponse hormonale.

L'insuline a trois tissus cibles majeure : le foie, le muscle et le tissu adipeux. Elle a des effets sur le métabolisme des sucres mais également sur celui des lipides, elle influence aussi le métabolisme des protéines et des minéraux.

- **l'insuline facilite l'entrée du glucose dans le muscle, le tissu adipeux et dans plusieurs autres tissus.** Le glucose pénètre dans les cellules par diffusion facilitée à travers une famille de transporteurs des hexoses. Dans plusieurs tissus, en particulier le muscle, le transporteur GLUT-4 est internalisé dans des vésicules cytoplasmiques et est déplacé vers la membrane plasmique sous l'action de l'insuline (schéma 1).

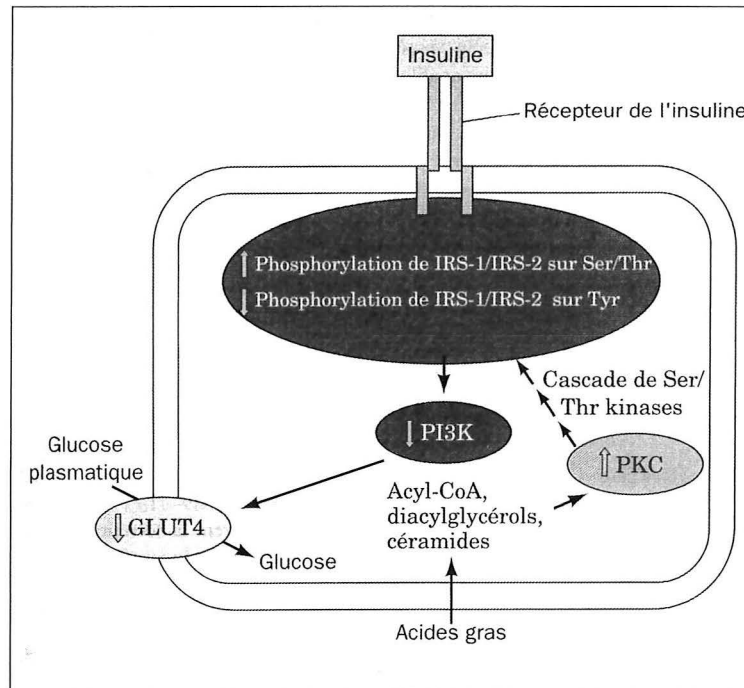
En effet, lorsque l'insuline se lie à son récepteur, les protéines IRS vont être phosphorylées et vont recruter d'autres protéines comme la phosphatidyl inositol 3 kinase (PI3K) qui va phosphoryler des lipides membranaires. Cette phosphorylation va permettre l'activation de la phosphatidyl inositol dependant kinase I (PDK I), qui à son tour va activer la protéine kinase C et la protéine kinase B. Ce sont ces protéines qui vont permettre la translocation à la membrane plasmatique des vésicules intracellulaires portant les transporteurs de glucose insulino-dépendants.

Certains tissus comme le cerveau, le foie et les reins n'ont pas besoin d'insuline pour capter le glucose.

- L'insuline stimule le foie qui stocke alors le glucose sous forme de glycogène, en activant l'hexokinase, la phosphofructokinase et la glycogène synthétase et en inhibant la néoglucogenèse, par l'intermédiaire des protéines IRS puis de la PI3K
- L'insuline facilite la synthèse des acides gras par le foie. Diminue la dégradation des graisses dans le tissu adipeux en inhibant la lipase intracellulaire qui hydrolyse les triglycérides pour libérer les acides gras. L'insuline facilite l'entrée du glucose dans les adipocytes où il va être transformé en glycérol. Son association aux acides gras libres produits par le foie forme des triglycérides. L'insuline favorise donc l'accumulation de triglycérides dans les cellules adipeuses.

Figure 1 :

Mécanisme par lequel de hautes concentrations d'acides gras libres induisent une résistance à l'insuline. [72]



Les acides gras libres à haute concentration sanguine diffusent dans les cellules musculaires où ils sont transformés en acyl-coA, diacylglycérols et céramides. Ces substances lipotoxiques activent une isoforme de la protéine kinase C, ce qui déclenche une cascade de ser/thr kinases conduisant à la phosphorylation de IRS-1 et IRS-2.

Ceci diminue la phosphorylation sur Tyr nécessaire à la transmission du signal insulinique, ce qui diminue la stimulation de la PI3K, d'où une diminution de la vitesse de fusion des vésicules contenant GLUT-4 avec la membrane plasmique et donc de glucose qui entre dans la cellule.

Intolérance au glucose :

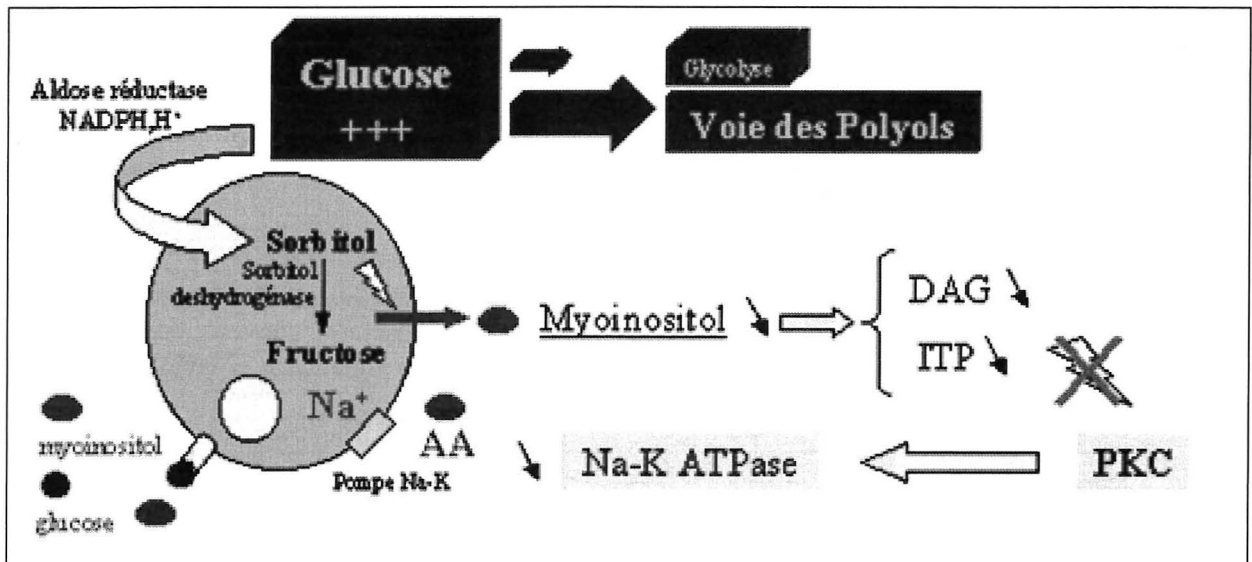
Chez une personne présentant une obésité abdominale on peut retrouver une glycémie normale ($<1.10\text{g/L}$) ou bien une intolérance au glucose (glycémie comprise entre 1.10 et 1.26g/L) ou encore un diabète de type 2 (glycémie $\geq 1.26\text{g/L}$, 7mmol/L). Cela va dépendre du degré sensibilité à l'insuline et de la capacité de réserve des cellules β .

En cas d'insulinorésistance, les cellules β vont devoir libérer plus d'insuline pour maintenir une glycémie normale, car le glucose va difficilement pénétrer dans les cellules. Lorsque la quantité d'insuline sécrétée n'est plus suffisante à la demande, cela aboutit en premier lieu à une intolérance au glucose puis au diabète de type 2.

En effet, l'insulinorésistance est suivie d'une défaillance progressive des cellules β puis d'une toxicité glucidique, liée à une exposition chronique de fortes concentrations de glucose, à la fois des cellules béta mais aussi sur des tissus cibles de l'insuline provoquant des dommages irréversibles. L'hyperglycémie aggrave donc l'insulinorésistance et la défaillance pancréatique.

La toxicité du glucose sur les tissus cibles se fait par plusieurs mécanismes :

Figure 2 : Mécanisme de glucotoxicité : la voie des polyols.



- la voie des polyols : en cas d'hyperglycémie, le glucose au lieu d'être oxydé dans la voie de la glycolyse est oxydé par la voie des polyols. L'excès de glucose qui franchit la membrane cellulaire est réduit en sorbitol sous l'action de l'aldose réductase en présence de NADPH, H⁺ puis la sorbitol-déshydrogénase catalyse sa transformation en fructose. Cela va s'accompagner d'une déplétion de myoinositol qui va entraîner une diminution de la production de diacylglycérol et d'inositol triphosphate. Leur déplétion induit un défaut d'activation de la protéine kinase C et donc une **diminution de la Na-K ATPase responsable d'une rétention intracellulaire de sodium et à l'origine d'un défaut de captation de différents substrats dont les acides aminés et le myoinositol.**

- **la glycation protéique** qui est une glycosylation non enzymatique des protéines, provoquant une modification de leurs propriétés.

- l'hyperglycémie chronique qui entraîne un déficit en héparane sulfate. **Elle diminue l'activité des récepteurs à l'insuline, la sécrétion d'insuline et augmente la glycation des protéines.**

- Un **stress oxydatif** qui provoque une augmentation des radicaux libres parallèlement au déséquilibre glycémique et une diminution des anti-oxydants.

Cette augmentation du stress oxydant chronique avec une augmentation des peroxydes et un bas niveau d'activité des antioxydants dans les cellules bêta est un mécanisme important de la toxicité au glucose sur ces cellules.

Toutes ces perturbations biochimiques sont interdépendantes et très liées entre-elles.

L'exposition chronique à l'hyperglycémie peut aboutir au dysfonctionnement cellulaire [50].

Au niveau des cellules bêta des îlots de langerhans, la diminution de la synthèse et de la sécrétion d'insuline est liée à une diminution de l'expression du gène de l'insuline.

La lésion métabolique semble impliquer un défaut de post-transcription de l'ARNm lié au facteur de transcription Pdx1 qui serait absent des cellules bêta atteintes.

1-1-3-2/ Le tissu adipeux, l'obésité abdominale

L'obésité est un facteur de risque important dans le développement de l'insulinorésistance; cependant le mécanisme qui les lie est peu clair.

Le rôle du tissu adipeux est de stocker les acides gras sous forme de triglycérides et de les restituer sous forme d'acides gras libres dans le sang, quand le corps a besoin d'énergie. Les triglycérides sont stockés en priorité par le tissu adipeux périphérique. Si la capacité de stockage des triglycérides est dépassée, les triglycérides vont s'accumuler dans le foie, les cellules musculaires et le tissu adipeux viscéral. L'accumulation anormale des triglycérides peut conduire à une insulinorésistance au niveau hépatique et musculaire.

En effet, l'augmentation du tissu adipeux a été associée à l'augmentation de l'expression de l'angiotensinogène, du $\text{TNF}\alpha$, de la résistine de la leptine, de PAI-1 et d'adiponectine tous sécrétés par les adipocytes.

- Une diminution de la concentration circulante d'adiponectine est retrouvée dans l'obésité et dans le diabète de type 2. Lorsqu'elle est injectée à des animaux obèses, elle diminue l'obésité et augmente la sensibilité à l'insuline, elle a un effet sur la sensibilité à l'insuline (augmentation de l'oxydation des acides gras libres, inhibition de la néoglucogénèse et amélioration directe de la signalisation d'insuline)
- L'angiotensinogène est liée au développement de l'hypertension.
- La résistine a été découverte récemment, il a été montré qu'elle avait une action antagoniste de celle de l'insuline [Kochan Z, Przegl Lek. 2003]

Les auteurs ont montré que l'expression du gène de la résistine est nettement diminuée par les thiazolidinediones (traitement du diabète de type 2), qui

améliorent la sensibilité des tissus cibles à l'insuline. Ils ont constaté que dans le tissu adipeux abdominal, la quantité de mRNA de résistine est plus haute que dans le tissu adipeux périphérique (sous cutané). Elle peut, donc, jouer un rôle dans la pathogénie de la résistance à l'insuline liée à l'obésité abdominale.

- La leptine est une hormone de « satiété » surexprimée lors de l'obésité, étant produite de manière proportionnelle à la masse adipeuse, son rôle pourrait être d'informer le cerveau de l'état des réserves lipidiques, où elle exerce un rétro-contrôle négatif sur la prise alimentaire. [10]

Elle stimule l'oxydation des acides gras et la captation du glucose et empêche l'accumulation des lipides dans les tissus non adipeux, ce qui peut conduire à une lipotoxicité.

Les acides gras libres sont augmentés lors de l'obésité, ils induisent la résistance à l'insuline, diminuent l'utilisation du glucose par le muscle et induisent une lipotoxicité des cellules bêta.

Ainsi, l'obésité viscérale entraîne une production inadéquate de ces différents facteurs qui pourraient jouer un rôle dans la survenue des complications métaboliques qui accompagnent l'obésité abdominale comme le diabète de type 2, l'hypertension artérielle et les dyslipidémies.

1-1-3-3 / Les dyslipidémies :

Lors d'un syndrome métabolique, on observe une augmentation des VLDL, transporteurs des triglycérides endogènes associée à une diminution des HDL et à des LDL petites et denses.

Lorsque les LDL sont en nombre trop important, elles ne sont plus épurées correctement par le foie, elles vont avoir une vie trop longue dans la circulation et vont donc s'oxyder et devenir petites et denses. Elles vont alors être éliminées par les macrophages se qui forme les cellules spumeuses qui se déposent sur la paroi artérielle.

Figure 3 :

Voie métabolique exogène : transport du cholestérol provenant de l'alimentation.

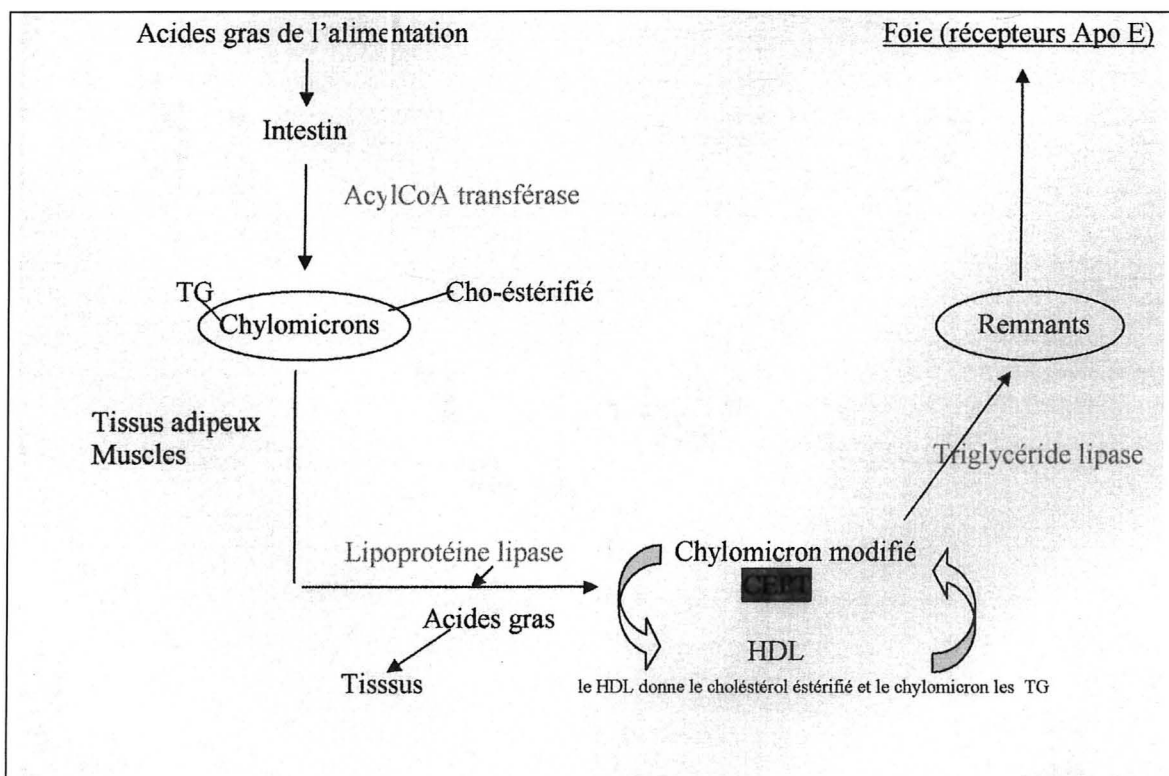
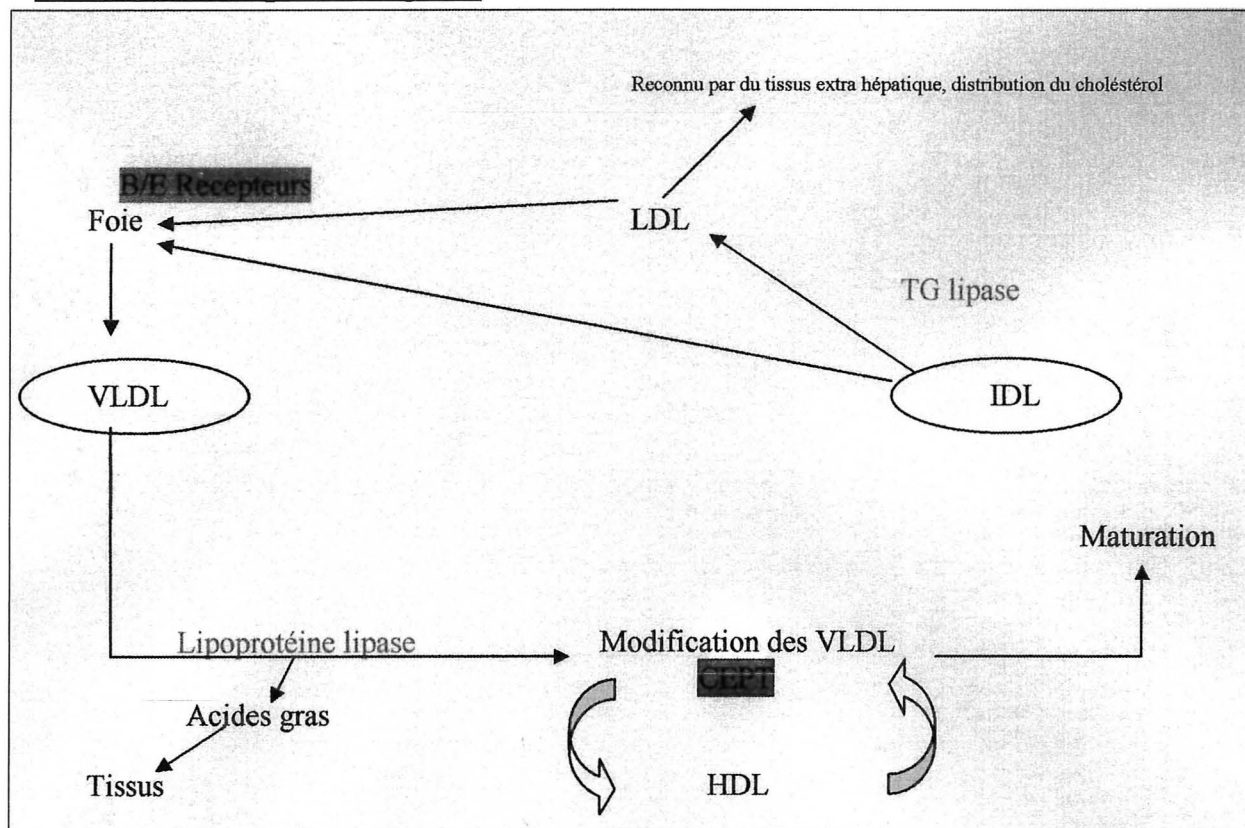


Figure 4 :

Voie métabolique endogène.



L'insuline inhibe la libération des acides gras par les adipocytes. Une des manifestations précoce de la résistance à l'insuline est l'incapacité de limiter la lipolyse dans les adipocytes se traduisant par un excès d'acides gras qui est transporté au foie et aux muscles. Ils stimulent la production de glucose hépatique (glucogénèse) et diminuent la pénétration du glucose, favorisant l'hyperglycémie.

Les adipocytes libèrent dans la circulation sanguine des acides gras libres qui sont transportés jusqu'au foie et aux muscles.

Lors d'un syndrome métabolique, il y a une augmentation du flux hépatique des substrats, acides gras non estérifiés, glucose, permettant la synthèse des triglycérides (TG).

Dans le foie, une petite partie des acides gras libres est oxydée et la majeure partie est réestérifiée pour être transformée en triglycérides qui seront transportés par les VLDL vers le tissu adipeux.

Ainsi les acides gras et les triglycérides sont constamment transportés entre le foie et le tissu adipeux par ce processus.

Si ce processus ne favorise pas suffisamment le transport vers le tissu adipeux, le foie va accumuler les TG provoquant la stéatose hépatique

Les triglycérides peuvent aussi être accumulés dans les cellules musculaires à cause d'une oxydation inefficace ou par un excès de transport d'acides gras libres vers le muscle.

Les triglycérides des VLDL sont échangés contre le cholestérol estérifié des HDL et des LDL par la cholestérol ester transférase (CETP), enzyme sécrétée en partie par les adipocytes.

La part la plus importante du cholestérol estérifié retourne sous forme de remnant au foie après que les triglycérides des VLDL aient été hydrolysés par la protéine lipase.

Une partie des remnants se retrouvent dans la paroi artérielle favorisant l'athérogénèse

Lors du syndrome métabolique il y a une augmentation des VLDL riches en TG qui s'accompagne d'une diminution de leur catabolisme et d'une diminution de l'épuration de ces particules liée au déficit de l'activité de la lipoprotéine lipase.

Cette diminution de l'activité de la lipoprotéine lipase est aussi à l'origine de la diminution de la conversion des VLDL en LDL (ce qui expliquerait le taux normal de LDL).

