



**HAL**  
open science

# Le rôle des apports en acides gras polyinsaturés dans la prévention du risque d'accouchement prématuré

Marion Luccarini

► **To cite this version:**

Marion Luccarini. Le rôle des apports en acides gras polyinsaturés dans la prévention du risque d'accouchement prématuré. Sciences pharmaceutiques. 2015. dumas-01234927

**HAL Id: dumas-01234927**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01234927v1>**

Submitted on 27 Nov 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.

**UNIVERSITE DE ROUEN**  
**UFR DE MEDECINE ET DE PHARMACIE**

Année 2014-2015

**THESE**  
**pour le**  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement le 27 octobre 2015

par

LUCCARINI Marion

Née le 30/06/1988 à Vernon (27)

***Le rôle des apports en acides gras polyinsaturés dans la  
prévention du risque d'accouchement prématuré.***

**JURY :**

Président du jury :

- Dr Gilles GARGALA, Maître de Conférences, HDR

Membres du jury :

- Dr Frédéric ZIEGLER, Maître de Conférences, Directeur de Thèse
- Dr Hélène MISCHLER, Pharmacien
- Dr Luc ARVIS, Pharmacien

**UNIVERSITE DE ROUEN**  
**UFR DE MEDECINE ET DE PHARMACIE**

Année 2014-2015

**THESE**  
**pour le**  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement le 27 octobre 2015

par

LUCCARINI Marion

Née le 30/06/1988 à Vernon (27)

***Le rôle des apports en acides gras polyinsaturés dans la  
prévention du risque d'accouchement prématuré.***

**JURY :**

**Président du jury :**

- Dr Gilles GARGALA, Maître de Conférences, HDR

**Membres du jury :**

- Dr Frédéric ZIEGLER, Maître de Conférences, Directeur de Thèse
- Dr Hélène MISCHLER, Pharmacien
- Dr Luc ARVIS, Pharmacien

**L'Université de Rouen et l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans cette thèse. Ces opinions sont propres à leurs auteurs.**

**ANNEE UNIVERSITAIRE 2014 - 2015**  
**U.F.R. DE MEDECINE ET DE-PHARMACIE DE ROUEN**

-----

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**  
**Professeur Benoit VEBER**  
**Professeur Pascal JOLY**  
**Professeur Stéphane MARRET**

<b>I - MEDECINE</b>
---------------------

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS**

Mr Frédéric <b>ANSELME</b>	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle <b>AUQUIT AUCKBUR</b>	HCN	Chirurgie plastique
Mr Bruno <b>BACHY</b> ( <i>sumombre</i> )	HCN	Chirurgie pédiatrique
Mr Fabrice <b>BAUER</b>	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya <b>BEKRI</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Jacques <b>BENICHOU</b>	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Jean-Paul <b>BESSOU</b>	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise <b>BEURET-BLANQUART</b> ( <i>sumombre</i> )	HCN	Commission E.P.P. D.P.C. Pôle Qualité
Mr Guy <b>BONMARCHAND</b> ( <i>sumombre</i> )	HCN	Réanimation médicale
Mr Olivier <b>BOYER</b>	UFR	Immunologie
Mr Jean-François <b>CAILLARD</b> ( <i>sumombre</i> )	HCN	Médecine et santé au travail
Mr François <b>CARON</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe <b>CHASSAGNE</b>	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent <b>COMPERE</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Antoine <b>CUVELIER</b>	HB	Pneumologie
Mr Pierre <b>CZERNICHOW</b>	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas <b>DACHER</b>	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan <b>DARMONI</b>	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre <b>DECHELOTTE</b>	HCN	Nutrition