Ces VLDL riches en triglycérides vont stimuler l'activité de la CETP, les VLDL vont être enrichies en ester de cholestérol donc être plus athérogènes. L'autre conséquence majeure de l'activité de la CETP cholestérol ester transférase dans le syndrome métabolique est l'augmentation des triglycérides contenus dans les HDL et VLDL. Quand elles sont enrichies en triglycérides, ces deux lipoprotéines subissent une hydrolyse par la lipoprotéine lipase et deviennent plus petites.

Donc la conséquence de ces modifications est très délétère car l'échange du cholestérol et des triglycérides entre les VLDL et les HDL entraîne l'enrichissement des HDL en triglycérides et la diminution de leur efficacité dans le transport reverse du cholestérol. On a alors des HDL anormales, riches en TG et dont la capacité de transport du cholestérol est diminuée.

Par ailleurs, l'échange du cholestérol entre les VLDL et les LDL et l'enrichissement des LDL en triglycérides est responsable de la création de LDL petites et denses après hydrolyse des triglycérides.

Les HDL riches en triglycérides et pauvres en cholestérol sont ensuite hydrolysés par la lipase hépatique, devenant plus petites, elles sont rapidement éliminées de la circulation et leur apolipoprotéine A-1 est éliminée par le rein, cet effet est néfaste étant donné le rôle antiathérogénique conféré aux HDL et à l'apoA-1.

Tous ces mécanismes sont à l'origine d'un profil lipoprotéinique hautement athérogène avec des VLDL enrichies en esters de cholestérol, des LDL petites et denses et une diminution des HDL qui vont être facilement éliminées de la circulation.

1-1-3-4/ Hypertension artérielle

L'hypertension artérielle est prise en compte dans de nombreuses définitions du syndrome métabolique.

Il semble qu'elle ne soit pas liée aux autres paramètres du syndrome métabolique. Malgré de nombreuses études réalisées le lien entre HTA et insulino-résistance n'a pas été prouvé.

Néanmoins, il est reconnu que l'hypertension artérielle a une activité synergique avec les autres paramètres du syndrome métabolique dans l'augmentation du risque d'athérosclérose.

Plusieurs mécanismes sont proposés pour expliquer le lien entre l'augmentation de la pression artérielle et l'insulino-résistance :

- Le rein joue un rôle important dans le contrôle de la pression artérielle, notamment en régulant la natrémie.

L'angiotensine et les autres médiateurs de l'hypertension influencent l'hémodynamie et les échanges électrolytiques et ces facteurs contrôlent la pression artérielle à long terme.

L'augmentation des adipocytes conduit à une augmentation de l'angiotensinogène dans le tissu adipeux à l'origine probable d'une augmentation de la pression artérielle.

- Des études ont montré que l'administration d'inhibiteur de l'enzyme de conversion chez des sujets hypertendus avec une obésité abdominale entraînait en plus d'une diminution de la pression artérielle, une augmentation de la capacité de l'insuline à réduire la quantité d'acides gras libres.

De plus les résultats de l'étude HOPE (heart outcomes prevention evaluation) comportant des sujets à haut risque cardiovasculaire dont

des patients avec un syndrome métabolique, montrent que l'administration chronique d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion réduit l'incidence de la survenue du diabète. Ces résultats suggèrent que l'inhibition de la formation de l'angiotensine puisse améliorer l'insulino sensibilité [80].

1-2/ Les oméga 3 [2] :

Comme nous venons de le voir, la physiopathologie du syndrome métabolique est composée de quatre paramètres qui peuvent avoir des origines exogènes.

Certaines classes d'acides gras provenant de l'alimentation, les oméga 3 que nous allons décrire maintenant, pourraient avoir une influence sur ces origines du syndrome métabolique

1-2-1 / Définition, forme, filiation.

1-2-1-1/ Définition, structure.

Les acides gras sont des molécules organiques constituées d'une chaîne carbonée comprenant à une extrémité un groupement méthyle et à l'autre extrémité un groupement carboxylique.

Les acides gras sont classés en 3 grandes catégories qui sont :

- les acides gras saturés (AGS), la chaîne carbonée est dépourvue de double liaison,
- les acides gras mono insaturés (AGMI), la chaîne comporte une seule double liaison
- les acides gras poly insaturés avec plusieurs doubles liaisons.

Les acides gras oméga 3 et oméga 6 sont des acides gras polyinsaturés.

Les acides gras polyinsaturés sont classés en fonction de leur première double liaison comptabilisée en partant du groupe méthyle.

Les acides gras de la famille des oméga 3 ont leur première double liaison sur le troisième carbone et les acides gras de la famille des oméga 6 sur le sixième carbone. **Ces deux doubles liaisons sont impossibles à insérer chez l'homme.**

Il n'existe ni transformation métabolique ni substitution fonctionnelle entre les deux familles oméga 6 et oméga 3.

Les acides gras saturés, mono insaturés et une partie des polyinsaturés sont synthétisés par l'organisme. En revanche, il existe deux acides gras poly insaturés dits essentiels : l'acide linoléique (acide gras appartenant à la famille des oméga 6) et l'acide alpha-linolénique (appartenant à la famille des oméga 3) qui doivent être apportés par notre alimentation.

Ensuite, ils vont soit être stockés, soit devenir source d'énergie ou encore l'organisme à partir de ces deux acides gras va synthétiser d'autres acides gras en ajoutant des doubles liaisons supplémentaires et en allongeant la chaîne du côté carboxyle.

Enfin, concernant le groupe des acides gras polyinsaturés, on distingue le sous-groupe des longues chaînes qui ont une longueur strictement supérieure à 18 atomes de carbone (AGPI-LC).

Figure 5 : Structure de l'acide linoléique et de l'acide alpha-linolénique.

Acide linoléique (18:2 n-6) :



Acide alpha-linolénique (18:3 n-3) :

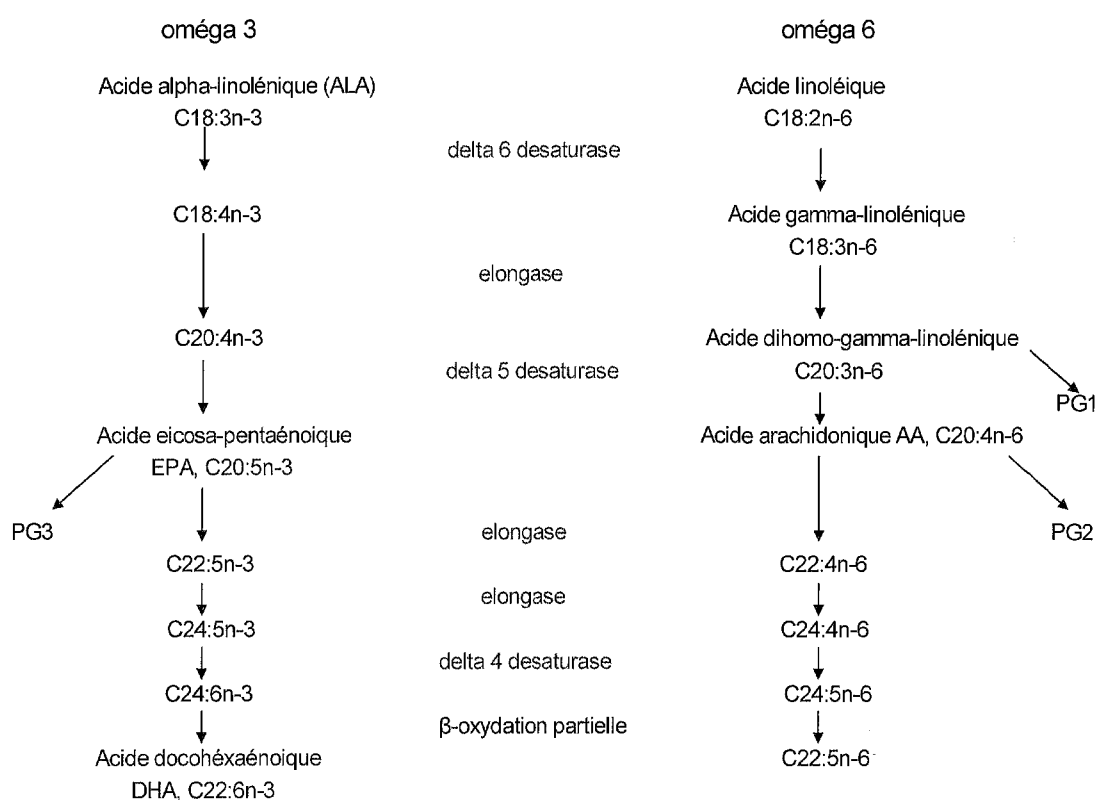


Parmi les acides gras de la famille des oméga 3 nous pouvons retrouver :
 Le chef de file qui est l'acide alpha-linolénique (dont la structure chimique est ci-dessus) mais aussi l'acide eicosapentaénoïque (EPA) et l'acide docosahéxaénoïque (DHA) dont nous parlerons tout au long de cette thèse.

1-2-1-2/ Métabolisme

Figure 6 :

Métabolisme de l'acide alpha-linolénique et de l'acide linoléique.



La synthèse d'acide arachidonique à partir de l'acide linoléique permet la production de prostaglandines qui vont aboutir :

- d'une part à la synthèse par les cellules endothéliales des prostacycline PGI₂ qui ont une puissante activité agrégante et vasodilatatrice,
- d'autre part à la production par les plaquettes du thromboxane A₂ qui stimule fortement l'agrégation et la vasoconstriction.

La synthèse de PG₃ à partir de l'acide eicosapentaénoïque va permettre la synthèse :

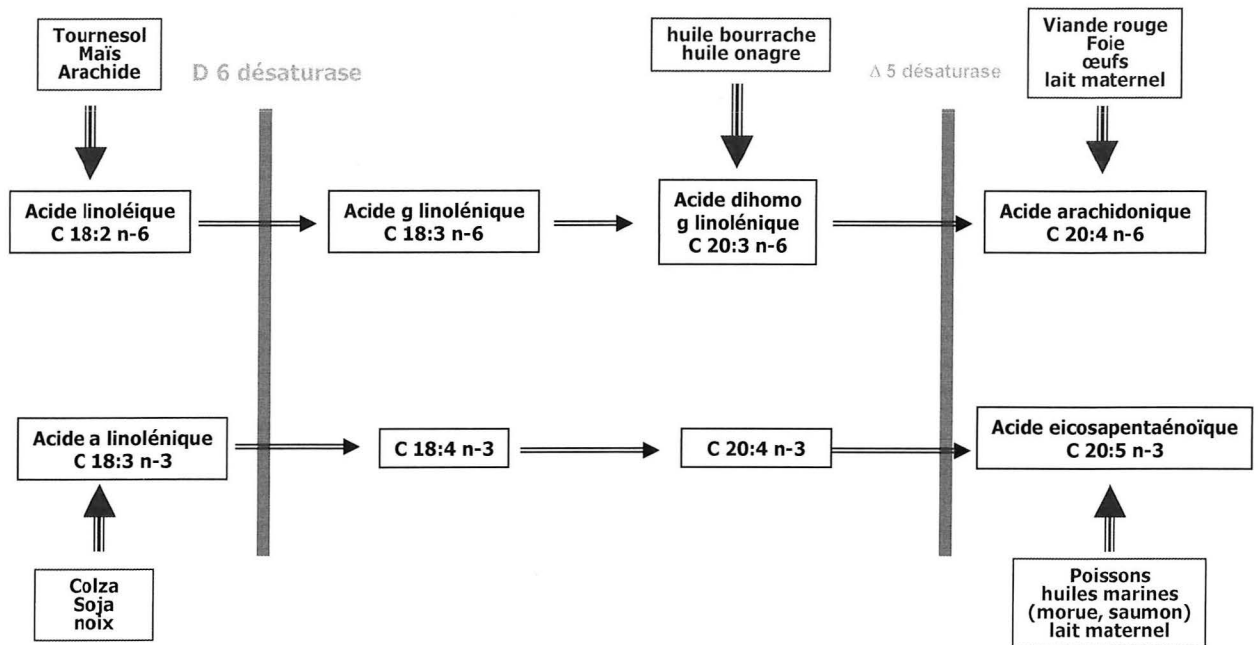
- d'une part par les cellules endothéliales de PGI₃ qui inhibe faiblement l'agrégation
- d'autre part de thromboxane A₃ par les plaquettes qui stimule faiblement l'agrégation et la vasoconstriction.

Il existe une compétition dans le métabolisme des acides gras essentiels car ils sont métabolisés par les mêmes enzymes.

Cette compétition se retrouve notamment au niveau des désaturases qui sont des enzymes clef de la transformation de l'acide alpha-linolénique en acide eicosapentaénoïque et en acide docosahéxaénoïque.

Figure 7 :

Compétition enzymatique du métabolisme des acides gras oméga 6 et oméga 3.



C'est pourquoi il faut un apport équilibré d'acides gras oméga 6 par rapport aux oméga 3.

L'apport nutritionnel conseillé est un rapport oméga 6/oméga 3 de l'ordre de 5.

1-2-1-3/ Rôles

Les acides gras ont plusieurs rôles physiologiques :

- Source d'énergie, ce sont surtout les acides gras saturés et secondairement les acides gras mono-insaturés qui assurent ce rôle.
- Ils ont un rôle structural important, ce sont les constituants des membranes de nos cellules sous forme de phospholipides

- Comme nous venons de le voir précédemment, ils sont les précurseurs des prostaglandines et des leukotriènes qui ont des rôles importants dans l'agrégation plaquettaire, l'inflammation, l'immunité et sur la fonction rénale.

Les acides gras polyinsaturés interviennent dans le métabolisme des lipides, des plaquettes, dans la maturation et la croissance neuronale et l'expression des gènes.

Rôle des acides gras de la série n-3:

- ils agissent sur la physiologie vasculaire et l'agrégation plaquettaire
- sur les protéines d'adhésion et sur l'activation endothéliale
- sur les paramètres de l'inflammation, ils ont des propriétés anti-inflammatoires
- ils sont essentiels pour la vision, le cerveau et le myocarde.

1-2-1-4/ Sources

OMEGA 6 :

L'acide linoléique est retrouvé dans le tournesol, le maïs et l'arachide. L'acide dihomogammalinoléique peut être apporté par l'huile de bourrache et l'huile d'onagre et l'acide archidonique par la viande rouge, le foie, les œufs et le lait maternel.

OMEGA 3 :

Le colza, la noix et le soja sont source d'acide alpha linolénique. Le poisson, les huiles marines (saumon, morue) et le lait maternel sont sources d'acide eicosapentaénoïque.

1-2-2/ Apports optimaux recommandés :

Tableau 2 :

Synthèse des apports conseillés en acides gras chez l'adulte

(Martin, 2001)[2]

En MJ/j (kcal/j)		AGS	AGMI	18:2 n-6	18:3 n-3	AGPILC**	Dont DHA*	Total
Homme adulte 9,2 (2200)	g/j	19,5	49	10	2	0,5	0,12	81
	% AET	8	20	4	0,8	0,2	0,05	33
Femme Adulte 7,5 (1800)	g/j	16	40	8	1,6	0,4	0,1	66
	% AET	8	20	4	0,8	0,2	0,05	33
Femme enceinte 8,6 (2050)	g/j	18	45,5	10	2	1	0,25	76,5
	% AET	8	20	4,4	0,9	0,4	0,1	33,7
Femme allaitante 9,4 (2250)	g/j	20	50	11	2,2	1	0,25	84,2
	% AET	8	20	4,4	0,9	0,4	0,1	33,7
Sujet âgé 7,1 (1700)	g/j	15	38	7,5	1,5	0,40	0,1	62,5
	% AET	8	20	4,4	0,9	0,4	0,1	33,7

*DHA : acide docosahexaénoïque (C 22:6 n-3)

** AGPI-LC : acides gras à longue chaîne de la famille des oméga 6 et des oméga 3

NB : ces valeurs sont établies sur la base de l'apport énergétique total (AET) de la ration journalière des différentes populations mentionnées dans le tableau, d'un apport énergétique d'origine lipidique de 33 % de l'AET et d'un rapport 18:2 n-6 / 18:3 n-3 égal à 5.

Les apports nutritionnels conseillés en acides gras polyinsaturés sont :

- 25% des acides gras totaux
- Un rapport oméga 6/oméga 3 de 5
- Les besoins sont spécifiques chez la femme enceinte, la femme allaitante, le nouveau-né et les personnes âgées

Dans le tableau 3 nous pouvons voir que les apports en acides gras oméga 3 de la population Française étaient insuffisants et ne couvraient pas les apports nutritionnels conseillés.

Tableau 3 :

Apports en acides linoléique et alpha-linolénique en France (SU.VI.MAX)

		Min	P5	Moy	P95	Max	ANC (2001)
18:2 n-6 (% de l'AET)	H	1,53	2,81	4,26	6,21	10,54	4,0
	F	1,62	2,91	4,38	6,31	11,63	4,0
18:3 n-3 (% de l'AET)	H	0,21	0,30	0,39	0,52	1,52	0,8
	F	0,19	0,32	0,41	0,55	1,11	0,8
Rapport 18:2 n-6 / 18:3 n-3	H	5,5	7,5	11,1	16,1	33,8	5
	F	4,5	7,3	10,8	15,7	34,6	5

Le rapport 18:2 n-6 / 18:3 n-3 est en moyenne égal à 11 dans les deux sexes, et supérieur à 5 pour plus de 95 % de l'échantillon étudié.

Ce tableau montre bien que nous consommons trop d'oméga 6 par rapport aux oméga 3.

1-2-3/ Conséquences d'un déficit en oméga 3 [34] :

Un excès d'apport d'acides gras oméga 6 par rapport aux acides gras oméga 3 est retrouvé de nos jours dans les régimes occidentaux, comme nous pourrions le voir dans la troisième partie.

Ceci favorise la pathogénie de beaucoup de maladies, y compris les maladies cardiovasculaires, le cancer, les maladies inflammatoires et autoimmunes. Une consommation beaucoup plus importante d'oméga-3 (un bas rapport oméga-6/oméga-3) aurait des effets bénéfiques sur ces pathologies [65].

D'autre part, des défauts au niveau de l'activité des désaturases sont à l'origine d'un déficit en acides gras de la série n-6 et n-3.

Ces déficits sont surtout retrouvés chez le nouveau né et surtout le prématuré, chez le sujet vieillissant, le diabétique mais aussi les personnes atteintes d'eczéma atopique.

1-2-3-1/ Augmentation de l'adipogénèse :

(Syndrome métabolique et diabète)

L'augmentation du tissu adipeux durant le développement et la vie adulte est associée à un régime riche en lipides. Une étude récente [44] a montré qu'un apport déséquilibré en oméga 6 par rapport aux oméga 3 (excès d'oméga 6 et déficit en oméga 3) durant la période de développement périnatal, pendant la gestation et la lactation pouvait favoriser l'adipogénèse.

De plus, depuis trente ans, l'obésité chez les enfants augmente sans que la quantité ingérée de graisse augmente notablement mais avec une augmentation de la consommation en acides gras de la série des oméga 6 [3]. Ce changement dans les habitudes alimentaires contribue à la genèse du syndrome métabolique avec une augmentation importante de l'obésité.

Chez la femme enceinte ou qui allaite, une alimentation trop riche en acides gras saturés entraîne une diminution de l'activité de la Delta-6 et de la Delta-5 désaturase dans les tissus maternels mais aussi dans le foie du fœtus et dans le placenta [20]. Ceci entraîne une diminution, dans le placenta et les tissus, de l'acide arachidonique, de l'acide eicosapentaénoïque et docohéxaénoïque qui exercent en temps normal un rétrocontrôle négatif sur la synthèse du TNF alpha et de l'interleukine IL6.

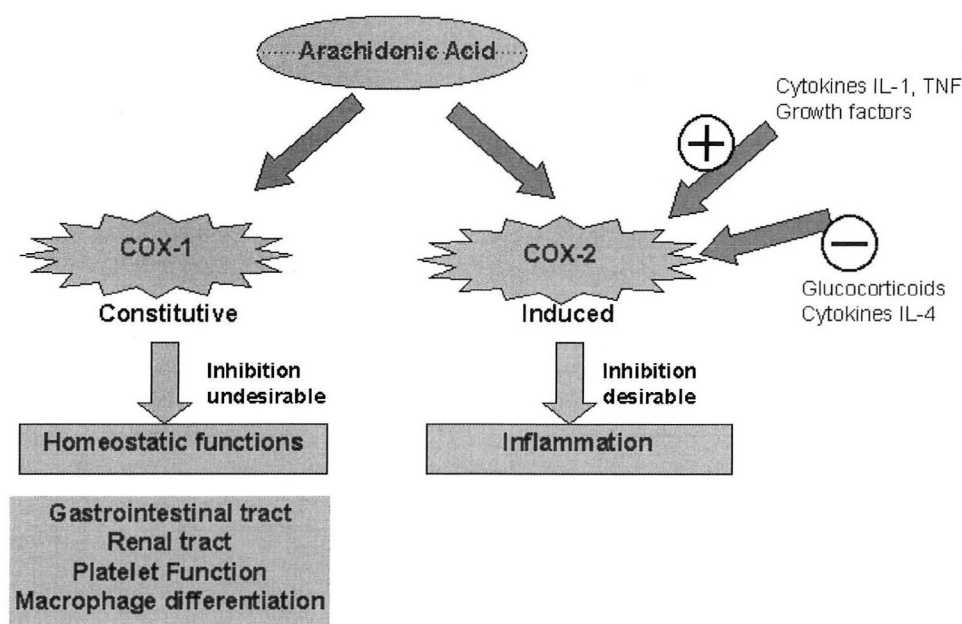
La synthèse du TNF alpha et de l'IL6 est donc augmentée, ils vont alors diminuer la synthèse par les cellules endothéliales de l'oxyde nitrique et de l'adiponectine ce qui induit une insulino-résistance dans le tissu maternel et fœtal.

1-2-3-2/ Maladies inflammatoires

Les acides gras de la série n-3, sont parmi les acides gras polyinsaturés, ceux qui ont une activité immunomodulatrice la plus efficace [64]. Plus précisément, se sont l' EPA et le DHA qui sont biologiquement les plus puissants.

Les EPA sont en concurrence avec l'acide arachidonique et cela aboutit à la production de dérivés anti-inflammatoires. Les PUFA diminuent également l'expression de la cyclooxygénase 2 (figure 8) ce qui limite la production d'endopéroxydes (prostaglandines). Ils empêchent spécifiquement l'expression et la libération des cytokines IL1 et IL6 ainsi que le TNF. Tout ceci pourrait expliquer leur intérêt dans le traitement des maladies inflammatoires tels que la polyarthrite rhumatoïde, le psoriasis, l'asthme, la maladie de Crohn, le lupus, la sclérose en plaque...

Figure 8 : Inflammation



1-2-3-3/ Cancer

Le lien entre oméga 3 et cancer n'est pas très bien établi.

Mais il semblerait [25] que les acides gras polyinsaturés de la série n-3 pourraient jouer un rôle dans le traitement adjuvant du cancer.

Les études expérimentales chez l'animal montrent que les PUFA n-6 favoriseraient la croissance des tumeurs tandis que les PUFA n-3 la ferait diminuer.

Une étude chez le rat [18] a montré qu'une alimentation supplémentée en DHA augmentait la sensibilité de la tumeur aux radiations.

Cependant, [27] l'incidence du cancer du sein en fonction de la consommation de poisson a été évaluée de 1992 à 1998 et aucun lien n'a été trouvé.

Le lien n'a pas été établi entre le déficit en oméga 3 et l'augmentation de l'incidence du cancer, cependant des études permettent de penser que la supplémentation en oméga 3 pourrait être bénéfique dans leur traitement.

1-2-3-4/ Maladies neurologiques [70]

Nous allons voir comment un déficit en oméga 3 peut influencer sur le développement cérébral et donc l'hyperactivité des enfants, la schizophrénie, la dépression, la maladie d'Alzheimer et la démence sénile.

L'acide docohéxaénoïque est présent en quantité importante dans les membranes des cellules cérébrales et de la rétine, c'est pourquoi il joue un rôle fondamental dans le fonctionnement du système nerveux central.

Un déficit important pourrait donc être à l'origine de désordres neuropsychiatriques.

Quelques cas de carence alimentaire ont été rapportés chez l'Homme, notamment chez des enfants nouveau nés qui présentaient un retard dans le développement de leur acuité visuelle (Uauy et al. 1990 ; Birch et al. 1993).

L'hyperactivité chez les enfants pourrait trouvée elle aussi une origine dans le déficit en AGPI. Ceci serait lié à un déficit d'activité de la delta-6-désaturase. En effet, chez les enfants hyperactifs, une diminution de la concentration en acide arachidonique, en EPA et en DHA a été retrouvée par rapport à des enfants témoins.

La supplémentation en oméga 3 chez des enfants autistes présentant une diminution de près de 25% du taux sérique de DHA et de 20% des AGPI n-3 totaux pourraient aussi avoir un intérêt sur l'amélioration des problèmes physiologiques tels que : l'inflammation chronique de la peau et des intestins, les perturbations de la réponse immunitaire, une inaptitude à contrôler la température corporelles... retrouvés chez ces enfants.

Chez des patients schizophrènes, il a été retrouvé un déficit en AGPI ce qui affecterait les membranes cérébrales et pourrait modifier le processus de neurotransmission, de même, il a été observé une baisse des concentrations sériques et érythrocytaires en AGPI à longue chaîne et particulièrement en DHA dans différentes populations de patients atteints de dépression.

Tout ceci montre que le déficit en oméga 3 lié à un changement des habitudes alimentaires peut être un facteur d'apparition de troubles psychiatriques même si d'autres facteurs entre en jeu.

2/ EFFETS DES OMEGA 3 SUR LE SYNDROME METABOLIQUE.

2-1/ Impact de la consommation d'acides gras polyinsaturés de la série n-3 sur la sensibilité à l'insuline.

2-1-1/ Epidémiologie et observations.

Comme nous l'avons vu précédemment, les omégas 6 et les omégas 3 utilisent les mêmes enzymes pour leur métabolisme, ils sont donc en compétition.

Chez le diabétique, il existe un déficit en delta 6 désaturase, enzyme qui permet la transformation de l'acide linoléique et de l'acide alpha linolénique.

Nous avons aussi constaté que notre alimentation actuelle nous apportait plus d'oméga 6 notamment d'acide linoléique que d'oméga 3.

Ces deux phénomènes conjugués font que **nous sommes déficitaires en acide alpha linolénique.**

Chez le diabétique cela se conjugue avec un déficit accru en EPA et en DHA lié au déficit en delta 6 désaturase.

C'est pourquoi l'augmentation de l'apport en acide linolénique est importante et qu'une supplémentation directement en EPA et en DHA pourrait être intéressante chez les diabétiques.

De nombreuses études de supplémentations ont été conduites à la suite d'observations épidémiologiques de différentes populations.

Chez les Inuits du Groenland qui ont une alimentation essentiellement d'origine marine on retrouve une incidence moindre de maladies cardiovasculaires, [40 ; 12] ceci étant attribué à leur alimentation riche en poissons gras et donc en oméga 3.

Toujours chez les inuits et concernant plus particulièrement le syndrome métabolique et l'insulinorésistance, une étude [13] portant sur l'observation de 250 adultes Inuits a montré que leur alimentation riche en poisson, 6 repas par mois était associée à une production plus importante de cholestérol HDL et à une diminution des VLDL et des triglycérides et qu'elle était inversement proportionnelle à la glycémie.

Tableau4 :

Résultats de l'étude sur les Inuits de Bjerregaard en 2000 [13]

N=259 (le nombre de cas varie entre 196 et 251 ceci est dû à des valeurs individuelles manquantes)

<i>Variable</i>	<i>Number of cases</i>	<i>Geometric mean</i>	<i>95% confidence interval</i>
Consumption of seal	220	6.1 meals per month	5.1–7.2
Blood Hg	196	30.6 µg/l	27.0–34.8
Plasma Aroclor 1260	220	36.2 µg/l	32.3–40.5
Plasma n-3/n-6 ratio	197	0.35	0.32–0.39
Serum HDL	235	1.63 mmol/l	1.57–1.68
Serum LDL	234	3.24 mmol/l	3.13–3.35
Serum VLDL	236	0.50 mmol/l	0.47–0.53
Serum triglyceride	243	1.06 mmol/l	1.01–1.12
Fasting blood glucose	234	4.86 mmol/l	4.74–4.97
Diastolic blood pressure	246	77.7 mm Hg	76.3–79.2
Systolic blood pressure	246	126.2 mm Hg	123.8–129.3
Waist–hip ratio	252	0.88	0.87–0.89
Body mass index	251	24.7 kg/m ²	24.2–25.3

Consumption of seal= consommation de produits issus de la mer

Les valeurs normales sont :

- 3.9 à 5.3 mmol/l pour la glycémie à jeun
- Triglycérides < 1.5 g/l
- HDL > 0.35g/l

Le régime méditerranéen a aussi ces bienfaits. Eposito *et al* [29] ont étudié l'effet du régime méditerranéen sur le syndrome métabolique en observant 180 patients souffrant de ce syndrome. Ils ont été divisés en deux groupes, l'un suivant un régime contrôlé et l'autre un régime méditerranéen.

Les instructions concernant le régime méditerranéen étaient les suivantes :

- glucides : 50 à 60%
- protéines : 15 à 20%
- lipides : moins de 30%, dont moins de 10% de graisses saturées, et une consommation de cholestérol inférieure à 300 mg/j.
- de plus il leur a été recommandé de consommer au moins 250 à 350g de fruits, 125 à 150g de légumes et 25 à 50 g de noix (riche en acides gras polyinsaturés : 72% du total des acides gras, et pauvre en acides gras saturés) par jour. Par ailleurs ils devaient augmenter leur consommation en blé, maïs (riches en acides gras polyinsaturés) (400g par jour) et en huile d'olive.

Les résultats obtenus au bout de 3 ans sont résumés dans le tableau (5).

Tableau 5 :

Résultats des effets du régime méditerranéen après 3 ans. Eposito 2004

Characteristics	Mean (SD)		P Value
	Intervention Diet (n = 90)	Control Diet (n = 90)	
Sex, No. (%)			
Men	49 (54)	50 (56)	.70
Age, y	44.3 (6.4)	43.5 (5.9)	.56
No. of components of the metabolic syndrome, No. (%)			
3	74 (82)	76 (84)	.34
4	18 (20)	16 (18)	
5	8 (9)	8 (9)	
Body weight, kg	78 (8)	77 (8)	.36
Body mass index*	27.9 (3.4)	28.1 (3.2)	.55
Waist circumference, cm	92 (9)	93 (10)	.62
Plasma glucose, mg/dL	113 (10)	114 (10)	.43
Serum insulin, μ U/mL	15 (6)	16 (7)	.15
HOMA score	3.7 (0.7)	3.8 (0.7)	.18
Serum lipids, mg/dL			
Total cholesterol	199 (34)	193 (32)	.18
HDL-C	41 (9)	42 (9)	.35
Triglycerides	168 (57)	172 (54)	.24
Blood pressure, mm Hg			
Systolic	134 (9)	136 (10)	.11
Diastolic	85 (6)	86 (7)	.21
Endothelial function score	6.0 (1.2)	5.9 (1.1)	.13
hs-CRP and cytokines, median (IQR)			
hs-CRP, mg/L	2.8 (0.7-5.4)	2.9 (0.5-5.7)	.25
IL-6, pg/mL	2.1 (0.5-4.8)	1.9 (0.5-4.7)	.14
IL-7, pg/mL	2.4 (0.6-5.9)	2.6 (0.7-6.0)	.12
IL-18, pg/mL	167 (102-232)	175 (104-238)	.10
Abbreviations: HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; HOMA, homeostatic model assessment; hs-CRP, high-sensitivity C-reactive protein; IL, interleukin; IQR, interquartile range.			
SI conversion factors: To convert glucose to mmol/L, multiply values by 0.0555; to convert insulin to pmol/L, multiply values by 7.716; to convert total cholesterol and HDL-C to mmol/L, multiply values by 0.0259; to convert triglycerides to mmol/L, multiply values by 0.0113.			
*Calculated as weight in kilograms divided by the square of height in meters.			

Control diet : alimentation contrôlée

Intervention diet : régime méditerranéen

On peut observer un impact de l'alimentation sur la perte de poids qui est supérieure dans le groupe d'intervention. Nous pouvons également observer une insulínémie et des triglycérides plus bas dans le groupe ayant suivi le régime méditerranéen.

A la fin de l'étude, 40 personnes souffraient encore de syndrome métabolique dans le groupe d'intervention contre 78 dans l'autre groupe.

On retrouve des résultats équivalents sur une population d'esquimaux âgée de 35 à 74 ans chez qui la consommation en oméga 3 est inversement proportionnelle à l'insulinémie et à la glycémie (2 heures après le repas). [26]

En revanche L'étude EPIC-Norfolk [36] qui a évalué l'impact de la consommation de poisson sur l'hémoglobine glyquée chez 4500 hommes et 5509 femmes non reconnus comme diabétiques n'a pas montré de relation entre la consommation de poisson et l'hémoglobine glyquée.

Ils pensent que la consommation de poisson peut-être bénéfique sur l'HbA1c mais pour cela il faut qu'elle soit associée à un ensemble de mesures diététiques, à la pratique d'activité physique et à l'arrêt du tabac.

Toutes ces études d'observation tendent à penser qu'une consommation régulière de poisson 1 à 2 fois par semaine, une diminution de la consommation d'acides gras saturés au profit des acides gras polyinsaturés ; une alimentation type méditerranéenne améliore la résistance à l'insuline et le syndrome métabolique.

Il reste à déterminer dans quelle mesure les omégas 3 peuvent être impliqués dans cette amélioration.

2-1-2/ Etudes de la supplémentation en oméga 3 chez le rat.

Plusieurs études ont été conduites afin de déterminer l'intérêt de la supplémentation en acides gras de la série n-3 sur la résistance à l'insuline chez les animaux, notamment chez le rat.

Tableau 6 :

Résumés des études de supplémentation en oméga 3 chez le rat sur la résistance à l'insuline.

Etude	Objectifs	Supplémentation	Résultats
Ghafoorunissa <i>et al</i> , 2005 [33]	Substitution de l'acide linoléique par l'acide alpha linolénique chez des rats insulino-résistants. IR induite par le remplacement de l'amidon (ST) par du sucre (SU) Régime constitué de 22% d'acides gras : -6% d'ac gras saturés, -9% ac gras monoinsaturés -7% d'ac gras polyinsaturés Durée : 3 mois	Rapport 18 :2n-6/ 18 :2n-3 1 ^{er} groupe : ST 220 (0.014, 220) : quantité de n-3 : 0.014 g pour 100g Et rapport oméga 6/oméga 3 : 220 2 ^{ème} : SU 220 (0.014, 220) 3 ^{ème} : SU 50 (0.06, 50) 4 ^{ème} : SU 10 (0.27, 10) 5 ^{ème} : SU 2 (1.1, 2) La quantité d'oméga 3 est nettement augmentée dans le 5 ^{ème} groupe : 1.1 et le rapport oméga 6/oméga 3 n'est plus que de 2	⇒ la substitution des 18 :2n-6 par les 18 :2n-3 entraîne une diminution des lipides plasmatiques et une augmentation de la sensibilité à l'insuline (seulement dans le groupe 5)
Adiv OE <i>et al</i> , 2004 [1]	Effet de la coadministration d'insuline et de DHA chez la souris. 4 groupes de 7 souris Balb C formés dès le sevrage Durée : 4 semaines	1 ^{er} groupe : alimentation habituelle 2 ^{ème} : alimentation habituelle+ insuline (1ml d'insuline/ml d'eau) 3 ^{ème} : alimentation habituelle + DHA (500mg/kg/j) 4 ^{ème} : alimentation habituelle + insuline + DHA	⇒ effet synergique de l'insuline et du DHA sur la glycémie

Simoncikova <i>et al</i> , 2003 [63]	Effet d'un régime riche en acide gamma linoléique (huile de bourrache) comparé à un régime riche en PUFA n-3 (huile de poisson) sur la sensibilité à l'insuline et le métabolisme lipidique. Chez des rats rendus IR. 3 semaines	1 ^{er} groupe : témoin alimentation habituelle 2 ^{ème} groupe : régime riche en graisses saturées (HF) (70% des calories) 3 ^{ème} groupe : HF + FO (une partie des graisses saturées est remplacée par n-3 PUFA) 4 ^{ème} groupe : HF+GLA Acides gras saturés + acide gamma linoléique	⇒ l'huile de poisson améliore la sensibilité à l'insuline ce qui entraîne une diminution des triglycérides, des acides gras libres et du glycérol en période postprandiale et une diminution des acides gras stockés dans les muscles et le foie.
Minami <i>et al</i> , 2002 [46]	Effet de l'EPA par rapport à l'huile de carthame sur l'insulinorésistance chez des modèles de rats diabétiques de type 2 ayant une hypertriglycéridémie	- 8 rats ont reçu une alimentation habituelle - 8 rats ont reçu l'alimentation normale+ 1g d'EPA par kg et par jour - 8 rats : alimentation normale+ 1g d'acide oléique par kg et par jour De la 5 ^{ème} à la 30 ^{ème} semaine de vie	⇒ la supplémentation en EPA réduit significativement la lipidémie, les triglycérides hépatiques, la graisse abdominale et permet une meilleure efficacité de l'assimilation du glucose.

NB :

Huile de carthame (safflower oil) contient en g pour 100g :

- acide oléique : 778
- acide linoléique : 1
- acide stéarique : 21
- acide palmitique : 5
- acide arachidonique : 2

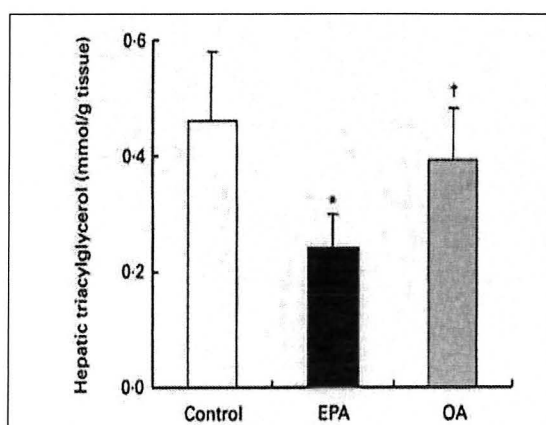
Elle est donc très riche en acide oléique

Minami *et al* [46] ont comparé l'effet de l'acide eicosapenténoïque par rapport à l'huile de carthame sur l'insulinorésistance chez des rats diabétiques de type 2 présentant une hypertryglicéridémie.

Pour ce faire, 8 rats ont reçu une alimentation normale, 8 autres une alimentation enrichie avec 1g d'EPA par kg et par jour et 8 autres une alimentation enrichie en acide oléique de la 5^{ème} à la 30^{ème} semaine de vie.

Figure 9:

Effets d'une supplémentation en huile sur les triglycérides hépatiques des rats diabétiques. *Minami*



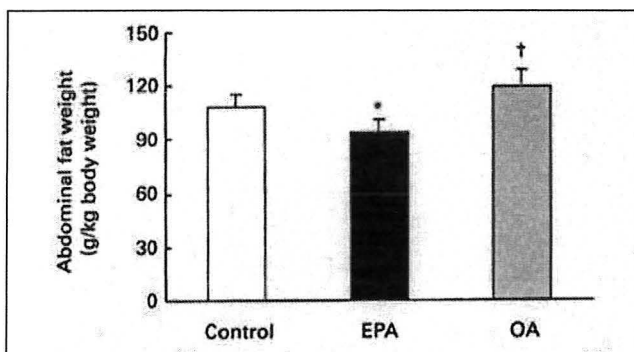
OA : acide oléique

EPA : eicosapentaénoïque

D'après le graphique nous pouvons constater que, la supplémentation en EPA diminue la concentration des triglycérides hépatiques, une amélioration est aussi retrouvée avec l'acide oléique même si elle est un peu inférieure.

Figure 10:

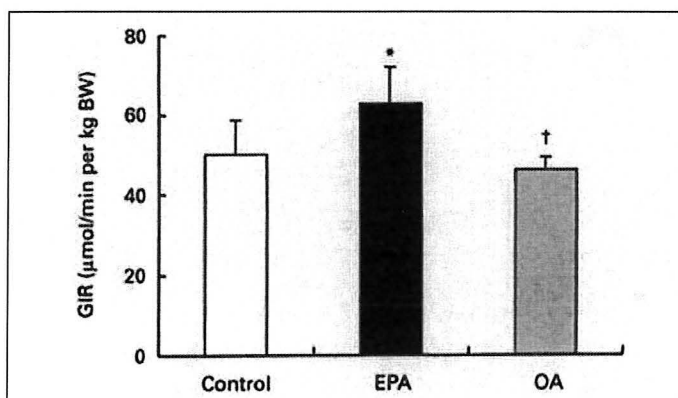
Effets de la supplémentation en huile sur l'accumulation des graisses intra-abdominales chez des rats diabétiques. *Minami*



Lors d'une supplémentation en EPA, on peut constater une diminution de la graisse abdominale, ceci n'est pas retrouvé avec l'acide oléique.

Figure 11 :

Effets de la supplémentation en huile sur le glucose infusé en réponse à une injection d'insuline. *Minami*



Pour tester l'efficacité de la supplémentation en huile sur la tolérance au glucose, ils ont administrés une dose d'insuline à tous les rats à la 30^{ème} semaine puis après ils ont infusé du glucose pour maintenir une glycémie à 6,1mmol/l.

Les résultats du graphique montrent que l'EPA améliore le taux de glucose infusé, il faut donc infuser plus de glucose pour arriver à maintenir une glycémie à 6,1mmol/l, l'insuline est donc plus efficace dans le groupe supplémenté en EPA.

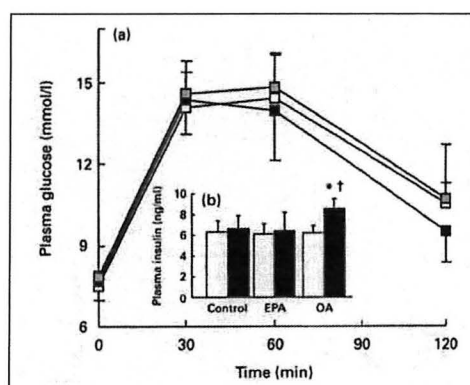
En revanche on ne retrouve pas ce résultat pour l'acide oléique.

Ce qui conduit à penser que l'EPA pourrait améliorer la tolérance au glucose.

Ils ont montré que la supplémentation en EPA réduisait significativement la concentration plasmatique des lipides, des triglycérides hépatiques, la graisse abdominale et permettait une meilleure efficacité de l'assimilation du glucose.

Figure 12 :

Test par voie orale de la tolérance au glucose. Minami



■ contrôle

■ supplémentation en EPA

□ supplémentation en OA

Le test de la tolérance au glucose par voie orale, montre une augmentation significative de la sécrétion d'insuline chez les rats supplémentés avec l'acide oléique par rapport aux deux autres groupes.

Il a aussi été rapporté que la supplémentation en EPA tendait à améliorer la tolérance au glucose.

En effet, nous pouvons voir que la glycémie est inférieure à celle des deux autres groupes chez les rats supplémentés en EPA mais les résultats ne sont pas statistiquement significatifs.

L'étude de Simoncikova *et al* [63] compare un régime riche en acide gamma linolénique, famille des oméga 6, à celui d'un régime riche en PUFA n-3 sur la sensibilité à l'insuline et sur le métabolisme lipidique chez des rats rendus insulino-résistants par une alimentation riche en acides gras.

4 groupes ont été constitués, 1 groupe témoin recevant une alimentation habituelle, 1 groupe recevant une alimentation très riche en graisse (70%), puis 2 autres groupes où une partie des acides gras est remplacée par de l'huile de poisson (riche en PUFA n-3) pour l'un des 2 et par de l'huile de bourrache (riche en acide gamma linolénique) pour l'autre groupe.