Mme Danièle <b>DEHESDIN</b> ( <i>sumombre</i> )	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Frédéric <b>DI FIORE</b>	CB	Cancérologie
Mr Fabien <b>DOGUET</b>	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean <b>DOUCET</b>	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard <b>DUBRAY</b>	CB	Radiothérapie
Mr Philippe <b>DUCROTTE</b>	HCN	Hépatogastro-entérologie
Mr Frank <b>DUJARDIN</b>	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologie
Mr Fabrice <b>DUPARC</b>	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric <b>DURAND</b>	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand <b>DUREUIL</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène <b>ELTCHANINOFF</b>	HCN	Cardiologie
Mr Thierry <b>FREBOURG</b>	UFR	Génétique
Mr Pierre <b>FREGER</b>	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François <b>GEHANNO</b>	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel <b>GERARDIN</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille <b>GERARDIN</b>	HCN	Pédopsychiatrie
Mr Michel <b>GODIN</b> ( <i>sumombre</i> )	HB	Néphrologie
M. Guillaume <b>GOURCEROL</b>	HCN	Physiologie
Mr Philippe <b>GRISE</b> ( <i>sumombre</i> )	HCN	Urologie
Mr Olivier <b>GULLIN</b>	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier <b>HANNEQUIN</b>	HCN	Neurologie
Mr Fabrice <b>JARDIN</b>	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie <b>JOLY</b>	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal <b>JOLY</b>	HCN	Dermato - Vénérologie
Mme Annie <b>LAQUERRIERE</b>	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent <b>LAUDENBACH</b>	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Xavier <b>LE LOET</b>	HCN	Rhumatologie
Mr Joël <b>LECHEVALLIER</b>	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé <b>LEFEBVRE</b>	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry <b>LEQUERRE</b>	HB	Rhumatologie
Mr Eric <b>LEREBOURS</b>	HCN	Nutrition
Mme Anne-Marie <b>LEROI</b>	HCN	Physiologie
Mr Hervé <b>LEVESQUE</b>	HB	Médecine interne
Mme Agnès <b>LIARD-ZMUDA</b>	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves <b>LITZLER</b>	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand <b>MACE</b>	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David <b>MALTETE</b>	HCN	Neurologie
Mr Christophe <b>MARGUET</b>	HCN	Pédiatrie

Mme Isabelle <b>MARIE</b>	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul <b>MARIE</b>	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc <b>MARPEAU</b>	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane <b>MARRET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique <b>MERLE</b>	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre <b>MICHEL</b>	HCN	Hépatogastro-entérologie
Mr Bruno <b>MIHOUT</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Neurologie
Mr Jean-François <b>MUIR</b>	HB	Pneumologie
Mr Marc <b>MURAINÉ</b>	HCN	Ophthalmologie
Mr Philippe <b>MUSETTE</b>	HCN	Dermatologie - Vénérologie
Mr Christophe <b>PEILLON</b>	HCN	Chirurgie générale
Mr Jean-Marc <b>PERON</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
Mr Christian <b>PFISTER</b>	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe <b>PLANTIER</b>	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier <b>PLISSONNIER</b>	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Bernard <b>PROUST</b>	HCN	Médecine légale
Mr François <b>PROUST</b>	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie <b>RIVES</b>	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Jean-Christophe <b>RICHARD</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Horace <b>ROMAN</b>	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe <b>SABOURIN</b>	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume <b>SAVOYE</b>	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline <b>SAVOYE-COLLET</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale <b>SCHNEIDER</b>	HCN	Pédiatrie
Mr Michel <b>SCOTTE</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne <b>TAMION</b>	HCN	Thérapeutique
Mr Luc <b>THIBERVILLE</b>	HCN	Pneumologie
Mr Christian <b>THUILLEZ</b>	HB	Pharmacologie
Mr Hervé <b>TILLY</b>	CB	Hématologie et transfusion
Mr Jean-Jacques <b>TUECH</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre <b>VANNIER</b>	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît <b>VEBER</b>	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre <b>VERA</b>	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric <b>VERIN</b>	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
Mr Eric <b>VERSPYCK</b>	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier <b>VITTECOQ</b>	HB	Rhumatologie
Mr Jacques <b>WEBER</b>	HCN	Physiologie

#### MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle <b>BARBIER-FREBOURG</b>	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Jeremy <b>BELLIEN</b>	HCN	Pharmacologie
Mme Carole <b>BRASSE LAGNEL</b>	HCN	Biochimie
Mme Valérie <b>BRIDOUX HUYBRECHTS</b>	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard <b>BUCHONNET</b>	HCN	Hématologie
Mme Mireille <b>CASTANET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie <b>CHASTAN</b>	HCN	Physiologie
Mme Sophie <b>CLAEYSSENS</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse <b>COEFFIER</b>	HCN	Nutrition
Mr Stéphanie <b>DERREY</b>	HCN	Neurochirurgie
Mr Manuel <b>ETIENNE</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Serge <b>JACQUOT</b>	UFR	Immunologie
Mr Joël <b>LADNER</b>	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste <b>LATOUCHE</b>	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas <b>MOUREZ</b>	HCN	Bactériologie
Mr Jean-François <b>MENARD</b>	HCN	Biophysique
Mme Muriel <b>QUILLARD</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Vincent <b>RICHARD</b>	UFR	Pharmacologie
Mr Mathieu <b>SALAUN</b>	HCN	Pneumologie
Mme Pascale <b>SAUGIER-VEBER</b>	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire <b>TOBENAS-DUJARDIN</b>	HCN	Anatomie
Mr Olivier <b>TROST</b>	HCN	Chirurgie Maxillo Faciale

#### PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mme Dominique <b>LANIEZ</b>	UFR	Anglais
Mr Thierry <b>WABLE</b>	UFR	Communication



## II - PHARMACIE

### PROFESSEURS

Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie Thérapeutique
Mr Jean-Jacques <b>BONNET</b>	Pharmacologie
Mr Roland <b>CAPRON</b> (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean <b>COSTENTIN</b> (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b> (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre <b>GOULLE</b>	Toxicologie
Mr Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
Mme Isabelle <b>LEROUX - NICOLLET</b>	Physiologie
Mme Christelle <b>MONTEIL</b>	Toxicologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b> (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth <b>SEGUIN</b>	Pharmacognosie
Mr Rémi <b>VARIN</b> (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie <b>VAUGEOIS</b>	Pharmacologie
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique <b>BOUCHER</b>	Pharmacologie
Mr Frédéric <b>BOUNOURE</b>	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam <b>CHAGRAOUI</b>	Physiologie
Mr Jean <b>CHASTANG</b>	Biomathématiques
Mme Marie Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mme Cécile <b>CORBIERE</b>	Biochimie
Mr Eric <b>DITTMAR</b>	Biophysique
Mme Nathalie <b>DOURMAP</b>	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUC</b>	Pharmacologie
Mr Abdelhakim <b>ELOMRI</b>	Pharmacognosie

Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie Organique
Mr Gilles <b>GARGALA</b> (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla <b>GHARBI</b>	Chimie analytique
Mme Marie-Laure <b>GROULT</b>	Botanique
Mr Hervé <b>HUE</b>	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia <b>LE GOFF</b>	Parasitologie - Immunologie
Mme Hong <b>LU</b>	Biologie
Mme Sabine <b>MENAGER</b>	Chimie organique
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Malika <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Christine <b>THARASSE</b>	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric <b>ZIEGLER</b>	Biochimie

#### **PROFESSEURS ASSOCIES**

Mme Cécile <b>GUERARD-DETUNCQ</b>	Pharmacie officinale
Mr Jean-François <b>HOUIVET</b>	Pharmacie officinale

#### **PROFESSEUR CERTIFIE**

Mme Mathilde <b>GUERIN</b>	Anglais
----------------------------	---------

#### **ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE**

Mr Jérémie <b>MARTINET</b>	Immunologie
Mme Sandrine <b>DAHYOT</b>	Bactériologie

#### **ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE**

Mr Romy <b>RAZAKANDRAINIBE</b>	Parasitologie
Mr François <b>HALLOUARD</b>	Galénique
Mme Caroline <b>LAUGEL</b>	Chimie organique
Mr Souleymane <b>ABDOUL-AZIZE</b>	Biochimie
Mme Maïté <b>NIEPCERON</b>	Microbiologie

**LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES**

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie thérapeutique
Mr Roland <b>CAPRON</b>	Biophysique
Mr Jean <b>CHASTANG</b>	Mathématiques
Mme Marie-Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mr Jean-Jacques <b>BONNET</b>	Pharmacodynamie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b>	Parasitologie
Mr Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie organique
Mme Isabelle <b>LEROUX-NICOLLET</b>	Physiologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b>	Microbiologie
Mme Elisabeth <b>SEGUIN</b>	Pharmacognosie
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### III – MEDECINE GENERALE

#### PROFESSEUR

Mr Jean-Loup **HERMIL** UFR Médecine générale

#### PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mr Alain **MERCIER** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

#### MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

## ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

### PROFESSEURS

Mr Serguei <b>FETISSOV</b> (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul <b>MULDER</b> (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su <b>RUAN</b> (med)	Génie Informatique

### MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil <b>ADRIOUCH</b> (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle <b>BOUGEARD-DENOYELLE</b> (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine <b>CLEREN</b> (phar)	Neurosciences (Néovasc)
Mme Pascaline <b>GAILDRAT</b> (phar)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas <b>GUEROUT</b> (phar)	Chirurgie Expérimentale
Mr Antoine <b>OUVRARD-PASCAUD</b> (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric <b>PASQUET</b>	Sciences du langage, orthophonie
Mme Isabelle <b>TOURNIER</b> (phar)	Biochimie (UMR 1079)

### **CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE**

*HCN - Hôpital Charles Nicolle*

*HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME*

*CB - Centre Henri Becquerel*

*CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray*

*CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation*

*SJ - Saint Julien Rouen*

## Remerciements

En premier lieu, je tiens à remercier mon directeur de thèse, monsieur Frédéric ZIEGLER, pour toutes les heures qu'il a consacrées à diriger cette thèse, ses multiples conseils, sa disponibilité et son respect des délais serrés de relecture des documents que je lui ai adressés.

Mes remerciements vont également à :

Monsieur Gilles GARGALA, pour avoir accepté d'être président de ce jury et de juger ce travail.

Monsieur Luc ARVIS, pharmacien et maître de stage officinal. Pour m'avoir fait découvrir le métier de pharmacien d'officine lors de mes stages tout au long de mon cursus, et pour être présent aujourd'hui à cette soutenance, soyez assuré de toute ma gratitude.

Madame Hélène MISCHLER, pharmacienne gérante de la pharmacie mutualiste de canteleu pour sa participation à mon jury de thèse.

Je remercie tous les membres de ma famille, qui se sont montrés intéressés tant à mon sujet qu'à l'évolution de mon travail.

A ma mère, pour m'avoir encouragé et soutenu pendant toutes ces années d'études et même au-delà.

A mes deux grands frères, toujours disponibles et à ma petite sœur, qui suit le même chemin que moi en commençant ses études de pharmacie et qui, j'en suis convaincu, y parviendra avec succès.

A tous mes amis, de près ou plus éloigné aujourd'hui pour tous ces moments mémorables passés avec vous et ce n'est pas terminé.

## Table des matières

<b>Liste des tableaux</b> .....	<b>16</b>
<b>Liste des figures</b> .....	<b>18</b>
<b>Liste des abréviations</b> .....	<b>20</b>
<b>Introduction</b> .....	<b>21</b>
<b>Partie I: Les acides gras oméga-3</b> .....	<b>24</b>
1- Généralités sur les acides gras polyinsaturés.....	24
1.1 Définition des acides gras polyinsaturés .....	24
1.2 Nomenclature des acides gras polyinsaturés.....	24
1.3 Le caractère essentiel des acides gras .....	25
1.4 Métabolisme des acides gras polyinsaturés.....	26
2- Rôles des acides gras polyinsaturés .....	30
2.1 Rôles physiologiques majeurs des acides gras essentiels .....	30
2.1.1 Rôle structural .....	30
2.1.2 Rôle de médiateurs lipidiques: les eicosanoïdes .....	32
2.1.3 Régulation de l'expression des gènes .....	36
2.2 Principales allégations sur les oméga 3 .....	36
2.2.1 Oméga 3 et maladies cardiovasculaires.....	36
2.2.2 Oméga 3 et fonctions cérébrales.....	37
2.2.3 Oméga 3 et cancers.....	37
3- Recommandations nutritionnelles en acides gras polyinsaturés .....	39
3.1 Apports nutritionnels conseillés en acides gras polyinsaturés.....	39
3.2 Situation de la consommation en acides gras polyinsaturés .....	42
3.3 Équilibre du rapport $\omega 6/\omega 3$ .....	43
4- Les sources en acides gras polyinsaturés .....	44
4.1 Les sources naturelles .....	44