Tableau 7 :

Résultats de l'influence de l'alimentation sur différents paramètres biologiques. Simoncikova

Paramètres sanguins et type d'alimentation				
	C	HF	HF + FO	HF + GLA
Body weight gain (g)	78±5 ^a	89±9 ^a	64±8 ^a	81±5 ^a
Food consumpt (g.kg. ⁻¹ .day ⁻¹)	82±2 ^a	59±3 ^b	49±5 ^b	52±3 ^b
Serum glucose (mmol.l ⁻¹)	5.1±0.4 ^a	5.5±0.3 ^a	5.2±0.2 ^a	6.1±0.2 ^a
Serum insulin (µU.ml ⁻¹)	8.7±1.6 ^a	23.4±5.0 ^b	11.2±2.2 ^a	18.6±4 ^b
Serum Tg (mmol.l ⁻¹)	2.3±0.3 ^a	4.2±0.1 ^b	1.2±0.3 ^a	3.2±0.4 ^{ab}
Serum FFA (mmol.l ⁻¹)	0.5±0.01 ^a	1.2±0.1 ^b	0.7±0.2 ^a	1.0±0.1 ^b
Serum glycerol (µmol.l ⁻¹)	101±4 ^a	268±23 ^b	138±15 ^a	343±26 ^b

Data represent the mean ± SEM of 6-8 rats. Values without a common superscript are significantly different (p<0.05). C = Controls = Wistar rats fed a standard lab chow; HF = high fat diet, HF+FO = n-3 PUFAs supplemented high fat diet, HF+GLA = borage oil supplemented high fat diet.

HF : alimentation riche en graisses saturées
FO : huile de poisson
GLA : acide gamma-linolénique

Nous pouvons voir que la prise de poids est inférieure dans le groupe supplémenté par les huiles de poisson et que l'augmentation de la glycémie, de l'insulinémie, des acides gras libres et des triglycérides induite par une alimentation riche en acides gras saturés est limitée par la supplémentation en oméga 3.

Tableau 8 :

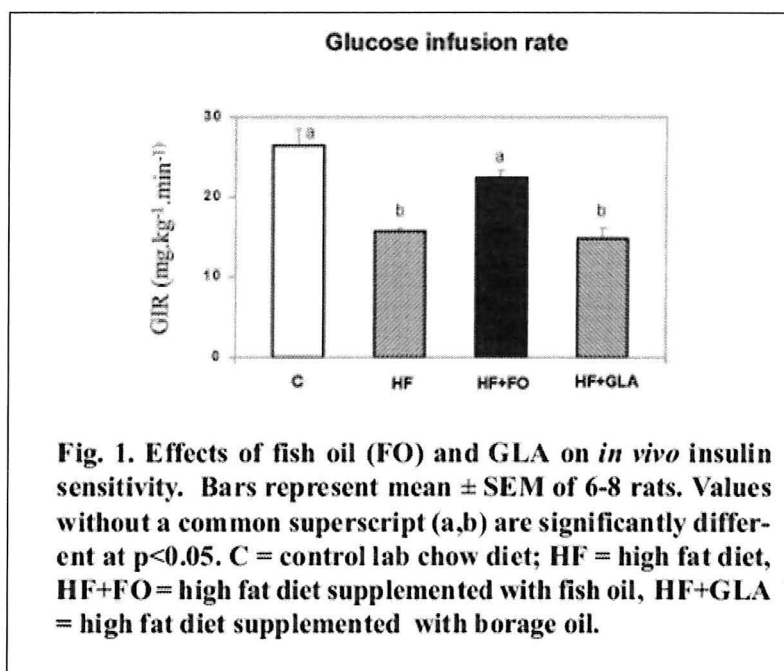
Effets de la supplémentation en huile de poisson ou en huile de bourrache sur les tissus contenant des TG, sur les acides gras libres et le glycérol lors d'une alimentation riche en acides gras induisant une insulino-résistance et une hypertriglycéridémie

	C	HF	HF + FO	HF + GLA
Liver Tg ($\mu\text{mol.g}^{-1}$)	5 $\pm$ 0.5 ^a	20 $\pm$ 4.2 ^b	11.4 $\pm$ 2.4 ^c	19.5 $\pm$ 2 ^b
Liver FFA ($\mu\text{mol.mg}^{-1}$)	720 $\pm$ 80 ^a	1030 $\pm$ 60 ^b	825 $\pm$ 94 ^a	1490 $\pm$ 120 ^c
Liver glycerol ($\mu\text{mol.mg}^{-1}$)	70 $\pm$ 10 ^a	300 $\pm$ 30 ^b	156 $\pm$ 22 ^a	770 $\pm$ 80 ^c
Muscle Tg ($\mu\text{mol.g}^{-1}$)	1.6 $\pm$ 0.2 ^a	2.8 $\pm$ 0.3 ^b	1.9 $\pm$ 0.3 ^a	2.7 $\pm$ 0.3 ^{ab}
Muscle FFA ($\mu\text{mol.mg}^{-1}$)	530 $\pm$ 40 ^{ab}	380 $\pm$ 30 ^a	420 $\pm$ 60 ^{ab}	650 $\pm$ 40 ^b
Muscle glycerol ($\mu\text{mol.mg}^{-1}$)	60 $\pm$ 10 ^a	170 $\pm$ 10 ^b	88 $\pm$ 15 ^a	150 $\pm$ 10 ^b

Data represent the mean $\pm$ SEM of 6-8 rats. Values without a common superscript are significantly different ($p < 0.05$). C = Controls = Wistar rats fed a standard lab chow; HF = high fat diet, HF+FO = n-3 PUFAs supplemented high fat diet, HF+GLA = borage oil supplemented high fat diet.

Figure 13 :

Effets des huiles de poisson et de l'acide gamma linolénique sur la sensibilité à l'insuline in vivo. Simoncikova



Sur le graphique nous pouvons voir qu'une alimentation riche en graisses saturées, augmente la résistance à l'insuline et que la supplémentation en huile de poisson l'améliore.

Les résultats ont montré que dans le groupe dont l'alimentation est très riche en graisse, il y a une accumulation de triglycérides, d'acides gras libres et de glycérol dans les tissus sensibles à l'insuline.

Les auteurs [63] ont montré que la supplémentation en huile de poisson préviendrait cet effet d'accumulation et donc on conclut que **les huiles de poisson pourraient améliorer la résistance à l'insuline** de la même façon que précédemment.

Cet effet n'étant pas retrouvé dans le groupe supplémenté en acide gamma linolénique.

Adiv *et al* [1] ont étudié l'effet de la coadministration d'insuline et de DHA chez la souris pendant 4 semaines.

4 groupes de 7 souris ont été comparés dès le sevrage, le premier étant le groupe témoin alimenté normalement, le deuxième ayant reçu de l'insuline (1ml d'insuline /ml d'eau) en plus de l'alimentation normale, le troisième étant supplémenté en DHA (500mg/kg/j) et le 4^{ème} supplémenté à la fois en DHA et en l'insuline.

Les résultats montrent une glycémie plus basse dans les groupes supplémentés avec le DHA ou l'insuline et la glycémie la plus basse est retrouvée pour le groupe recevant à la fois l'insuline et le DHA.

Ils en ont conclu à **un effet synergique du DHA et de l'insuline sur la glycémie.**

Enfin une étude [33] a montré l'impact de la substitution de l'acide linoléique par l'acide alpha linoléique chez des rats rendus insulino-résistants par le remplacement de l'amidon (ST) par du sucre (SU).

Tableau 9 :

Composition en acides gras de l'alimentation (g/100g)

Acides gras	ST-220	SU-220	SU-50	SU-10	SU-2
SFA	3.0	3.0	3.0	3.0	2.9
MUFA	3.9	3.9	3.9	3.9	3.8
PUFA	3.1	3.1	3.1	3.1	3.3
18:2 n-6	3.1	3.1	3.0	2.8	2.2
18 :3 n-3	0.014	0.014	0.06	0.27	1.1
PUFA/SFA	1.0	1.0	1.0	1.0	1.1
18:2 n-6/18:3 n-3	220	220	50	10	2

NB :

Le groupe ST-220 est nourrit que par de l'amidon. Le groupe SU-220 est nourrit que par du sucre et avec 220 fois plus d'oméga 6 que d'oméga 3.

Tableau 10 :

Effet de la supplémentation en acide alpha-linolénique sur la glycémie, les lipides plasmatiques et l'insulinémie chez le rat.

Parameters	Sampling day	ST-220	SU-220	SU-10	SU-2
Glucose (mg/dl)	45	90±2.2 ^a	96±3.2 ^a	92±3.6 ^a	91±4.1 ^a
	90	86±3.0 ^a	89±3.1 ^a	86±2.4 ^a	87±2.2 ^a
Insulin (μU/ml)	45	71±6.4 ^a	93±9.8 ^b	90±8.0 ^b	82±5.2 ^a
	90	63±4.0 ^a	79±6.4 ^b	76±5.4 ^{a,b}	63±4.2 ^a
Cholesterol (mg/dl)	45	97±3.0 ^a	94±3.3 ^a	95±2.5 ^a	76±3.5 ^b
	90	90±1.9 ^{a,b}	92±3.4 ^a	93±3.8 ^a	82±3.2 ^b
Triglycerides (mg/dl)	45	112±9.3 ^a	138±11.3 ^b	134±13.5 ^b	95±8.5 ^a
	90	75±7.0 ^{a,c}	93±9.0 ^{a,b}	98±10 ^b	68±6 ^c

Values represent means±S.E. of 14 rats.
^{a,b,c}Values in a row not sharing a common superscript differ significantly at $P<0.05$.

Ce tableau nous indique une amélioration de la sécrétion d'insuline dans les groupes SU-10 et SU-2 mais les résultats ne sont significatifs que pour le groupe SU-2.

De plus nous pouvons constater que les taux de cholestérol et de triglycérides plasmatiques sont les plus bas dans le groupe SU-2.

Les résultats montrent bien que le remplacement de l'amidon par le sucre entraîne une insulino-résistance qui s'accompagne d'une augmentation du cholestérol dans la membrane des adipocytes. Ceci provoque, une diminution de la fluidité des membranes, une altération du transport du glucose, une diminution de l'effet antilipolytique de l'insuline et donc une augmentation de la lipolyse.

Ils ont montré que petit à petit la substitution des 18 :2n-6 par les 18 :2n-3 normalise la lipolyse et l'effet antilipolytique de l'insuline et en dernier lieu permet une correction partielle de l'insulinémie, significatif uniquement pour le groupe SU-2.

Ces effets s'accompagnant donc d'une diminution des triglycérides plasmatiques et du cholestérol.

2-1-3/ Etudes de la supplémentation en oméga 3 chez l'homme

Des études ont été faites pour déterminer l'impact de la supplémentation en oméga 3 mais cette fois chez l'homme.

Tableau 11 :

Résumés des études de supplémentation en oméga 3 chez l'homme sur la résistance à l'insuline

Etude	Supplémentation	Résultats
Woodman <i>et al</i> , 2002 [76]	59 personnes diabétiques de type 2 ont consommé 4g par jour d'EPA ou de DHA ou d'huile d'olive parallèlement à leur alimentation habituelle pendant 6 semaines	⇒ effets nuisibles à court terme sur la commande glycémique chez le patient diabétique hypertendu.
Vessby B <i>et al</i> , 2001 [71]	162 sujets en bonne santé : alimentation contrôlée pendant 3 mois avec une forte proportion d'acides gras saturés ou monoinsaturés. Ds chg grpe 2 sous grpes : 1 supplémenté avec 3,6g d'acides gras n-3 versus placebo	⇒ L'addition de n-3 n'a pas d'influence sur la sécrétion ni sur la sensibilité à l'insuline.
Alekseeva <i>et al</i> , 2000 [5]	60 personnes diabétiques de type 2 supplémentée avec 17,5 g/jour d'huile de lin (riche en oméga 3)	⇒ n'augmente pas l'effet du régime, ne modifie pas la glycémie ni l'HTA

Dans le cadre de l'étude de Vessby[71], 162 sujets ont reçu une alimentation contrôlée pendant 3 mois avec soit une forte proportion d'acides gras saturés, soit une forte proportion d'acides gras monoinsaturés.

Ensuite dans chaque groupe deux sous groupes ont été supplémentés par 3,6g d'acides gras n-3 ou un placebo.

Il a été rapporté une altération de la sécrétion d'insuline dans le groupe dont le régime était riche en acides gras saturés et pas de changement par rapport au groupe témoin pour une alimentation riche en acides gras monoinsaturés.

En revanche ils n'ont pas trouvé d'amélioration sur la sécrétion ni sur la sensibilité à l'insuline dans le groupe supplémenté en acides gras n-3.

Woodmann *et al*[76]ont étudié l'impact de la supplémentation de 4g d'EPA, de DHA ou d'huile d'olive parallèlement à leur alimentation habituelle pendant 6 semaines, sur la glycémie, la pression artérielle et les lipides, chez 59 personnes diabétiques de type 2 et traitées contre l'hypertension

Tableau 12 :

Effet de la supplémentation en EPA, en DHA ou en huile d'olive [76]

	Olive oil (n = 16)	EPA (n = 17)	DHA (n = 18)	Treatment effect ²	
				EPA	DHA
Fasting glucose (mmol/L)					
Baseline	7.96 ± 0.40	7.46 ± 0.44	8.25 ± 0.23		
After intervention	7.55 ± 0.34	8.49 ± 0.53	8.80 ± 0.29	1.40 ± 0.29 ³	0.98 ± 0.29 ³
Fasting insulin (mU/L)					
Baseline	14.57 ± 1.94	14.16 ± 1.76	16.54 ± 2.11		
After intervention	13.69 ± 1.92	13.84 ± 1.72	15.98 ± 1.67	-0.47 ± 1.29	-0.75 ± 1.28
Fasting C-peptide (nmol/L)					
Baseline	1.14 ± 0.11	0.95 ± 0.10	1.19 ± 0.13		
After intervention	0.99 ± 0.06	0.93 ± 0.09	1.11 ± 0.09	0.05 ± 0.08	0.09 ± 0.08
Hb A _{1c} (%)					
Baseline	7.14 ± 0.15	7.14 ± 0.25	7.48 ± 0.17		
After intervention	7.04 ± 0.15	7.21 ± 0.26	7.33 ± 0.20	0.18 ± 0.14	0.03 ± 0.15
Insulin sensitivity index ⁴					
Baseline	4.70 ± 0.53 [13]	7.22 ± 1.72 [14]	4.46 ± 0.51 [15]		
After intervention	4.39 ± 0.43 [13]	6.41 ± 1.32 [14]	4.89 ± 0.64 [15]	0.50 ± 0.91	0.65 ± 0.87
Insulin secretion ⁵					
Baseline	-0.28 ± 0.43 [13]	0.32 ± 0.61 [14]	0.65 ± 0.73 [15]		
After intervention	1.08 ± 0.94 [13]	0.63 ± 0.49 [14]	0.93 ± 0.54 [15]	-0.54 ± 0.94	-0.32 ± 0.93

¹ $\bar{x} \pm \text{SEM}$. There were no significant differences between the groups in baseline measures as assessed by ANOVA. EPA, eicosapentaenoic acid; DHA, docosahexaenoic acid; Hb A_{1c}, glycated hemoglobin.

² Changes in each of the 2 treatment groups compared with those in the olive oil group after adjustment for baseline values.

³ $P = 0.002$.

⁴ Determined with the use of the low-dose insulin and glucose infusion test. Normal range: 22.6–50.2 [(mL·kg⁻¹·min⁻¹) × 10⁻³]/(pmol/L). *n* in brackets.

⁵ Change in the area under the curve for serum C-peptide concentrations during the first 15 min of the low-dose insulin and glucose infusion test. Normal range: 0.58–5.7 nmol·min/L. *n* in brackets.

D'après le tableau nous pouvons constater qu'en ce qui concerne la glycémie à jeun, elle est supérieure dans les groupes supplémentés par le DHA et l'EPA et les effets sur l'hémoglobine glyquée et sur la sécrétion d'insuline étaient inchangés.

L'étude a donc révélé un effet nuisible à court terme sur la commande glycémique mais celle-ci après 6 semaines de traitement, comme nous pouvons le voir sur la figure 14, redevient comme avant.

Figure 14 :

Glycémie en fonction du temps dans les différents groupes de diabétiques hypertendus.

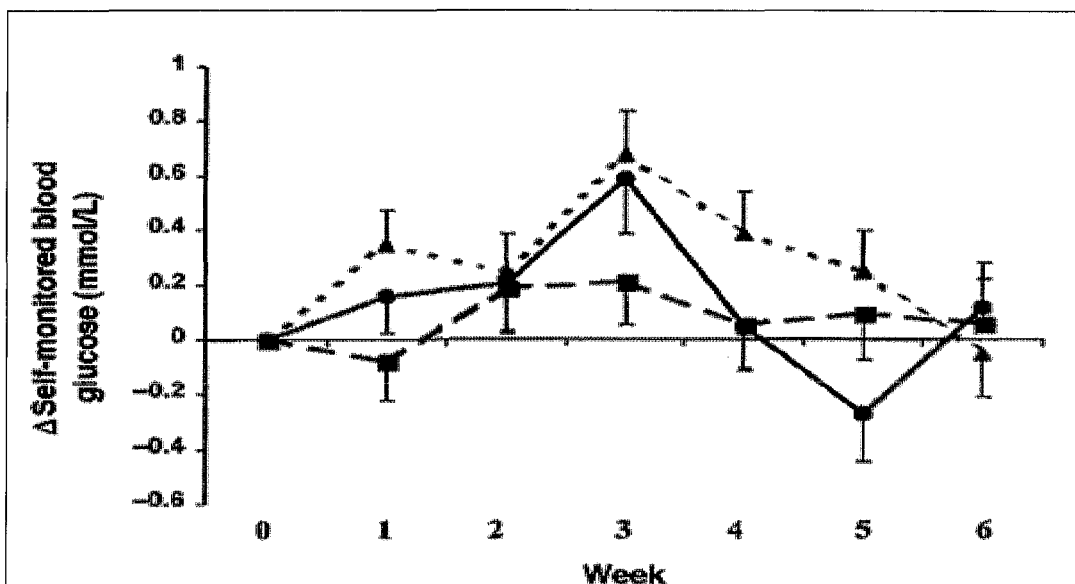


Figure 13: . Mean ($\pm$ SEM) change (Δ) in self-monitored blood glucose from baseline (week 0) throughout intervention (weeks 1–6) in the olive oil (■; $n = 15$), eicosapentaenoic acid (EPA; ▲; $n = 17$), and docosahexaenoic acid (DHA; ●; $n = 18$) groups. A general linear model using area under the curve (from week 0 to week 6) was used to assess treatment effects. After adjustment for baseline values, sex, and time of glucose measurement, $P = 0.09$ for differences between the EPA and olive oil groups and $P = 0.47$ for differences between the DHA and olive oil groups.

Une autre étude confirme les deux précédentes, 60 personnes souffrant de diabète de type 2 ont été supplémentées avec 17,5 g d'huile de lin par jour et les résultats sont que la supplémentation n'a pas modifié l'effet du régime et cela n'a pas non plus modifié la glycémie.

2-1-3/ Discussion

Les études d'observations suggèrent que la consommation d'oméga 3 limite l'insulinorésistance et améliore la glycémie.

Les études chez le rat confirment cette supposition car plusieurs études que nous venons de citer obtiennent des résultats probants sur la supplémentation en oméga 3.

En effet, cela permet une amélioration de la résistance à l'insuline en jouant sur différents phénomènes, les triglycérides hépatiques, la lipidémie et la graisse abdominale.

De plus le DHA pourrait renforcer l'action de l'insuline.

Minami *et al* [46] ont utilisé dans leur étude l'EPA et non le DHA car ils se sont appuyés sur plusieurs études qui montraient qu'il avait plus d'effets bénéfiques sur les triglycérides.

Nous avons pu voir précédemment que les résultats de leur étude montraient un effet bénéfique de la supplémentation en EPA en réduisant les triglycérides hépatique, la lipidémie et la graisse abdominale.

Les patients diabétiques de type 2 souffrant d'hypertriglycémie sont plus insulino-résistants que les patients diabétiques de type 2 ne souffrant pas d'hypertriglycémie. [75, 79]

La diminution des triglycérides pourrait donc limiter l'insulino-résistance.

De plus les résultats du test d'infusion de glucose ont montré que le glucose infusé était inversement proportionnel à la concentration en triglycérides plasmatiques et en acides gras libres. La tolérance au glucose est donc améliorée par une diminution des triglycérides plasmatiques et des acides gras libres.

Les résultats de leur étude tendent donc à penser que la supplémentation en EPA peut améliorer la sensibilité à l'insuline principalement en diminuant l'hypertriglycémie.

L'EPA agit aussi en diminuant la graisse abdominale ce qui contribue aussi à une amélioration de la sensibilité à l'insuline même s'ils n'ont pas retrouvé d'influence de l'EPA sur la perte de poids totale.

Il ne faut tout de même pas oublié le rôle intéressant de l'acide oléique qui associé à une alimentation équilibrée (régime méditerranéen) améliore les risques de maladies cardiovasculaires chez les patients obèses diabétiques de type 2 en augmentant la sécrétion d'insuline et en diminuant les triglycérides.

En revanche, les études de supplémentation chez l'homme n'ont pas confirmé ces résultats ni les observations cliniques. On n'a pas trouvé d'influence des oméga 3 sur la sécrétion d'insuline, même au contraire une étude a montré que la supplémentation aurait un effet nuisible à court terme sur la commande glycémique chez le patient diabétique hypertendu, il y aurait une augmentation de la glycémie à jeun qui redevient comme avant le traitement après 6 semaines de supplémentation.