4.1.1 Les sources d'origines végétales.....	45
4.1.2 Les sources d'origines animales.....	47
4.2 Enrichissement industriel en acides gras polyinsaturés.....	48
4.2.1 Enrichissement indirect .....	48
4.2.2 Enrichissement direct .....	50
4.2.3 Réglementation de l'usage des allégations nutritionnelles en oméga 3.....	53
4.3 Médicaments contenant des oméga 3.....	54
<b>Partie II: Les acides gras oméga-3 et prématurité .....</b>	<b>56</b>
1-Définition d'un accouchement prématuré .....	56
2-Étiologies des accouchements prématurés.....	58
3-Hypothèse oméga 3 et accouchements prématurés .....	59
4-Etudes au cours des grossesses sans facteurs de risques .....	59
4.1-Etudes originales .....	59
4.1.1-Etudes observationnelles.....	59
4.1.2-Etudes avec administration orale d'AGPI.....	62
4.2-Méta-analyses.....	66
5-Etudes au cours des grossesses avec facteurs de risques .....	72
5.1-Etudes administration orale d'AGPI.....	72
5.2-Etude avec administration vaginale d'AGPI .....	77
6-Etudes chez l'animal .....	79
6.1-Etude avec administration orale d'AGPI.....	79
6.2-Etude avec administration parentérale d'AGPI .....	80
7-Grossesses avec situations inflammatoires et infectieuses.....	85
7.1-Mécanismes physio-pathologiques et grossesse.....	85
7.2-Les voies métaboliques et les interactions du DHA et de l'AA .....	86
7.3-Etude sur la rupture des membranes .....	89
7.4-Etude chez l'animal.....	93



<b>Discussion .....</b>	<b>100</b>
<b>Conclusion .....</b>	<b>103</b>
<b>Bibliographie.....</b>	<b>104</b>
<b>Serment de galien .....</b>	<b>117</b>
<b>Résumé.....</b>	<b>118</b>

## Liste des tableaux

Tableau 1: Principaux rôles physiologiques exercés par les acides gras polyinsaturés. ....	35
Tableau 2: Effets des acides gras polyinsaturés sur les systèmes physiologiques.....	38
Tableau 3: Apports Nutritionnels Conseillés (ANC) pour un adulte consommant 2000 Kcal (Avis du 1e mars 2010 de l’AFFSA). ....	40
Tableau 4: Consommation en LA, ALA, DHA et EPA d’après différentes études comparativement aux ANC 2010. ....	42
Tableau 5: Rapport oméga 6/oméga 3 dans plusieurs populations.....	44
Tableau 6: Effets des différents rapports oméga 6/oméga 3 dans l'alimentation. ....	44
Tableau 7: Contenu des huiles en oméga 3 et 6. ....	45
Tableau 8: Teneur en oméga 3 des poissons gras et maigres.....	48
Tableau 9: Supplémentation de l'alimentation des porcs par 15 % de graines de lin pendant 42 jours et résultats des taux en ALA et DHA. ....	49
Tableau 10: Supplémentation de l'alimentation des agneaux avec du poisson ou de l'huile de poisson pendant 46 jours et répercussion sur les taux d'ALA et de DHA. ....	49
Tableau 11: Effets de diverses huiles données dans l'alimentation de poules pondeuses sur la composition des œufs qu'elles produisent. Teneur dans le jaune d'œuf.....	50
Tableau 12: Rapport acide linoléique / acide $\alpha$ -linoléique (LA/ALA) de différentes margarines enrichies en acides gras oméga 3.....	51
Tableau 13: Composition nutritionnelle de quelques huiles combinées en vente sur le marché français.....	52
Tableau 14: Apport alimentaire en acide $\alpha$ -linoléique (ALA en g) et % d'apport nutritionnel quotidien conseillé (ANC sur la base des ANC 2010) pour une ration journalière en lipides visibles estimée à 20 g. ....	53
Tableau 15: Exemple d'allégations de santé génériques figurant dans le projet de règlement de la Commission européenne.....	54
Tableau 16: Taux de naissances prématurées dans divers pays.....	56
Tableau 17: Les naissances entre 22 et 32 semaines d'âge gestationnel en 1997 dans la cohorte Epipage. ....	57
Tableau 18: Résultats de la grossesse en fonction de la quantité de poissons consommée.....	61
Tableau 19: Résultats de l'étude pour le groupe supplémenté en DHA et le groupe placebo.....	64
Tableau 20 Effet de la supplémentation en huile de poisson sur les résultats de la grossesse. ....	65

Tableau 21: Résumés des caractéristiques des 6 ECR considérés dans la méta-analyse. ..	68
Tableau 22 : Composition de l'huile Pikasol. ....	73
Tableau 23: Résultats de l'essai clinique sur les grossesses des femmes supplémentées soit par de l'huile de poisson soit avec de l'huile d'olive. ....	74
Tableau 24: Résultats liés à un accouchement prématuré (AP) dans les grossesses précédentes, chez les femmes supplémentées soit par de l'huile de poisson soit avec de l'huile d'olive. ....	75
Tableau 25: Résultats obtenus dans le cas d'un retard de croissance intra-utérin (RCIU) dans les grossesses précédentes, chez les femmes supplémentées soit par de l'huile de poisson soit avec de l'huile d'olive dans leurs grossesses actuelles. ....	76
Tableau 26: Caractéristiques des patientes. ....	78
Tableau 27: Résultats de l'âge gestationnel des patientes. ....	78
Tableau 28: Concentrations en acides gras oméga 3 et 6 dans les érythrocytes et le plasma pour le groupe supplémenté en DHA et le groupe placebo. ....	92
Tableau 29: Nombre de ruptures de membranes observées dans le groupe supplémenté en DHA et le groupe placebo. ....	93
Tableau 30: Fréquence des naissances prématurées observées chez la souris fat-1 et de type sauvage selon les doses de LPS injectées. ....	95
Tableau 31: Nombre de souris enceintes ayant mis bas / total après l'administration de RVE3 ou d'éthanol sur les souris de type sauvage injectées par LPS. ....	98

## Liste des figures

Figure 1: Structure et nomenclature des principales familles d'acides gras.....	25
Figure 2: Métabolisme des acides gras des séries oméga 3 et 6.....	27
Figure 3: Conséquences d'un apport alimentaire déséquilibré en acide linoléique/acide $\alpha$ -linoléique sur la biosynthèse des AGPI à longue chaîne. ....	29
Figure 4: Schéma d'un phospholipide. ....	30
Figure 5: Fluidité membranaire et formation de rafts lipidiques selon la nature de l'acide gras.....	31
Figure 6: Synthèse des eicosanoïdes à partir des oméga 3 et 6.....	32
Figure 7: Métabolisation des AGPI par les voies des cyclooxygénases (conduisant à la formation des prostanoides) et de la lipoxygénase (conduisant à la formation des leucotriènes).....	33
Figure 8: Apport alimentaire en oméga 6 et oméga 3 et synthèse des principaux médiateurs oxygénés.....	34
Figure 9: Distribution des acides gras polyinsaturés (EPA/DHA) dans les différentes classes de micro-algues.....	46
Figure 10: Différence moyenne pondérée (DMP) et IC à 95% de la durée de la grossesse chez les femmes supplémentées avec des oméga 3 par rapport aux femmes qui n'ont reçu aucune supplémentation ou un placebo.....	69
Figure 11 : Différence moyenne pondérée (DMP) et IC à 95% du poids à la naissance (en g) des nourrissons nés de femmes qui pendant la grossesse ont été complétées avec des AGPI oméga 3, par rapport aux enfants nés de femmes qui n'ont reçu aucune supplémentation ou un placebo.....	70
Figure 12: Différence moyenne pondérée (DMP) et IC à 95% de la taille à la naissance (en cm) des nourrissons nés de femmes qui pendant la grossesse ont été supplémentées avec des AGPI oméga 3, par rapport aux enfants nés de femmes qui n'ont reçu aucune supplémentation ou un placebo.....	70
Figure 13: Différence moyenne pondérée (DMP) et IC à 95% de la circonférence crânienne (en cm) à la naissance des enfants nés de femmes qui pendant la grossesse ont reçu une complémentation en AGPI oméga 3 par rapport à celle des nourrissons nés de femmes qui ont reçu un placebo ou pas de supplémentation.....	71
Figure 14: Durée du travail chez les brebis en fonction du traitement.....	81

Figure 15: Concentration plasmatique moyenne en estradiol et en progestérone avant et pendant la perfusion d'Intralipide chez les brebis de contrôle ou chez les brebis supplémentées en oméga-3. ....	82
Figure 16: Concentrations plasmatiques moyennes en PGE2 et en ACTH avant et pendant la perfusion d'Intralipide chez les fœtus de brebis contrôle ou supplémentées en oméga-3. ....	83
Figure 17: Place de la phospholipase A2 dans la réaction inflammatoire à l'interface fœto-maternelle. ....	85
Figure 18: Métabolisme du DHA, interactions du DHA et des cascades métaboliques de l'AA (A). Effets du DHA, des résolvines et des protectines sur les membranes amniochoriales (B). ....	88
Figure 19: Schéma du recrutement des femmes enceintes pour la supplémentation en DHA. ....	90
Figure 20 : Induction de cytokines pro-inflammatoires par les LPS intracervicales chez la souris sauvage ou de type fat 1. ....	96
Figure 21: Macrophages observés dans le myomètre et le col de l'utérus de la souris sauvage ou de type fat 1. ....	97