L'étude d'observation [11] des indiens d'Asie vivant aux Etats-Unis n'a pas non plus trouvé d'influence des oméga 3 sur la résistance à l'insuline. En effet, ils souffrent plus de maladies cardiovasculaires que les indiens vivant en Inde néanmoins les études d'observation n'ont pas montré d'influence de la consommation de N-3 et de N-6 sur la sécrétion d'insuline.

Les observations faites sur les différentes populations se font sur leurs habitudes alimentaires qui certes sont riches en oméga 3 mais qui sont associées à tout un mode de vie c'est pourquoi il est difficile de définir précisément la part des oméga 3 dans la diminution de l'incidence des maladies cardiovasculaires. De plus, les effets bénéfiques retrouvés peuvent être liés à d'autres paramètres comme la perte de poids, le remplacement des acides gras saturés par des acides gras polyinsaturés...

Les acides gras oméga 3 ont certainement un effet sur le diabète et l'insulinorésistance mais pour le moment il est nécessaire de réaliser d'autres études de supplémentation chez l'homme.

Malgré ce manque de résultats dans les études de supplémentation, des mécanismes pouvant expliquer l'action des oméga 3 sur la résistance à l'insuline sont proposés. En effet, Yamamoto K et al, 2005 suggèrent que le DHA de part son action puissante sur les récepteurs PPAR gamma est un agent antidiabétique potentiel.

En effet, les récepteurs PPAR gamma sont exprimés plus spécifiquement par les tissus adipeux, leurs rôles :

- Dans les adipocytes : diminution du transport et de l'oxydation des acides gras et diminution de la lipogenèse.
- Dans le foie, diminution de la néoglucogenèse, diminution de l'oxydation des acides gras et augmentation de l'utilisation du glucose.

On comprend donc qu'une stimulation de ces récepteurs puisse améliorer le syndrome métabolique.

Cet effet a été retrouvé in vitro et in vivo chez l'animal sans aucun effet indésirable.

Chez les rongeurs les oméga 3 limitent la résistance à l'insuline induite par un régime riche en graisses saturées par plusieurs mécanismes [21] :

- ils limitent la diminution de l'activité de la phosphatidyl inositol 3 kinase et la déplétion des récepteurs GLUT4 dans le muscle (influence sur la transcription du gène).

- la prévention de la diminution des récepteurs GLUT4 dans le tissu adipeux.

De plus, les n-3 LC-PUFA inhibent à la fois l'expression et l'activité de la glucose-6-phosphatase (enzyme de la glycogénolyse).

Les n-3 PUFA diminuent les triglycérides des fibres intramusculaires et la stéatose hépatique, cet effet s'explique par la diminution de l'expression des enzymes de la lipogénèse et de la delta 9 désaturase.

D'autre part, les n-3 PUFA stimulent l'oxydation des acides gras par l'intermédiaire de l'activation des récepteurs PPAR-alpha qui sont exprimés entre autres par le foie. Ils augmentent la bêta-oxydation des acides gras, leurs ligands naturels sont les eicosanoïdes.

2-2/ Impact de la consommation des oméga 3 sur l'obésité
abdominale et le tissus adipeux.

2-2-1/ Etudes de la supplémentation chez le rat.

Tableau 13 :

Résumés des études de supplémentation en oméga 3 chez le rat sur l'obésité abdominale.

Etude	Supplémentation	Conclusion
Steerenberg <i>et al</i> , 2002 [66]	Souris nourri pendant 12 mois avec : - alimentation riche en acides gras saturés (25% de saindoux - alimentation pauvre en graisse : 5% de soja - alimentation riche en oméga 6 (25% d'huile de graine de carthame) - alimentation riche en oméga 3 (huiles de poisson 23%)	⇒ chez les souris recevant une alimentation riche en huiles de poisson, la prise de poids est réduite et la sécrétion d'insuline induite par le glucose est augmentée
Peyron-caso <i>et al</i> , 2002 [52]	Des rats insulino-résistants ont été alimentés pendant 3 ou 6 semaines par 14% de lipides sous forme d'huiles de poissons ou par d'autres huiles (groupe contrôle).	⇒ dans le groupe recevant des huiles de poisson, la concentration plasmatique en leptine est augmentée de 70% après 3 semaines et de 75% après 6 semaines par rapport au groupe contrôle. ⇒ l'alimentation par les huiles de poisson, augmente le nombre de transporteurs GLUT-4 et prévient la sécrétion induite par le sucre des triglycérides et des acides gras libres. ⇒ la concentration plasmatique en leptine est positivement corrélée au poids et à la masse grasse.

Ukropec <i>et al</i> , 2003 [69]	Deux groupes de rats nourris avec : - 28% de graisses saturées - 10% de PUFA n-3 et 18% d'acides gras saturés Pendant 3 semaines	⇒ diminution de la concentration plasmatique en leptine et de l'expression de son ARNm dans le tissu adipeux rétro-péritonéal et augmentation du nombre de récepteurs à la leptine dans le foie.
--	---	---

Comme nous l'avons vu précédemment, l'étude de Minami *et al* [46] montrait que chez les rats recevant une alimentation enrichie avec 1g par kilogramme et par jour d'EPA, la graisse abdominale était diminuée.

L'augmentation de poids induite par une alimentation riche en graisse chez des souris est limitée par l'augmentation des EPA et des DHA [66].

Ceci a conduit Ruzickova J [61] à penser que les EPA et les DHA avaient un effet anti-adipeux lors du développement de l'obésité et qu'ils pouvaient réduire l'accumulation des graisses en limitant l'hypertrophie et l'hyperplasie des cellules adipeuses.

Ukropec *et al* [69] se sont intéressés au mécanisme d'action des oméga 3 et notamment à la réduction de l'expression de la leptine. Pour ce faire ils ont utilisés deux groupes de rats, l'un recevant une alimentation riche en graisses saturées (28%) et l'autre recevant 10% de n-3 PUFA et 18% de graisses saturées. Ils ont trouvé que la concentration en leptine augmentait chez les rats recevant une alimentation riche en acides gras saturés et que la supplémentation en n-3 la réduisait. Ils ont aussi constaté que l'expression du gène de la leptine diminuait dans les tissus adipeux. Ceci s'accompagnant d'une augmentation du nombre de récepteurs à la leptine dans le foie.

Les oméga 3 auraient donc une influence sur la sécrétion de leptine mais les conséquences ne sont pas connues.

Tableau 14 :

Résumé de l' étude de supplémentation en oméga 3 chez l'homme sur l'obésité abdominale.

Etude	Objectifs	Supplémentation	Conclusion
Jellema <i>et al</i> , 2004 [38]		11 hommes obèses (BMI: 30-35) reçoivent 1.2g/j d'acides gras n-3 ou un placebo pendant 6 semaines Régime et perte de poids encore pendant 8 semaines après	⇒ les marqueurs de l'inflammation étudiés (IL6, C-RP, sTNF- R55, sTNF-R75) ont certes diminués mais à la suite de la perte de poids et non pas à la suite de la supplémentation

Chez les sujets obèses, l'augmentation des marqueurs de l'inflammation contribue à l'augmentation de l'incidence de désordres métaboliques [Browning, 2003], c'est pourquoi Jellema et Plat se sont intéressés à l'intérêt d'une supplémentation en oméga 3 chez les personnes obèses.

Mais les omégas 3 n'ont pas réellement d'effets sur l'obésité abdominale. La diminution du tour de taille est surtout liée à la perte de poids.

En revanche l'étude de Fernandez-real qui a étudié la relation entre la résistance à l'insuline, l'obésité et l'inflammation chez 123 sujets obèses (BMI à 26,9+/- 2,4) et 109 sujets maigres (BMI à 21,7+/-1,7) montre que :

- la concentration en oméga 6 et en acides gras saturés est positivement corrélée à la concentration en IL6
- la concentration en oméga 3 est inversement proportionnelle à la protéine c réactive chez les sujets en surpoids.
- les personnes les plus insulino-sensibles présentent une CRP plus basse.

Il y a donc bien un lien entre l'alimentation, l'apport en acides gras et l'inflammation chez des personnes en surpoids et celles insulino-résistantes.

Jain *et al* se sont justement intéressés à l'intérêt de la supplémentation en oméga 3 chez le diabétique de type 2 sur le stress oxydant [37].

Pour ce faire ils ont pris 66 patients diabétiques de type 2 ayant une BMI inférieur à 27 kg/m².

40 personnes ont été divisées en deux groupes, elles ont toutes suivi un régime pour diabétique et reçues soit un placebo soit 0,6 g d'oméga 3 (180 mg d'EPA et 120 mg de DHA) 2 fois par jour.

Les résultats sont :

- une augmentation significative du stress oxydant chez les personnes diabétiques par rapport aux sujets en bonne santé
- le groupe ayant reçu des oméga 3 présente une amélioration du stress oxydant supérieure.

Au cours de cette étude ils sont arrivés à la conclusion que de petites doses d'oméga 3 pouvaient améliorer le stress oxydant mais aussi le profil métabolique et la pression artérielle.

L'étude de l'impact de la composition en acides gras de l'alimentation chez des personnes non obèses et en bonne santé pendant 4 semaines ayant suivies un régime riche en graisses saturées pendant 2 semaines auparavant, a montré qu'une alimentation riche en oméga 3 augmentait la concentration plasmatique en leptine chez les hommes et que celle-ci en revanche diminuait chez les femmes [39]. Une alimentation riche en huile d'olive ou en acides gras oméga 6 n'influence pas la sécrétion de leptine.

Ceci revient une nouvelle fois à dire que les oméga 3 interviennent sur la sécrétion de leptine, mais le mécanisme et les conséquences sont encore à étudier.

2-2-3/ Discussion

Les oméga 3 pourraient jouer un rôle sur le stress oxydant et les paramètres de l'inflammation.

En effet, l'obésité abdominale est fortement corrélée à une augmentation des facteurs de l'inflammation à l'origine des maladies cardiovasculaires.

C'est pour cette raison que plusieurs études ont été réalisées afin de déterminer si les oméga 3 peuvent diminuer ces différents facteurs chez des personnes souffrant d'obésité abdominale.

Concernant l'obésité abdominale et le tissu adipeux, la supplémentation en acides gras oméga 3 pourrait agir sur la concentration de leptine pouvant expliquer un effet sur la masse grasse.

L'étude réalisée chez des personnes non obèses révèle une diminution des concentrations en leptine plasmatique chez les femmes. Cet effet n'étant pas retrouvé chez les hommes. Les auteurs n'expliquent pas cette différence.

D'après l'étude de Peyron [52], étant donné que les huiles de poissons augmentent la sécrétion de leptine, cela devrait entraîner une leptino-résistance, hors ce n'est pas le cas. En effet, la concentration élevée en leptine maintient le poids corporel et limite l'augmentation du stockage des graisses. En revanche chez le rat nourrit par une alimentation riche en graisses saturées la prise alimentaire augmente.

Cette étude montre donc une dissociation entre la concentration en leptine et le tissu adipeux.

La régulation de la leptine sur le poids et la masse grasse ne s'explique pas uniquement par la prise alimentaire, la leptine pourrait augmenter la thermogénèse.

Les résultats d'Ukoprec *et al* [69] montrent une diminution de 40 à 50% du niveau de leptine plasmatique et d'insuline chez l'animal souffrant d'hyperinsulinémie et d'hypertriglycémie induites par une alimentation riche en graisses saturées.

Ils proposent deux explications possibles, les PUFA pourraient avoir

- un effet direct sur l'expression du gène de la leptine
- un effet indirect lié à une diminution du niveau d'insuline et à une perte de poids.

L'influence des oméga 3 sur la leptine est encore à étudier ainsi que l'association entre la régulation de la leptine et de l'insuline et l'obésité et le diabète sont encore à étudier ; l'insuline pourrait jouer sur l'expression du gène de la leptine.

Les acides gras n-3 polyinsaturés réduisent la masse de tissu adipeux essentiellement au niveau de l'abdomen [31].

Les différentes études de supplémentation que nous avons vu précédemment nous ont conduit à penser que les oméga 3 jouaient un rôle sur le stockage des acides gras dans les tissus adipeux et dans le muscle, mais qu'ils ne modifiaient pas la masse corporelle. Ils n'influencent pas l'indice de masse corporelle, ni le rapport taille sur hanche.

Les oméga 3 n'agissent donc pas directement sur le poids corporel mais ils peuvent limiter le stress oxydant et les facteurs de l'inflammation augmentés en cas d'obésité et de ce fait limiter le risque de maladies cardio-vasculaires.

De tous ces éléments on en retire que dans tous les cas la supplémentation en oméga 3 peut être bénéfique en complément d'un régime si le déficit est avéré et l'augmentation des besoins justifiée.

2-3/ Impact de la consommation des oméga 3 sur les dyslipidémies.

2-3-1/ Epidémiologie et observations

La comparaison pendant 4 semaines d'un régime méditerranéen chez des sujets en bonne santé ayant de faibles risques de maladies cardiovasculaires à un régime suédois a montré une diminution de la concentration plasmatique en lipides : diminution des LDL, de l'apoB et des triglycérides [82].

Une autre étude,[73], réalisée sur une population chinoise a montré que la consommation de poisson était corrélée au niveau de DHA dans les cellules et inversement proportionnelle à la concentration plasmatique en triglycérides.

L'observation de la population Inuite du grœnland confirme ces résultats. En effet, on observe une corrélation entre l'alimentation et une augmentation des HDL et une diminution des LDL et des triglycérides [13].

McLaughlin J *et al* [45] ont conduit une étude sur un échantillon de personnes vivant en Alaska, un groupe étant natif d'Alaska et consommant beaucoup de produits de la mer et un groupe non natif ayant une alimentation moins riche en oméga 3.

Tableau 15 :

Comparaison des différents facteurs de risque d'athérosclérose et la proportion d'acides gras et de triglycérides contenue dans les tissus chez des sujets d'Alaska natifs et non natifs.

	Alaska Native			Non-Native			P-value
	n	Value	S.E.M. ^a	n	Value	S.E.M. ^a	
Atherosclerosis risk factors							
Mean age (years)	130	37.05	1.47	115	39.92	1.38	0.159
Age range		9-85			8-81		
Sex (male, female)	130	92, 38		115	88, 27		0.311
Mean total serum cholesterol (mg/dL)	101	225.85	7.45	95	213.92	8.08	0.278
Mean HDL-cholesterol (mg/dL)	91	67.90	2.77	88	53.11	2.48	<0.001
Percentage of smokers (thiocyanate ≥ 90 micromoles/L)	97	25 (24/73)	0.04	93	49 (46/47)	0.05	<0.001
Percentage with hyperglycemia (glycated HgB ≥ 8%)	124	10 (13/111)	0.03	112	12 (13/99)	0.03	0.784
Percentage with hypertension (estimated MBP ≥ 110)	123	11 (14/109)	0.03	112	9 (10/102)	0.03	0.537
Mean body mass index	128	24.27	0.49	113	24.35	0.42	0.909
Raised lesions (percentage of total surface)							
Thoracic aorta	130	9.00	1.73	115	12.39	1.90	0.189
Abdominal aorta	130	16.39	2.41	115	32.71	3.32	<0.001
Left anterior descending coronary artery	126	16.00	2.31	113	31.49	3.00	<0.001
Right coronary artery	126	13.65	2.24	114	28.31	3.07	<0.001
Saturated fatty acids (SFA) (mass%)							
14:0	129	2.76	0.06	115	3.11	0.08	<0.001
16:0	129	23.01	0.36	115	23.89	0.33	0.077
18:0	129	6.51	0.13	115	6.90	0.15	0.046
Total	129	32.60	0.44	115	34.32	0.47	0.008
Monounsaturated fatty acids (MUFA) (mass%)							
14:1	129	0.27	0.01	115	0.28	0.01	0.449
16:1	129	5.23	0.14	115	4.26	0.13	<0.001
18:1	129	43.01	0.32	115	42.77	0.31	0.594
20:1	129	0.93	0.04	115	0.68	0.02	<0.001
Total	129	49.44	0.39	115	47.99	0.37	0.008
Polyunsaturated fatty acids (PUFA) (mass%)							
ω-6							
18:2 Linoleic acid	129	12.56	0.27	115	13.27	0.26	0.065
20:2	129	1.48	0.06	115	1.36	0.05	0.116
20:3	129	0.24	0.01	115	0.24	0.01	0.729
20:4 Arachadonic acid (AA)	129	0.17	0.01	115	0.20	0.01	0.004
Total long-chain ω-6 ^b	129	1.89	0.06	115	1.81	0.06	0.336
Total ω-6	129	14.45	0.26	115	15.07	0.26	0.093
ω-3							
18:3 Linolenic acid	129	0.55	0.02	115	0.55	0.02	0.837
20:5 Eicosapentanoic acid (EPA)	129	0.12	0.01	115	0.08	0.01	<0.001
22:5	129	0.32	0.02	115	0.22	0.02	<0.001
22:6 Docosahexaenoic acid (DHA)	129	0.27	0.02	115	0.12	0.01	<0.001
Total long-chain ω-3 ^b	129	0.71	0.05	115	0.42	0.02	<0.001
Total ω-3	129	1.26	0.05	115	0.97	0.03	<0.001
Fatty acid ratios							
PUFA/SFA (P/S)	129	0.50	0.01	115	0.48	0.01	0.397
MUFA/SFA	129	1.56	0.03	115	1.44	0.03	0.002
18:2/18:3	129	25.18	0.73	115	27.34	1.87	0.265
Total ω-6/ω-3	129	13.21	0.41	115	16.51	0.47	<0.001
Total long-chain ω-6/Total long-chain ω-3 ^b	129	3.92	0.24	115	5.20	0.23	<0.001
AA/EPA	129	1.90	0.14	115	2.92	0.17	<0.001
AA/(EPA + DHA)	129	0.61	0.04	115	1.11	0.06	<0.001
^a S.E.M., standard error of the mean.							
^b Long-chain, 20 carbons or longer.							

^a S.E.M., standard error of the mean.

^b Long-chain, 20 carbons or longer.

Les résultats ont montré que les personnes natives avaient une proportion d'oméga 3 supérieure à celle des omégas 6 dans leurs tissus adipeux par rapport aux sujets non natifs. Nous pouvons également constater une proportion moindre d'acides gras saturés, et plus importante d'acides gras mono-insaturés.

De plus nous pouvons voir que ce même groupe présente un taux de cholestérol HDL supérieur et que dans cette population les personnes souffrent moins d'hyperglycémie.

Ueshima H *et al* [68] ont montré que les japonais vivant au japon ont un rapport acides gras polyinsaturés sur acides gras saturés supérieur aux japonais vivant à Hawaï, ceci s'accompagnant d'une lipidémie et de facteurs de risques de maladies cardiovasculaires inférieur. On observe cette différence surtout chez les hommes, moins chez les femmes.

En revanche, les hommes vivant au japon ont un taux de HDL inférieur aux hommes vivant à Hawaï [49].

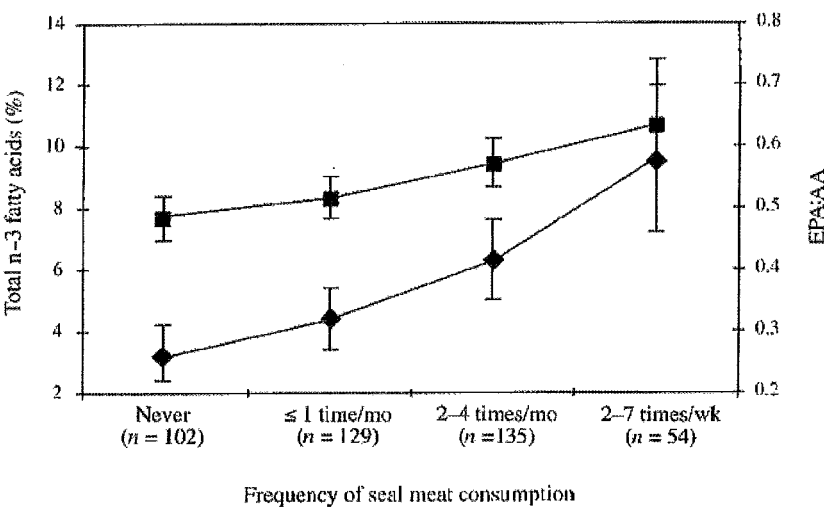
Ces observations montrent que la consommation d'oméga 3 a une réelle influence sur la lipidémie.

Une enquête a été réalisée sur 426 Inuits âgés de 18 à 74 ans en 1992 afin de déterminer la relation entre la concentration plasmatique en EPA et en DHA et les risques de maladies cardiovasculaires. [22]

Les résultats de cette étude sont les suivants :

Figure 15 : Dewailly

Relation entre la fréquence de la consommation de produits d'origine marine et la concentration relative en oméga 3(■) et le ratio d'EPA sur acide arachidonique des phospholipides plasmatiques(♦).



La concentration plasmatique des phospholipides en oméga 3 est proportionnelle à la consommation de poissons.

Figure 16 :

Concentration en HDL en fonction de la proportion d'EPA et de DHA contenue dans les phospholipides plasmatiques.

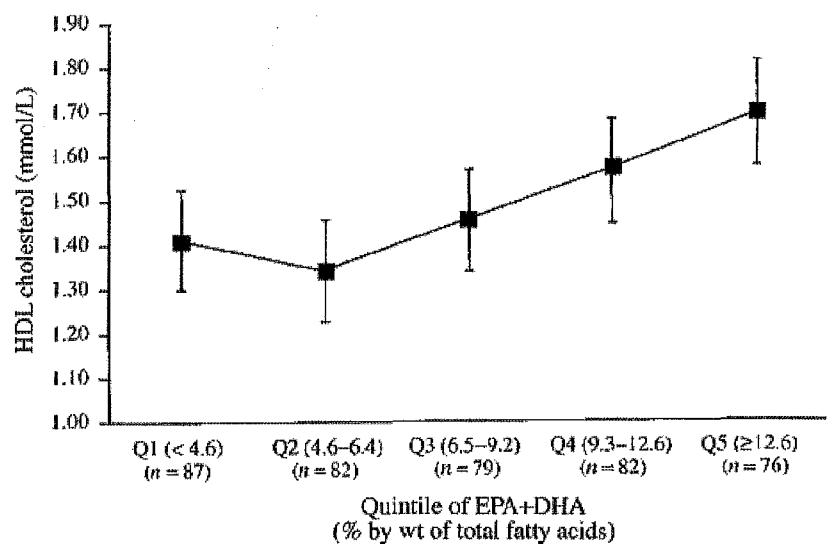
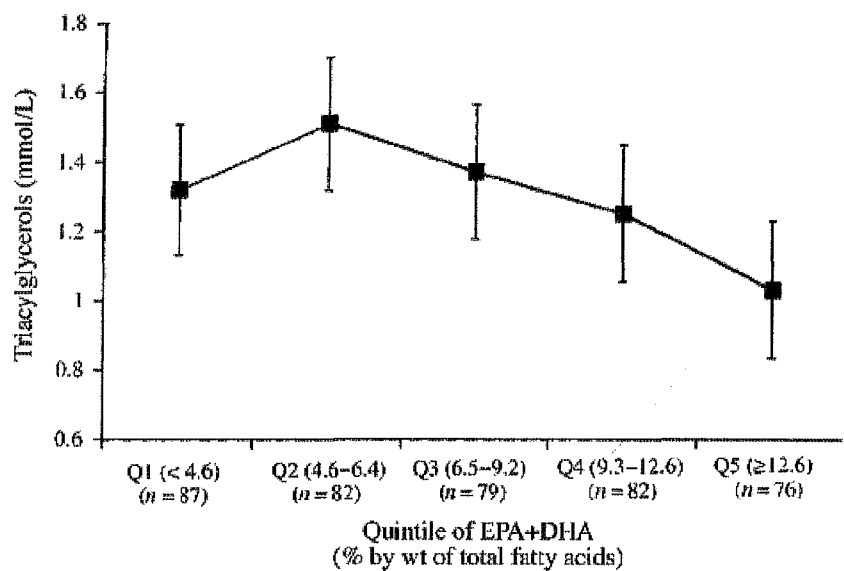


Figure 17 :

Concentration en triglycérides en fonction de la proportion d'EPA et de DHA contenue dans les phospholipides plasmatiques.



Les résultats ont montré que les acides gras n-3 étaient positivement associés au cholestérol HDL et inversement proportionnels aux triglycérides plasmatiques.

En revanche, ils ont trouvé une augmentation du cholestérol total, du cholestérol LDL et de la glycémie. Aucune association significative entre les oméga 3, la pression artérielle et l'insuline n'a été trouvée

La corrélation entre l'augmentation de la consommation de poisson et l'effet bénéfique sur les cholestérol HDL et les triglycérides a été observée chez trois groupes ethniques du Québec [22] .

2-3-2/ Etudes de la supplémentation en oméga 3 chez le rat.

Nous avons déjà vu précédemment plusieurs études montrant l'efficacité des omégas 3 sur les triglycérides, mais nous allons voir l'efficacité de ces derniers sur les dyslipidémies en général et notamment sur le cholestérol en se basant sur des études de suppléments.

Tableau 16 :

Résumé des études de supplémentation en oméga 3 chez le rat sur les dyslipidémies.

Kumar <i>et al</i> , 2005 [41]	4 groupes de rats mâles ont reçu une alimentation riche en cholestérol pendant 30 jours. Puis pendant 15 jours : - un groupe a reçu EPA à la dose de 35 mg/kg de poids corporel/j - un groupe dl-alpha-lipoic acid (LA) 20 mg/kg/j - un groupe un dérivé EPA-LA 50 mg/kg/j	⇒ l'alimentation riche en cholestérol entraîne une augmentation de la peroxydation lipidique, de la cholestérolémie des TG, VLDL et LDL et une diminution des HDL ⇒ ces paramètres sont partiellement restaurés dans les groupes supplémentés par EPA ou LA et pratiquement totalement restaurés dans le groupe supplémenté par EPA-LA.
---	---	--

Le profil lipidique et la peroxydation lipidique sont induits par une alimentation riche en cholestérol, l'apport d'EPA seul peut améliorer le profil lipidique mais l'association avec d'acide lipoïque (acide soufré ayant des propriétés anti-oxydantes) on obtient de meilleurs résultats.

Ceci montre qu'il y a une réelle influence des oméga 3 sur les triglycérides et le cholestérol, beaucoup d'études ont été menées chez l'homme, nous nous intéresserons donc principalement à ces dernières.

2-3-3/ Etudes de la supplémentation en oméga 3 chez l'homme

Tableau 17 :

Résumé des études de supplémentation en oméga 3 chez l'homme sur les dyslipidémies.

Etude	Supplémentation	résultats
Yam <i>et al</i> , 2001 [77]	Etude en double aveugle, 52 patients âgés en moyenne de 69 ans : -1 groupe a reçu une supplémentation en n-3 (185mg d'EPA et 465mg de DHA) par jour - 1 groupe placebo Consigne : réduire la consommation d'oméga 6 Pendant 12 semaines	Dans le groupe supplémenté : ⇒ diminution significative du cholestérol total, des LDL, des TG et de l'insuline chez les sujets hyperinsulinémiques. ⇒ pas de changement significatif sur le cholestérol HDL ni sur le glucose. Dans le groupe placebo (huile d'olive) : ⇒ diminution du LDL-cholestérol, mais pas de changement sur les autres paramètres.
Putadechakum <i>et al</i> , 2005 [54]	9 patients présentant une hypertryglycéridémie, 4 hommes et 5 femmes. Pendant 4 semaines ils ont reçu uniquement des conseils sur leur alimentation puis pendant 48 semaines ont reçu en plus 6g par jour d'huile de poisson : - 1080mg d'EPA - 720mg de DHA	Semaine 0, 12, 24, 36 et 48 ⇒ les ont diminués 356,7 ; 230,1 ; 209,7 ; 192,9 ; 227,4mg/dl ⇒ les VLDL significativement diminués ⇒ LDL augmentés significativement ⇒ les concentrations plasmatiques et érythrocytaires en DHA et EPA sont augmentées significativement par rapport à la semaine 0

Maki <i>et al</i> , 2005 [43]	57 sujets âgés de 21 à 80 ans avec des concentrations en HDL normales (à jeun inférieures à 44mg/dl pour les hommes et inférieures à 54mg/dl pour les femmes mais supérieures à 35.) - 1 groupe recevant 1,52g/j de DHA - 1 groupe recevant de l'huile d'olive (contrôle) Pendant 6 semaines	⇒ diminution des triglycérides dans le groupe supplémenté par du DHA ⇒ augmentation des LDL ⇒ diminution du rapport TG/HDL ⇒ réduction significative de la fraction de LDL cholestérol portée par des particules petites et denses Chez des sujets ayant des taux de HDL inf à la normale
Theobald <i>et al</i> , 2004 [67]	Des hommes et des femmes âgées de 40 à 65 ans reçoivent 0,7g/j de DHA pendant 3 mois.	⇒ La supplémentation en DHA augmente la concentration plasmatique en DHA. ⇒ augmentation des LDL, de l'apoB dans le groupe supplémenté. Suggère que le DHA régule l'expression des récepteurs au LDL
Hamazaki K <i>et al</i> , 2003 [35]	41 personnes TG=100 à 130 mg/dl, 2 groupes : - 600 mg d'EPA et 260 mg de DHA - placebo 12 semaines	⇒ diminution des TG supérieure dans le groupe supplémenté ainsi que des RLP (remnant-like-particule) cholestérol. Pas de différence sur les autres lipides.
Rivellese <i>et al</i> , 2003 [58]	162 personnes, divisées en 2 groupes, l'un recevant une alimentation riche en acides gras saturés et l'autre en acides gras monoinsaturés. Dans chaque groupe une partie reçoit une supplémentation en huile de poisson (3,6g) et l'autre un placebo.	⇒ la différence d'alimentation est significative la diminution de la conso d'acides gras saturés au profit des insaturés diminue les TG et le cholestérol. ⇒ VLDL et TG sont significativement diminués et les LDL significativement augmentés par la supplémentation en huiles de poisson.

Woodman <i>et al</i> , 2002 [76]	Etude en double aveugle 59 personnes diabétiques hypertendues consomment en plus de leur alimentation 4g d'EPA, de DHA ou d'huile d'olive pendant 6 semaines 39 hommes et 12 femmes ménopausées ont fini l'étude	⇒ augmentation de la glycémie à jeun dans les groupes DHA et EPA par rapport au groupe supplémenté en huile d'olive ⇒ pas d'effet sur la sécrétion d'insuline, sur la pression artérielle ni sur l'hémoglobine glyquée ⇒ diminution des TG plasmatiques dans les groupes EPA et DHA ⇒ pas de différence sur le LDL ni sur le HDL cholestérol - HDL 2 augmente dans les 2 groupes - HDL 3 diminue avec EPA
Chan <i>et al</i> , 2003 [15]	24 personnes obèses et souffrant de dyslipidémie ont reçu 4g/j d'huile de poisson: 45% d'EPA et 39% de DHA ou un placebo pendant 6 semaines	⇒ les huiles de poisson diminuent la concentration en triglycérides principalement en diminuant la production de VLDL et d'apoB mais sans altération du catabolisme des apoB contenus dans les chylomicrons et les lipoprotéines

Les différentes études de supplémentation tendent toutes à dire que la supplémentation en oméga 3 améliore le profil lipidique avec une diminution des VLDL et des triglycérides lors d'un apport d'EPA et de DHA à des doses plus ou moins importantes allant de 260 mg à 1,52 g de DHA et de 185 mg à 1080 mg d'EPA., sachant que les apports nutritionnels conseillés sont autour de 2 grammes par jour en moyenne.

Dans toutes ces études, l'efficacité a été retrouvée lors de l'association du DHA et de l'EPA mais aussi lors d'une étude avec le DHA seul.

En revanche des études ont montré une augmentation du cholestérol LDL et même certaines une diminution du cholestérol HDL, mais, néanmoins, une étude a trouvé que le nombre de particules petites et denses serait diminué.

2-3-3/ Discussion

Toutes ces études montrent une diminution significative des triglycérides plasmatiques par la supplémentation en oméga 3.

Les résultats obtenus par Ukropec J *et al* [69], ont montré que les n-3 PUFA diminuait la triglycéridémie par plusieurs mécanismes soit :

- Par une augmentation de l'oxydation hépatique du palmityl-CoA mais aussi du palmitoyl-L-carnitine, ceci s'accompagnant d'une augmentation de l'activité de la carnitinepalmityltransférase 2 (enzyme permettant le transfert du palmitoyl coA à l'intérieur de la mitochondrie, pour y subir la beta oxydation) et d'une augmentation de son ARNm.
- Par une augmentation de l'activité dans les peroxysomes hépatiques de l'acyl-CoA oxydase et de son ARNm.

En revanche, ils n'ont pas trouvé d'augmentation d'activité de la carnitinepalmityltransférase 1 malgré une augmentation de son ARNm après la prise d'oméga 3.

L'oxydation des acides gras dans le muscle squelettique est moins affectée par la prise d'oméga 3 et des effets similaires ont été retrouvés uniquement dans les peroxysomes.

Ces résultats indiquent que l'effet hypotriglycéridémiant des omégas 3 est associé à la stimulation de l'oxydation hépatique et un peu au niveau du muscle squelettique des acides gras.

Cela contribuera à améliorer la dyslipidémie, l'accumulation des lipides dans les tissus et donc l'action de l'insuline.

Par ailleurs, Rodriguez-Cruz *et al*, [59], ont rapporté que l'augmentation de la consommation des acides gras entraîne une augmentation de l'oxydation des acides gras en activant les récepteurs PPAR alpha et PPAR gamma comme nous l'avons vu précédemment.

Chez les sujets en bonne santé, la supplémentation en oméga 3 augmente la clairance plasmatique des chylomicrons en augmentant l'activité de la lipoprotéine lipase [51].

Les oméga 3 ont donc une efficacité sur les lipides plasmatiques mais n'ont pas d'effets bénéfiques sur le cholestérol.

2-4/ Impact de la consommation des oméga 3 sur l'hypertension artérielle.

2-4-1/ Epidémiologie et observations

Une concentration insuffisante de DHA en période périnatale serait associée à une altération du contrôle de la pression artérielle à l'âge adulte. [7]

De 1991 à 1993, 9758 hommes âgés de 50 à 59 ans en bonne santé ont été recrutés en France et en Irlande [19]. Ils ont été divisés en quatre catégories, en fonction de leur consommation de poisson :

- moins d'une fois par semaine
- une fois par semaine
- deux fois par semaine
- plus de deux fois par semaine

L'EPA, le DHA, et les acides gras n-3 contenus dans les phospholipides des érythrocytes sont augmentés en fonction de la consommation de poisson.

Les résultats ont montré aussi une diminution des triglycérides, de la pression systolique et diastolique et une augmentation du cholestérol HDL dans les groupes consommant du poisson par rapport à ce qui n'en mangent pas.

Ils ont aussi trouvés une diminution du rythme cardiaque chez les consommateurs de poisson.

De même, dans la population indienne on a constaté que les personnes hypertendues consommaient plus d'oméga 6 et moins d'oméga 3 que les personnes normotendues [17].

2-4-2/ Etudes de la supplémentation chez le rat.

Tableau 18 :

Résumés des études de supplémentation en oméga 3 chez le rat sur l'hypertension artérielle.

Etude	Supplémentation	Conclusion
Engler <i>et al</i> , 2003 [28]	- rats hypertendus nourris pendant 7 semaines avec une alimentation purifiée associée soit à de l'huile de blé et de soja soit de l'huile enrichit en DHA pendant 6 semaines	⇒ la pression artérielle est significativement diminuée dans le groupe supplémenté par du DHA ⇒ l'épaisseur de la paroi vasculaire des coronaires, des artères thoraciques et abdominales est diminuée dans le groupe supplémenté par du DHA ⇒ la contraction induite par les agonistes et la dépolarisation liée au potassium n'est pas modifiée
Rousseau <i>et al</i> ,2003 [60]	- des rats souffrant d'hyperinsulinémie induite par une alimentation en fructose ont été alimenté par un régime contenant soit du DHA soit de l'EPA soit aucun des 2 (contrôle).	⇒ diminution de l'augmentation de la pression artérielle dans les groupes supplémentés avec du DHA et de L'EPA par rapport au contrôle. ⇒ les n-3 PUFA n'affectent pas la pression artérielle chez les rats ne souffrant pas d'hyperinsulinémie. ⇒ la fréquence cardiaque est inférieure dans le groupe recevant du DHA par rapport aux deux autres groupes.

Chez le rat hypertendu ou en hyperinsulinémie, on observe un réel intérêt des omégas 3 dans l'hypertension, en effet on peut observer une diminution de la pression systolique et de l'épaisseur des parois des artères sans modification de la réponse vasculaire. Ceci contribue à la diminution de la rigidité des artères et de la pression différentielle.

Des rats ont reçu de l'angiotensine 2 avec ou sans DHA pendant 7 jours. Les résultats de cette étude ont montré que l'élévation de la pression systolique augmente avec l'angiotensine II et est réduite par le DHA [24].

2-4-3/ Etudes de la supplémentation en oméga 3 chez l'homme

Tableau 19 :

Résumés des études de supplémentation en oméga 3 chez l'homme sur l'hypertension artérielle.

Etude	Supplémentation	Conclusion
Rasmussen <i>et al</i> , 2006 [56]	162 sujets en bonne santé pendant 3 mois ont été divisés en 2 groupes et ont reçu: - soit une alimentation riche en acides gras monoinsaturés - soit une alimentation riche en acides gras saturés. Chaque groupe a reçu en plus une supplémentation avec des huiles de poisson (3,6 g de n-3) ou un placebo.	⇒ la pression diastolique et systolique sont diminuées avec le régime en acides gras monoinsaturés, mais pas avec le régime en acides gras saturés ⇒ cet effet positif de la qualité des graisses sur la pression artérielle peut être annulé par une consommation trop importante. ⇒ la supplémentation en oméga 3 n'a pas d'influence sur la pression artérielle.

Chez les personnes en bonne santé, on n'observe pas d'effet de la supplémentation en oméga 3 sur la pression artérielle.

La diminution de la pression artérielle serait plutôt liée au type de graisses consommées : diminution de la consommation d'acides gras saturés au profit des acides gras monoinsaturés et polyinsaturés.

2-4-4/ Discussion

L'angiotensine II augmente la pression artérielle en provoquant une vasoconstriction par l'intermédiaire de l'activation des cellules musculaires lisses provoquée par l'entrée de calcium dans la cellule et l'augmentation de l'activité de la protéine kinase C. Nyby et Hori [48] ont montré que l'incorporation d'EPA dans la cellule inhibait la mobilisation du calcium intracellulaire et l'activité de la protéine kinase C.

Ceci pouvant expliquer comment l'EPA peut diminuer la vasoconstriction.

Le DHA est un activateur des récepteurs PPAR alpha qui atténue le développement de l'hypertension et diminue le dysfonctionnement endothélial induit par l'angiotensine II. Ces effets sont associés à la diminution du stress oxydant et de l'inflammation dans les parois vasculaires.

Les études sur les rats et plusieurs études d'observation chez le sujet diabétique de type 2, hypertendus, montrent que les oméga 3 diminuent la pression artérielle systolique et limitent le dysfonctionnement endothélial lié à l'hypertension.

En revanche, la supplémentation chez le sujet en bonne santé n'a pas d'intérêt particulier en ce qui concerne l'hypertension, mais une consommation équilibrée des différents types de graisses dont les oméga 3 peut avoir un intérêt pour diminuer la pression artérielle.

3/ LES OMEGA 3 ET LE SYNDROME METABOLIQUE A L'OFFICINE, ROLE DU PHARMACIEN.

3-1/ Intérêt d'une supplémentation en oméga 3.

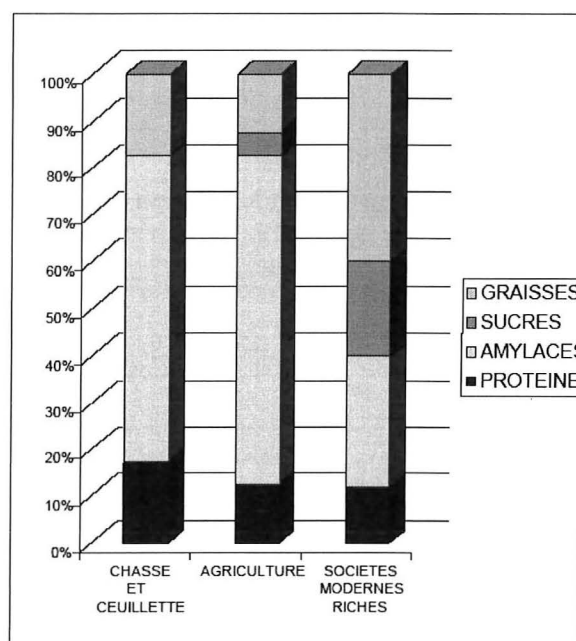
Comme nous avons pu le constater tout au long de cette thèse, la diététique et la nutrition ont une part importante dans la prise en charge des personnes présentant un syndrome métabolique.

En effet, l'augmentation de l'incidence du syndrome métabolique d'abord aux Etats-Unis puis maintenant en Europe est liée à notre alimentation qui est de plus en plus riche en graisses et en sucres simples et de plus en plus pauvre en sucres complexes.

Ceci est aussi lié à notre mode de vie, moins de pratique physique, plus de sédentarité et le stress de la vie quotidienne.

Figure 18 :

Evolution de la consommation alimentaire



A l'époque de la chasse et de la cueillette, l'alimentation était composée essentiellement de sucres complexes, la consommation de lipides était de 20% et celle de protéines de 15%.

Puis petit à petit les sucres simples sont apparus dans l'alimentation au dépend des sucres complexes. Nous pouvons observer une réduction de la consommation de sucres complexes et une augmentation des sucres simples et des lipides (graisses animales) au fil du temps.

De nos jours la part des sucres complexes est diminuée de moitié par rapport au temps de la chasse et de la cueillette, les graisses constituent une part aussi importante que les sucres complexes et les sucres rapides représentent 20% de notre alimentation.

Les sucres ont la réputation de faire grossir, de ce fait ils sont supprimés de notre alimentation, hors c'est un tort car les glucides d'absorption lente sont essentiels et doivent constituer 50% de notre alimentation.

Néanmoins comme nous venons de le voir il existe deux types de glucides :

- les sucres simples : ils ont un goût sucré, on les retrouve dans les jus de fruits, le sucre de table, les sodas, le miel, la confiture, le chocolat, les pâtisseries et les fruits.
- Les sucres complexes : ils n'ont pas de goût sucré, se sont de grosses molécules dont le chef de file est l'amidon. On les retrouve dans le pain, les pâtes, le riz, les légumes secs et les pommes de terre.

A chaque aliment est attribué un index glycémique qui correspond au pouvoir sucrant c'est-à-dire sa capacité à élever la glycémie dans le sang par rapport au glucose.

L'index glycémique varie en fonction de sa préparation par exemple un jus de fruit a un index glycémique supérieur au même fruit consommé entier.

Tableau 19 :

Exemples d'index glycémiques

Index glycémique élevé 70-100	Index glycémique moyen 50-70	Index glycémique bas < 50
Glucose	Flocons d'avoine	Pâtes
Sodas	Sucre de table	Pommes
Cornflakes	Riz	Orange
Pain blanc, biscottes	Betterave	Haricots blancs
Pomme de terre	Semoule	Lentilles
Banane mure		Lait
Raisin		Yaourt
Miel		Glaces
Confiture		Chocolat
		Fructose

Tout ceci nous montre bien que notre alimentation a changé, elle est devenue trop riche et cela à des conséquences néfastes sur notre santé.

Dans ce cadre, il n'est donc pas surprenant de constater que notre apport en oméga 3 est insuffisant et que celui en oméga 6 est en excès.

En effet en France nous consommons 11 fois plus d'oméga 6 que d'oméga 3 alors que le rapport conseillé est de 5.

L'objectif de cette thèse était de déterminer l'intérêt d'une supplémentation en oméga 3 dans le syndrome métabolique ceci, pouvant par la suite, nous permettre de mieux conseiller les patients à risque à l'officine.

Les différentes études de supplémentation chez le rat ont pu montrer une réelle incidence des oméga 3 sur la résistance à l'insuline ; de même il n'y a plus de doutes sur leur effet hypotriglycéridémiant.

Des effets bénéfiques ont aussi été rapportés sur l'hypertension artérielle.

Des études sont encore en cours sur l'influence des oméga 3 sur la leptine.

L'action des oméga 3 s'explique surtout par l'activation des récepteurs PPAR .

Tout ceci conduit à penser que la supplémentation en oméga 3 peut avoir un réel effet bénéfique sur le syndrome métabolique étant donné qu'ils diminuent l'hypertriglycéridémie, la résistance à l'insuline et l'hypertension artérielle.

Néanmoins il ne faut tout de même pas oublier que cela doit s'accompagner de mesures diététiques, de pratique d'activité physique, d'une consommation en alcool limitée et le tabac à proscrire.

3-2/ Conseiller les oméga 3

3-2-1/ Les omégas 3 disponibles à l'officine

Dans nos officines nous pouvons voir apparaître de plus en plus de compléments alimentaires ; en 2002 cela représentait 280 millions d'euros et une augmentation de 10% par rapport à l'année précédente. Dans les parapharmacies on a observé une hausse de 25% par rapport à l'année précédente.

Suite à ce phénomène croissant, le pharmacien a un rôle de conseil important à jouer.

Face à l'engouement pour les omégas 3, les laboratoires proposent beaucoup de spécialités, le tableau ci-dessous fait un point sur ce qui existe (non exhaustif), ceci pourra nous aider à faire le bon choix pour notre conseil.

Tableau 20 :

Récapitulatif des principaux oméga 3 présents à l'officine, (liste non exhaustive). [81]

NOM	LABORATOIRE	QUANTITE D'OMEGA 3 en fonction de la posologie conseillée	RAPPORT EPA/DHA	POSOLOGIE
Oméga 3 mag [®]	Forté pharma	1.5g	2	3 à 4 capsules/j
Oméga premium [®]	Super Diet	1.4g	2.5	4 caps/j
Oméga 3 [®]	Provitabel	1g	1.4g	2 caps/j
Méga 65 [®]	Arkopharma	2.1g	1.5g	4 caps/j
Om3 [®]	Isodis	1.35g	7	3 caps/j
CardiOm3 [®]	Isodis	1.35g	0.33	3 caps/j
Mix-Alpha 3 [®]	Synergia	1.9g	0.4	4 caps/j
Oméga 3 [®] « 700 »	Solgar	2.1g	1.5	3 caps/j
Oméga 3 anti-stress [®]	Oenobiol	1g	0.07	4 caps/j
Capital coeur [®]	Biotechnie	1.5g	1.4	3 caps/j
Oméga- source [®]	natésis	0.9g	1.5	3 caps/j
Oméga 3 psychoforce [®]	Melvita	1.5g	7	3 caps/j
Oméga 3/DHA [®]	Valorimer	2g	0.2	4 caps/j
Omacor[®]	Pierre Fabre	1g	1.2	1 à 2 caps/j fonction de l'indication
Maxepa [®]	Pierre Fabre	1.8g	1.5	6 caps/j
Triglistab [®]	Arkopharma	2.1g	1.35	3 caps/j

L'Omacor[®] est la seule spécialité remboursable à 65% par la sécurité sociale mais seulement lorsqu'il est prescrit en post-infarctus du myocarde, la posologie est alors d'une capsule par jour.

Il est aussi indiqué dans les hypertriglycériidémies à la dose de 2 capsules par jour (non remboursable dans cette indication)

Les apports nutritionnels conseillés pour la population française sont de l'ordre de 2g par jour d'oméga 3, hors nous sommes très loin de cette consommation, car notre consommation moyenne (tableau 2) est 2 fois plus faible que les apports nutritionnels conseillés.

Du fait du déficit lié au manque de consommation d'oméga 3, à la surconsommation d'oméga 6 et aux résultats positifs des études de supplémentation que nous avons vu précédemment le pharmacien a un rôle de conseil à l'officine, c'est pourquoi il est important de connaître leurs intérêt, les doses auxquelles les utiliser et la composition des différents produits disponibles.

En effet, il pourra conseiller en plus d'une alimentation équilibrée dont nous verrons le détail, une supplémentation en oméga 3 chez les personnes présentant un syndrome métabolique associé à une hypertriglycériidémie. La dose conseillée peut-être de 2 grammes par jour en s'assurant d'un rapport correct d'EPA et de DHA de l'ordre de 1, voir un peu supérieur, car l'EPA semble être majoritairement responsable des effets sur les triglycérides plasmatiques.

Néanmoins, il y a certaines précautions à prendre, notamment chez les personnes traitées par fluidifiants et anticoagulants oraux du fait de l'effet antiagrégants plaquettaires possible des oméga 3.

On conseillera de prendre les capsules de préférence au cours du repas afin d'éviter des troubles gastro-intestinaux possibles.

Pour bien choisir les oméga 3, on privilégiera les oméga 3 à base d'huile de poissons sauvages et les capsules les plus concentrées afin d'éviter la consommation de calories inutiles.

D'autres effets bénéfiques ont été attribués aux oméga 3 c'est pourquoi il peut-être intéressant d'étendre leur conseil à d'autres patients souffrant d'autres pathologies et en préventif chez les personnes ne consommant pas du tout de poissons.

Néanmoins comme pour tout il ne faut pas tomber dans l'excès et rester prudent en respectant les doses conseillées.

3-2-2/ Conseils associés, l'alimentation.

Comment consommer des oméga 3 ?

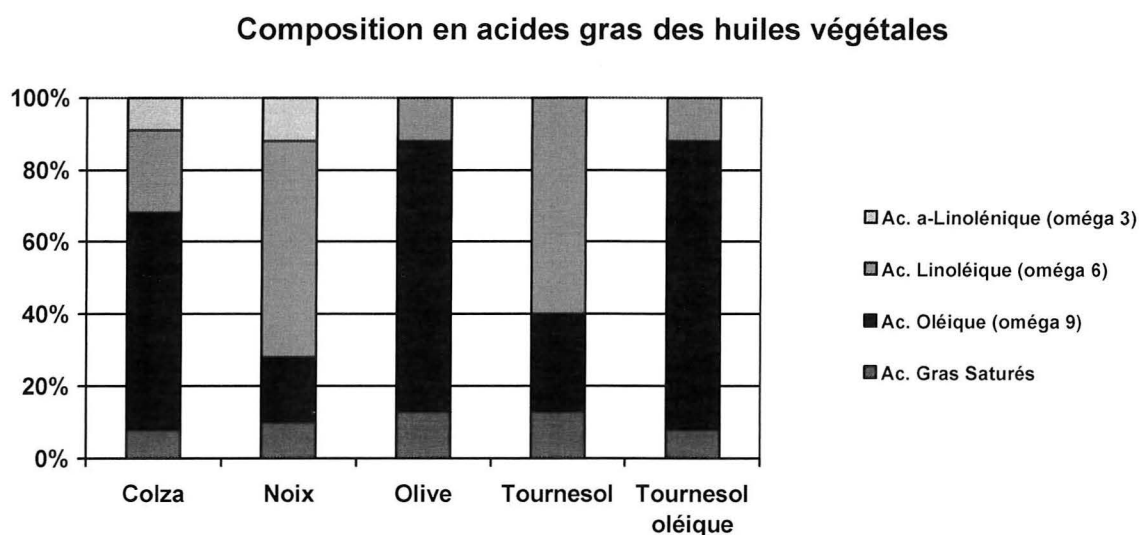
Une liste d'aliments riches en oméga 3 est représentée dans le tableau ci-dessous, leur consommation peut nous permettre de limiter notre déficit:

Tableau 20 :

Teneur en oméga-3 de certains aliments					
Alliments	Quantité	Oméga-3 (g)	ALN(g) acide alpha-linolénique	AEP(g) acide eicosapentanoïque	ADH(g) acide docosahexanoïque
D'origine marine					
Maquereau	100g	1,43	0,11	0,5	0,7
Hareng	100g	2,22	0,13	0,91	1,11
Thon en conserve dans l'eau	100g	0,94	0,07	0,23	0,62
Sardines en conserve	100g	1,4	0,47	0,45	0,48
Truite arc-en ciel	100g	1,24	0,08	0,33	0,82
Saumon(atlantique)	100g	2,14	0,11	1,01	0,73
Flétan	100g	0,66	0,08	0,09	0,37
Crevettes	100g	0,32	0,01	0,17	0,14
Moules	100g	0,87	0,04	0,28	0,51
Anchois	100g				
Huile de foie de morue(15ml)	1c.à table(15ml)	2,73	0,13	0,95	1,52
Autres sources					
Huile de lin	1c.à soupe(15ml)	7,36	7,36	-	-
Graines de lin moulues	2c à thé(10ml)	1,45	1,45	-	-
Graines de citrouille ²	2c.à soupe(30ml)	1,95*	1,95	-	-
Huile de canola	1c.à soupe(15ml)	1,29	1,29	-	-
Noix de grenoble	2c.à soupe(30ml)	1,15	1,15	-	-
Huile de soya	1c.à soupe(15ml)	0,94	0,94	-	-
Œufs enrichis en oméga-3	2	0,80	0,63	0,02	0,16
Tofu	100g	0,58	0,58	-	-
Boisson de soya	1 tasse(250ml)	0,25	0,25	-	-

2 Pour les graines de citrouilles, certaines analyses démontrent un faible apport en oméga-3(0,05g/30g).

Toutes les huiles n'ont pas les mêmes teneurs en acides gras, c'est pourquoi il est intéressant de connaître leur composition :



Pour les assaisonnements on utilisera l'huile d'olive qui a des propriétés protectrices vis-à-vis des maladies cardiovasculaires en alternance avec l'huile de colza (huile riche en oméga 3 avec un plus faible apport d'oméga 6). L'huile de noix peut aussi être utilisée (plus riche en oméga 3 mais aussi en oméga 6 que l'huile de Colza).

Il faudra éviter de consommer des corps gras cuits.

Conseils nutritionnels associés :

La prise en charge du syndrome métabolique passe par des mesures diététiques indispensables, associées à la pratique d'exercice physique régulière.

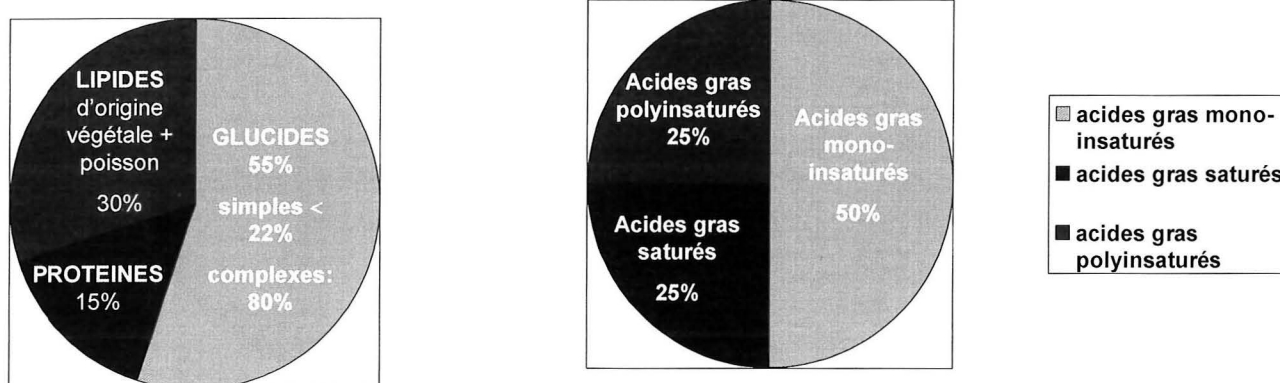
On conseillera une modification du régime alimentaire basée sur les recommandations de l'AFSSAPS qui sont :

- une limitation de l'apport des acides gras saturés (graisses d'origine animale), au profit des acides gras mon ou poly-insaturés ;

- une augmentation de la consommation en acides gras poly-insaturés, oméga 3 (poissons)
- une augmentation de la consommation de fibres et de micronutriments naturellement présents dans les fruits, les légumes et les produits céréaliers.
- une limitation du cholestérol alimentaire.

Figure 20 :

Apports nutritionnels conseillés FAO/OMS



Les recommandations pour une alimentation équilibrée afin de couvrir nos besoins nutritionnels sont les suivantes :

- pour les glucides : 55% des apports énergétiques totaux apportés surtout en sucres complexes
- pour les lipides : 30% des apports énergétiques totaux composés de 25% d'acides gras saturés, 25% d'acides gras insaturés et 50% d'acides gras polyinsaturés.
- protéines 15%

Afin de respecter ces mesures :

- les glucides seront apportés par des céréales entières. Par exemple on conseillera de consommer plutôt du pain complet que du pain blanc.

Les confiseries, pâtisseries qui ont un fort pouvoir sucrant et un goût très sucré sont à éviter car ils augmentent de façon rapide la glycémie et n'apportent aucune vitamines ni minéraux ; ils n'ont pas d'intérêt nutritionnel. En revanche, les produits céréaliers sont à privilégier car ils sont lentement assimilés.

- les protéines seront apportées préférentiellement par les viandes blanches, le poisson (2 à 3 fois par semaine) et les œufs. Il faudra limiter les viandes rouges qui sont riches en graisses.

Les viandes, les œufs et le lait restent nécessaires car ils apportent des acides aminés essentiels que nous pouvons trouver que dans les protéines animales.

- les légumes et les fruits sont à consommer à volonté.

Les fruits ont un index glycémique élevé mais ils ont un réel intérêt car ils sont riches en vitamines, anti-oxydants et en fibres

- on conseillera de consommer de préférence des produits laitiers de chèvre et de brebis plutôt que de vache car ils sont moins riches en acides gras saturés.
- limiter la consommation de charcuterie et d'alcool.
- on utilisera de l'huile d'olive et de l'huile de colza plutôt que l'huile de tournesol.



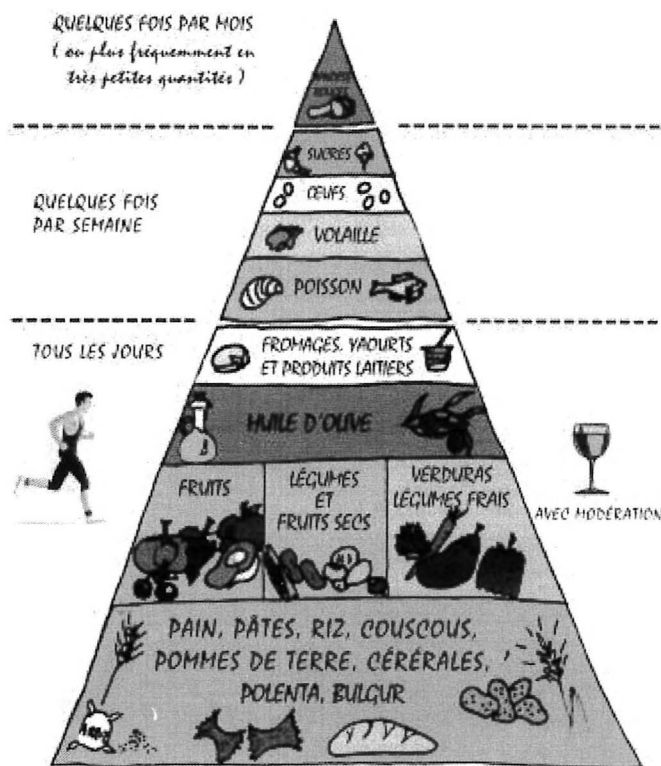
Le tableau 21 montre la composition en graisses saturées et acides gras trans de certains aliments qui sont de ce fait à éviter.

Tableau 21 :

Teneur en gras, gras saturés, gras trans et cholestérol de certains aliments					
Aliments	Quantité	Gras total(g)	Acides gras saturés(g)	Acides gras trans(g)	Cholestérol (mg)
<i>Matières grasses</i>					
Beurre	2c. à thé(10ml)	7,8	4,8	0,4	21,3
Margarine dure hydrogénée(moyenne)	2c. à thé (10ml)	7,7	1,6	3,0	0
Margarine molle hydrogénée(moyenne)	2c. à thé (10ml)	7,7	1,3	3,0	0
Margarine molle partiellement hydrogénée	2c. à thé (10ml)	7,7	1,4	1,9	0
Margarine molle non hydrogénée (moyenne)	2c. à thé (10ml)	7,7	1,1	0,08	0
Shortening d'huile végétale	2c. à thé (10ml)	8,7	2,2	4,9	0
Huiles commerciales (moyenne)	2c. à thé (10ml)	9,2	0,9 à 1,5	1,7	0
Huile pressée à froid (moyenne)	2c. à thé (10ml)	9,2	0,8	0	0
<i>Gâteaux</i>					
Craquelins commerciaux (moyenne)	25g(environ 8)	6,4	1	2,1	0
Croustilles (moyenne)	1 sac(70g)	25	6,1	1,5	0
<i>Pâtisseries et sucreries</i>					
Biscuits commerciaux (brisures de chocolat)	4(40g)	6	1,8	0,4	0
Gâteaux commerciaux (moyenne)	1 morceau (70g)	11	3,0	0,7	35
Belges	1(63g)	14,4	3,4	2,0	20
Muffins commerciaux (moyenne)	1(113g)	7,3	1,6	0,7	34
Croissant au beurre	1(67g)	14,1	7,9	1,6	50
Chocolat au lait	50g	15,4	9,2	0,6	11
Tarte aux pacanes	1 pointe(113g)	20,9	4,25	1,2	36
<i>V viande et charcuteries</i>					
Poulet cuit + peau	66g(1 cuisse)	11,9	3,33	1,21	61
Salami de porc	50g(5 tranches)	16,9	6,0	1,1	39,5
Jambon maigre (5 % de gras)	100g(3 tranches)	5	1,6	0,55	47
Bœuf maigre et gras (coupes diverses)	100g	20	7,9	2,8	86
Bœuf maigre	100g	8,1	3,1	1,3	86
<i>Œufs et produits laitiers</i>					
1 œuf entier		5,3	1,6	0,9	216
Lait entier	1 tasse(250ml)	8,6	5,4	0,43	35
Lait 2 %	1 tasse(250ml)	5	3,1	0,31	19
Fromage 33 %	50g	16,5	10,5	0,9	52,5
Fromage 17 %	50g	8,6	5,4	0,5	27
Crème glacée 16 %	1 tasse(250ml)	25	16	1,5	95
Yogourt glacé	1 tasse(250ml)	11,3	7,3	0,6	20
<i>Mets préparés</i>					
Frites	30(150g)	16	4,8	1,5	0
Quiche Lorraine	1 pointe	24	9,8	1,6	175
Pizza pepperoni et fromage	1 pointe(142g)	14	4,5	0,9	28

1 La valeur en gras trans est une valeur calculée

Le régime méditerranéen est un modèle que l'on peut suivre pour respecter ces recommandations, il est résumé sous forme de pyramide :



PYRAMIDE DU RÉGIME MÉDITERRANÉEN
Source: Conférence internationale sur le régime méditerranéen, 1993

En effet ce régime, correspond aux recommandations car son objectif est une **alimentation riche en fruits et légumes frais ou secs et en céréales, pauvre en graisses animales.**

Le résultat est une teneur faible en acides gras saturés et une grande richesse en micronutriments et en oméga 3.

En respectant ces mesures diététiques et en apportant suffisamment d'oméga 3 dans notre alimentation on peut prévenir le syndrome métabolique et les maladies cardiovasculaires.

Ces conseils sont d'autant plus à respecter quand on souffre déjà de désordres métaboliques.

Dans ce cas là mais aussi chez les personnes ne consommant pas de poisson la supplémentation en oméga 3 peut avoir son intérêt en plus du régime.

THESE SOUTENUE PAR : Sabrina Giraud

TITRE : OMEGA 3 ET SYNDROME METABOLIQUE

CONCLUSION :

La nutrition et la diététique sont des éléments clefs dans la prise en charge du syndrome métabolique.

Ainsi que le souligne cette thèse, il est désormais prouvé que la consommation d'oméga 3 conduit à une incidence moindre de maladies cardiovasculaires par le biais de différents mécanismes.

Nous avons particulièrement insisté sur l'intérêt d'une supplémentation en oméga 3 sur la résistance à l'insuline, les dyslipidémies, l'hypertension artérielle et l'obésité abdominale.

En effet, les études chez le rat ont conduit à des résultats prometteurs sur l'amélioration de la sensibilité à l'insuline. Chez l'homme les résultats ne sont pas aussi probants ; des études complémentaires sont donc nécessaires.

En revanche, l'efficacité sur l'hypertriglycémie et sur l'hypertension artérielle n'est plus à démontrer.

D'autres études ont révélé une influence des oméga 3 sur la sécrétion de leptine, mais les conséquences sont encore floues. A ce stade nous ne pouvons conclure à une influence des oméga 3 sur l'obésité abdominale.

Tout ceci nous a permis de définir le rôle de conseil à l'officine du pharmacien qui a réellement son importance dans la prise en charge et la prévention du syndrome métabolique.

L'évolution actuelle de la médecine fait que le pharmacien est de plus en plus sollicité dans le cadre de la prévention des pathologies telles que le syndrome métabolique, le diabète, le cancer...

L'éducation nutritionnelle du malade par le conseil et l'accompagnement est un service important à développer en officine.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 22/05/06

LE DOYEN

P. DEMENGE



LE PRESIDENT DE THESE

A.M. ROUSSEL

A handwritten signature in black ink, appearing to read "A.M. Roussel", written over a horizontal line.

LEXIQUE

AGPI-LC : acides gras polyinsaturés à longue chaîne

BMI : body mass index

DHA : acide docohexaénoïque

EPA : acide eicosa-pentaénoïque

HDL: high density lipoprotein

HTA: hypertension artérielle

IRS: insulín receptor facor

LDL : low density lipoprotein

NCEP-ATPIII: National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III
PGI: prostacycline

PI3K: phosphatidyl inositol 3 kinase

TG: triglycerides

VLDL : very low density lipoprotein

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. **Adiv OE, Mandel H, Shehadeh N, Knopf C, Shen-Or Z, Shamir R.**
Influence of co-administration of oral insulin and docosahexaenoic acid in mice.
J Nutr Biochem. 2004 Oct;15(10):638-43.
2. **AFFSAPS**
Acides gras de la famille des oméga 3 et système cardiovasculaire : intérêt nutritionnel et allégations, rapport de l'AFSSAPS, juin 2003
3. **Ailhaud G, Guesnet P.**
Fatty acid composition of fats is an early determinant of childhood obesity: a short review and an opinion.
Obes Rev. 2004 Feb;5(1):21-6. Review.
4. **Alberti KGMM, Zimmet PZ for the WHO Consultation.**
Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part I, Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. *Diabetic Med*, 1998, 15, 539-553.
5. **Alekseeva RI, Sharafetdinov KhKh, Plotnikova OA, Meshcheriakova VA, Mal'tsev GIu, Kulakova SN.**
[Effects of a diet including linseed oil on clinical and metabolic parameters in patients with type 2 diabetes mellitus]
Vopr Pitan. 2000;69(6):32-5. Russian.
6. **American diabetes association**
Etude multicentrique Américaine Search 2004
Lifescan.com
7. **Armitage JA, Pearce AD, Sinclair AJ, Vingrys AJ, Weisinger RS, Weisinger HS.**
Increased blood pressure later in life may be associated with perinatal n-3 fatty acid deficiency.
Lipids. 2003 Apr;38(4):459-64.

8. Jean philippe Bastard

Le syndrome métabolique ou syndrome X 10 ans plus tard
Sang thrombose vaisseaux volume 13, Numéro6, 329-41, juin 2001,
Mini-revues

9. Bastard J-P

Sang thrombose vaisseaux, 2001

10. Bougnères Pierre et Chanson Philippe

la leptine stimule l'oxydation des acides gras en activant une protéine
kinase activée par l'AMP, Médecine thérapeutique Endocrinologie et
Reproduction, mai 2002

11. Brady LM, Williams CM, Lovegrove JA.

Dietary PUFA and the metabolic syndrome in Indian Asians living in
the UK.
Proc Nutr Soc. 2004 Feb;63(1):115-25.

12. Bjerregaard P, Dyerberg J.

Mortality from ischaemic heart disease and cerebrovascular disease in
Greenland.
Int J Epidemiol. 1988 Sep;17(3):514-9.

13. Bjerregaard P, Pedersen HS, Mulvad G.

The associations of a marine diet with plasma lipids, blood glucose,
blood pressure and obesity among the inuit in Greenland.
Eur J Clin Nutr. 2000 Sep;54(9):732-7.

14. Browning LM.

n-3 Polyunsaturated fatty acids, inflammation and obesity-related
disease.
Proc Nutr Soc. 2003 May;62(2):447-53. Review.

15. Chan DC, Watts GF, Mori TA, Barrett PH, Redgrave TG, Beilin LJ.

Randomized controlled trial of the effect of n-3 fatty acid
supplementation on the metabolism of apolipoprotein B-100 and
chylomicron remnants in men with visceral obesity.
Am J Clin Nutr. 2003 Feb;77(2):300-7.
PMID: 12540386 [PubMed - indexed for MEDLINE]

- 16.Charles MA, Basdevant A, Eschwege E**
Prevalence of obesity in adults in France : the situation in 2000
established from the obepi study
Ann Endocrinol (paris). 2002
- 17.Chiplonkar SA, Agte VV, Tarwadi KV, Paknikar KM, Diwate UP.**
Micronutrient deficiencies as predisposing factors for hypertension in
lacto-vegetarian Indian adults.
J Am Coll Nutr. 2004 Jun;23(3):239-47.
- 18.Colas S, Paon L, Denis F, Prat M, Louisot P, Hoinard C, Le Floch
O, Ogilvie G, Bougnoux P.**
Enhanced radiosensitivity of rat autochthonous mammary tumors by
dietary docosahexaenoic acid. Int J Cancer 2004, 109: 449–454.
- 19.Dallongeville J, Yarnell J, Ducimetiere P, Arveiler D, Ferrieres J,
Montaye M, Luc G, Evans A, Bingham A, Hass B, Ruidavets JB,
Amouyel P.**
Fish consumption is associated with lower heart rates.
Circulation. 2003 Aug 19;108(7):820-5. Epub 2003 Aug 11.
- 20.Das UN.**
Pathophysiology of metabolic syndrome X and its links to the perinatal
period.
Nutrition. 2005 Jun;21(6):762-73.
- 21.Delarue J, LeFoll C, Corporeau C, Lucas D**
N-3 long chain polyunsaturated fatty acids: a nutritional tool to prevent
insulin resistance associated to type 2 diabetes and obesity?
Reprod Nutr Dev. 2004 May-Jun;44(3):289-99.
- 22.Dewailly E, Blanchet C, Gingras S, Lemieux S, Holub BJ.**
Fish consumption and blood lipids in three ethnic groups of Quebec
(Canada).
Lipids. 2003 Apr;38(4):359-65.
PMID: 12848280 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 23.Dewailly E, Blanchet C, Lemieux S, Sauve L, Gingras S, Ayotte P,
Holub BJ.**
n-3 Fatty acids and cardiovascular disease risk factors among the Inuit
of Nunavik.
Am J Clin Nutr. 2001 Oct;74(4):464-73.
PMID: 11566644 [PubMed - indexed for MEDLINE]

- 24.Diep QN, Amiri F, Touyz RM, Cohn JS, Endemann D, Neves MF, Schiffrin EL.**
PPARalpha activator effects on Ang II-induced vascular oxidative stress and inflammation.
Hypertension. 2002 Dec;40(6):866-71.
- 25.Durand G, Guesnet Ph, Chalon S, Alessandri JM, Rizkalla S, Lebranchu Y.**
Importance nutritionnelle des acides gras polyinsaturés.
In: Aliments Fonctionnels, Marcel Roberfroid (Ed), Éditions Tec & Doc-Lavoisier, Paris
- 26.Ebbesson SO, Risica PM, Ebbesson LO, Kennish JM, Tejero ME.**
Omega-3 fatty acids improve glucose tolerance and components of the metabolic syndrome in Alaskan Eskimos: the Alaska Siberia project.
Int J Circumpolar Health. 2005 Sep;64(4):396-408.
PMID: 16277123 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 27.Engeset D *et al.***
Fish consumption and breast cancer risk. The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC).
Int J Cancer. 2006 Feb 7; [Epub ahead of print]
- 28.Engler MM, Engler MB, Pierson DM, Molteni LB, Molteni A.**
Effects of docosahexaenoic acid on vascular pathology and reactivity in hypertension.
Exp Biol Med (Maywood). 2003 Mar;228(3):299-307.
- 29.Esposito K, Marfella R, Ciotola M, Di Palo C, Giugliano F, Giugliano G, D'Armiento M, D'Andrea F, Giugliano D.**
Effect of a mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial.
JAMA. 2004 Sep 22;292(12):1440-6.
- 30.Fernandez-Real JM, Broch M, Vendrell J, Ricart W.**
Insulin resistance, inflammation, and serum fatty acid composition.
Diabetes Care. 2003 May;26(5):1362-8.

- 31. Flachs P, Horakova O, Brauner P, Rossmeisl M, Pecina P, Franssen-van Hal N, Ruzickova J, Sponarova J, Drahota Z, Vlcek C, Keijer J, Houstek J, Kopecky J.**
Polyunsaturated fatty acids of marine origin upregulate mitochondrial biogenesis and induce beta-oxidation in white fat.
Diabetologia. 2005 Nov;48(11):2365-75. Epub 2005 Oct 5.
- 32. Ford ES, Giles WH.**
A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definitions.
Diabetes Care, 2003, 26, 575-581.
- 33. Ghafoorunissa, Ibrahim A, Natarajan S.**
Substituting dietary linoleic acid with alpha-linolenic acid improves insulin sensitivity in sucrose fed rats.
Biochim Biophys Acta. 2005 Mar 21;1733(1):67-75.
- 34. Guesnet P, Alessandri JM, Vancassel S, Zamaria N.**
Analysis of the 2nd symposium "Anomalies of fatty acids, ageing and degenerating pathologies".
Reprod Nutr Dev. 2004 May-Jun;44(3):263-71.
- 35. Hamazaki K, Itomura M, Huan M, Nishizawa H, Watanabe S, Hamazaki T, Sawazaki S, Terasawa K, Nakajima S, Terano T, Hata Y, Fujishiro S.**
n-3 long-chain FA decrease serum levels of TG and remnant-like particle-cholesterol in humans.
Lipids. 2003 Apr;38(4):353-8.
- 36. Harding AH, Day NE, Khaw KT, Bingham SA, Luben RN, Welch A, Wareham NJ.**
Habitual fish consumption and glycated haemoglobin: the EPIC-Norfolk study.
Eur J Clin Nutr. 2004 Feb;58(2):277-84.
- 37. Jain S, Gaiha M, Bhattacharjee J, Anuradha S.**
Effects of low-dose omega-3 fatty acid substitution in type-2 diabetes mellitus with special reference to oxidative stress--a prospective preliminary study.
J Assoc Physicians India. 2002 Aug;50:1028-33.

38.Jellema A, Plat J, Mensink RP.

Weight reduction, but not a moderate intake of fish oil, lowers concentrations of inflammatory markers and PAI-1 antigen in obese men during the fasting and postprandial state.

Eur J Clin Invest. 2004 Nov;34(11):766-73.

PMID: 15530150 [PubMed - indexed for MEDLINE]

39.Kratz M, von Eckardstein A, Fobker M, Buyken A, Posny N, Schulte H, Assmann G, Wahrburg U.

The impact of dietary fat composition on serum leptin concentrations in healthy nonobese men and women. J Clin Endocrinol Metab. 2002 Nov;87(11):5008-14.

40.Kromann N, Green A.

Epidemiological studies in the Upernavik district, Greenland. Incidence of some chronic diseases 1950-1974.

Acta Med Scand. 1980;208(5):401-6.

41.Kumar SA, Sudhahar V, Varalakshmi P.

Attenuation of serum lipid abnormalities and cardiac oxidative stress by eicosapentaenoate-lipoate (EPA-LA) derivative in experimental hypercholesterolemia.

Clin Chim Acta. 2005 May;355(1-2):197-204.

42.Lovejoy JC.

The influence of dietary fat on insulin resistance.

Curr Diab Rep. 2002 Oct;2(5):435-40. Review.

43.Maki KC, Van Elswyk ME, McCarthy D, Hess SP, Veith PE, Bell M, Subbaiah P, Davidson MH.

Lipid responses to a dietary docosahexaenoic acid supplement in men and women with below average levels of high density lipoprotein cholesterol.

J Am Coll Nutr. 2005 Jun;24(3):189-99.

44.Massiera F, Saint-Marc P, Seydoux J, Murata T, Kobayashi T, Narumiya S, Guesnet P, Amri EZ, Negrel R, Ailhaud G.

Arachidonic acid and prostacyclin signaling promote adipose tissue development: a human health concern?

J Lipid Res. 2003 Feb;44(2):271-9. Epub 2002 Nov 4.

45. **McLaughlin J, Middaugh J, Boudreau D, Malcom G, Parry S, Tracy R, Newman W.**
Adipose tissue triglyceride fatty acids and atherosclerosis in Alaska Natives and non-Natives.
Atherosclerosis. 2005 Aug;181(2):353-62.

46. **Minami A, Ishimura N, Sakamoto S, Takishita E, Mawatari K, Okada K, Nakaya Y.**
Effect of eicosapentaenoic acid ethyl ester v. oleic acid-rich safflower oil on insulin resistance in type 2 diabetic model rats with hypertriacylglycerolaemia.
Br J Nutr. 2002 Feb;87(2):157-62.

47. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults.— Executive Summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*, 2001, 285, 2486-2497.

48. **Nyby MD, Hori MT, Ormsby B, Gabrielian A, Tuck ML.**
Eicosapentaenoic acid inhibits Ca²⁺ mobilization and PKC activity in vascular smooth muscle cells.
Am J Hypertens. 2003 Sep;16(9 Pt 1):708-14.

49. **Okuda N, Ueshima H, Okayama A, Saitoh S, Nakagawa H, Rodriguez BL, Sakata K, Choudhury SR, Curb JD, Stamler J; INTERLIPID Research Group.**
Relation of long chain n-3 polyunsaturated fatty acid intake to serum high density lipoprotein cholesterol among Japanese men in Japan and Japanese-American men in Hawaii: the INTERLIPID study.
Atherosclerosis. 2005 Feb;178(2):371-9.

50. **Paul Robertson.R, Jamie Harmon, Phuong Oanh Tran, Yoshito Tanaka, and Hiroki Takahashi**
Glucose Toxicity in β -Cells: Type 2 Diabetes, Good Radicals Gone Bad, and the Glutathione Connection
Diabetes 52:581-587, 2003

51. **Park Y, Harris WS.**
Omega-3 fatty acid supplementation accelerates chylomicron triglyceride clearance.
J Lipid Res. 2003 Mar;44(3):455-63. Epub 2002 Dec 1.

- 52. Peyron-Caso E, Taverna M, Guerre-Millo M, Veronese A, Pacher N, Slama G, Rizkalla SW**
Dietary (n-3) polyunsaturated fatty acids up-regulate plasma leptin in insulin-resistant rats.
J Nutr. 2002 Aug;132(8):2235-40.
- 53. Phillipa J**
American Heart Journal, January 05
- 54. Putadechakum S, Tanphaichitr V, Leelahagul P, Pakpeankitvatana V, Surapisitchart T, Komindr S.**
Long-term treatment of N-3 PUFAS on plasma lipoprotein levels and fatty acid composition of total serum and erythrocyte lipids in hypertriglyceridemic patients.
J Med Assoc Thai. 2005 Feb;88(2):181-6.
- 55. Rantala AO, Kauma H, Lilja M, et al.**
Prevalence of the metabolic syndrome in drug-treated hypertensive patients and control subjects.
J Intern Med. 1999, 245, 163-174.
- 56. Rasmussen BM, Vessby B, Uusitupa M, Berglund L, Pedersen E, Riccardi G, Rivellese AA, Tapsell L, Hermansen K; The KANWU Study Group.**
Effects of dietary saturated, monounsaturated, and n-3 fatty acids on blood pressure in healthy subjects.
Am J Clin Nutr. 2006 Feb;83(2):221-6.
- 57. Reaven GM.**
Role of insulin resistance in human disease.
Diabetes. 1988, 37, 1595-1607.
- 58. Rivellese AA, Maffettone A, Vessby B, Uusitupa M, Hermansen K, Berglund L, Louheranta A, Meyer BJ, Riccardi G.**
Effects of dietary saturated, monounsaturated and n-3 fatty acids on fasting lipoproteins, LDL size and post-prandial lipid metabolism in healthy subjects.
Atherosclerosis. 2003 Mar;167(1):149-58.

- 59.Rodriguez-Cruz M, Tovar AR, del Prado M, Torres N.**
Molecular mechanisms of action and health benefits of polyunsaturated fatty acids
Rev Invest Clin. 2005 May-Jun;57(3):457-72. Review. Spanish.
- 60.Rousseau D, Helies-Toussaint C, Moreau D, Raederstorff D, Grynberg A.**
Dietary n-3 PUFAs affect the blood pressure rise and cardiac impairments in a hyperinsulinemia rat model in vivo.
Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2003 Sep;285(3):H1294-302. Epub 2003 Jan 9.
- 61.Ruzickova J, Rossmeisl M, Prazak T, Flachs P, Sponarova J, Veck M, Tvrzicka E, Bryhn M, Kopecky J.**
Omega-3 PUFA of marine origin limit diet-induced obesity in mice by reducing cellularity of adipose tissue.
Lipids. 2004 Dec;39(12):1177-85. Erratum in: Lipids. 2005 Jan;40(1):115.
- 62.Scheen A.J , F.H.Luickx**
Le syndrome métabolique: définitions et données épidémiologiques
Rev Med Liege 2003 ; 58 :7-8 :479-484
- 63.Simoncikova P, Wein S, Gasperikova D, Ukropec J, Certik M, Klimes I, Sebkova E.**
Comparison of the extrapancreatic action of gamma-linolenic acid and n-3 PUFAs in the high fat diet-induced insulin resistance [corrected].
Endocr Regul. 2002 Nov;36(4):143-9. Erratum in: Endocr Regul. 2003 Mar;37(1):20.
- 64.Simopoulos AP.**
Omega-3 fatty acids in inflammation and autoimmune diseases.
J Am Coll Nutr. 2002 Dec;21(6):495-505. Review.
- 65.Simopoulos AP.**
The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids.
Biomed Pharmacother. 2002 Oct;56(8):365-79. Review.

- 66.Steerenberg PA, Beekhof PK, Feskens EJ, Lips CJ, Hoppener JW, Beems RB.**
Long-term effect of fish oil diet on basal and stimulated plasma glucose and insulin levels in ob/ob mice.
Diabetes Nutr Metab. 2002 Aug;15(4):205-14.
- 67.Theobald HE, Chowienczyk PJ, Whittall R, Humphries SE, Sanders TA.**
LDL cholesterol-raising effect of low-dose docosahexaenoic acid in middle-aged men and women.
Am J Clin Nutr. 2004 Apr;79(4):558-63.
- 68.Ueshima H, Okayama A, Saitoh S, Nakagawa H, Rodriguez B, Sakata K, Okuda N, Choudhury SR, Curb JD; INTERLIPID Research Group.**
Differences in cardiovascular disease risk factors between Japanese in Japan and Japanese-Americans in Hawaii: the INTERLIPID study.
J Hum Hypertens. 2003 Sep;17(9):631-9.
- 69.Ukropec J, Reseland JE, Gasperikova D, Demcakova E, Madsen L, Berge RK, Rustan AC, Klimes I, Drevon CA, Sebokova E.**
The hypotriglyceridemic effect of dietary n-3 FA is associated with increased beta-oxidation and reduced leptin expression.
Lipids. 2003 Oct;38(10):1023-9.
- 70.Sylvie Vancassel et Philippe Guesnet**
Acides gras polyinsaturés (AGPI) et physiologie du système nerveux central – Implications dans les désordres neuropsychiatriques
- 71.Vessby B, Unsitupa M, Hermansen K, Riccardi G, Rivellese AA, Tapsell LC, Nalsen C, Berglund L, Louheranta A, Rasmussen BM, Calvert GD, Maffetone A, Pedersen E, Gustafsson IB, Storlien LH; KANWU Study.**
Substituting dietary saturated for monounsaturated fat impairs insulin sensitivity in healthy men and women: The KANWU Study.
Diabetologia. 2001 Mar;44(3):312-9.
- 72.D.Voet et J.G Voet,**
biochimie 2^{ème} édition, de boeck

- 73. Wang Y, Crawford MA, Chen J, Li J, Ghebremeskel K, Campbell TC, Fan W, Parker R, Leyton J.**
Fish consumption, blood docosahexaenoic acid and chronic diseases in Chinese rural populations.
Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol. 2003 Sep;136(1):127-40. Review.
- 74. WHO consultation. —**
Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part I,
Diagnosis and classification of diabetes mellitus.
World Health Organisation, non-communicable disease surveillance.
Geneva, 1999.
- 75. Widen E, Ekstrand A, Saloranta C, Franssila-Kallunki A, Eriksson J, Schalin-Jantti C and group L (1992)**
Insulin resistance in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients with hypertriglyceridemia. Diabetologia 35, 1140-1145
- 76. Woodman RJ, Mori TA, Burke V, Puddey IB, Watts GF, Beilin LJ.**
Effects of purified eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids on glycemic control, blood pressure, and serum lipids in type 2 diabetic patients with treated hypertension.
Am J Clin Nutr. 2002 Nov;76(5):1007-15.
PMID: 12399272
- 77. Yam D, Bott-Kanner G, Genin I, Shinitzky M, Klainman E.**
[The effect of omega-3 fatty acids on risk factors for cardiovascular diseases]
Harefuah. 2001 Dec;140(12):1156-8, 1230.
- 78. Yamamoto K, Itoh T, Abe D, Shimizu M, Kanda T, Koyama T, Nishikawa M, Tamai T, Oozumi H, Yamada S.**
Identification of putative metabolites of docosahexaenoic acid as potent PPARgamma agonists and antidiabetic agents. Bioorg Med chem. Lett, fev 2005
- 79. Yki-Jarvinen H et taskinen MR (1988)** Interrelationships among insulins antilipolitic and diabetes patients with endogenous hypertriglyceridemia. Diabetes 37, 127-1278

80. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G.

Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes prevention Evaluation Study Investigators. N Engl J Med 2000, 342:145-53

81.« que penser des oméga 3 », PHARMA n°8, décembre 2005.

82. Ambring A, Friberg P, Axelsen M, Laffrenzen M, Taskinen MR, Basu S, Johansson M

Effects of a Mediterranean-inspired diet on blood lipids, vascular function and oxidative stress in healthy subjects..

Sites internet:

http://www.prolea.com/fileadmin/extranet/fichiers/thematique/filiere/actualites/communiqués/DP_060228_SIA_2006.doc

<http://www.santepub-mtl.qc.ca/Publication/pdfppm/ppmoctobre2004.pdf>

<http://www-sante.ujv-grenoble.fr/SANTE/>

<http://www.educmot.univ-montp1.fr/DocumentsPESAP/Delamarche.pdf>
CCI de Renne, Resis n°21-Avril 2003, lettre vieille

<http://www.altema.com>



Serment des Apothécaires

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.