## Liste des abréviations

AA : Acide arachidonique	LA : Acide linoléique
ACTH : Adrenocorticotropine hormone	LOX : Lipoxygénase
AE : Apport énergétique	LPS : Lipopolysaccharide
AFSSA : Agence française de sécurité sanitaire des aliments	LT : Leucotriène
AET : Apport énergétique total	NICU : unité néonatale de soins intensifs
AG : Acide gras	OMS : Organisation mondiale de la santé
AGPI : Acides gras polyinsaturés	PAF : Facteur activant les plaquettes
AGS : Acides gras saturés	PG : prostaglandines
ALA : Acide alpha linoléique	PGI : Prostacyclines
ANC : Apport nutritionnel conseillé	PLA2 : phospholipases A2
AP : Accouchement prématuré	PPAR : Peroxisome proliferator-activated receptor
ARNm : Acide ribonucléique messenger	PPRM : Preterm-rupture prématurée des membranes
ATP : Adenosine triphosphate	PRM : Rupture prématurée des membranes
CAM : Chorioamnionite aigüe	RBC : Red blood cell
COX : Cyclo-oxygénase	RCUI : retard de croissance intra-utérin
CSHPF : Conseil supérieur d'hygiène publique de France	RR : risque relatif
DGLA : Acide dihomogamma-linoléique	RRR : Réduction du risque relatif
DHA : Acide docosahexaénoïque	RVE : Resolvine
DMP : Différence moyenne pondérée	RXR : Retinoid X receptor
DMLA : dégénérescence maculaire liée à l'âge	SA : Semaine d'aménorrhée
DPA : Acide docosapentaénoïque	SREBP-1c : Sterol regulator element binding protein 1
ECR : Etude contrôlée randomisée	TNF : Tumor necrosis factor
EMG : Electromyogramme	TX : Thromboxanes
EPA : Acide eicosapentaénoïque	TXA2 : Thromboxane A2
EpETE : Acide 17,18-époxy-eicosatétraénoïque	VIH : virus de l'immunodéficience humaine
HEPE : Acide 18-hydroxyeicosapentaénoïque	VLDL : Very low density lipoprotein
HNF4 : Hepaticnucleor factor 4	X LXR : Liver x receptor
IC : Indice de confiance	
IL : Interleukine	
IMC : Indice de masse corporel	

## Introduction

Depuis quelques années, les acides gras polyinsaturés (AGPI) oméga 3 suscitent un réel engouement dans la population. En effet, de nombreuses publicités vantent leurs mérites dans les produits alimentaires de consommation courante. Il a été observé que l'utilisation des compléments alimentaires est en constante augmentation avec + 6,4% des ventes sur l'ensemble des circuits de vente entre 2013 et 2014 en France (1).

Les chercheurs danois Niels Kromann et Anders Green sont à l'origine des recherches actuelles qui établissent un lien entre acide gras (AG) oméga 3 et santé.

Ils mènent de 1950 à 1974 une étude épidémiologique de plusieurs maladies chroniques dans le secteur d'Upernavik au Groenland. L'étude porte sur 1800 esquimaux: un groupe, demeuré sur la banquise, suit un mode de vie traditionnel alors que le second a émigré au Danemark et opté pour le mode de vie danois. D'emblée, des différences importantes apparaissent aux chercheurs : il y a très peu d'infarctus chez les esquimaux de la banquise, 3 seulement, alors qu'ils en recensent 40 dans l'autre groupe. Les esquimaux d'origine sont aussi beaucoup moins touchés, voire totalement épargnés par le diabète, les pathologies thyroïdiennes, l'asthme, la sclérose en plaques et le psoriasis (2).

De 1971 à 1980, deux autres danois, poursuivent ce travail en organisant plusieurs expéditions scientifiques sur la côte ouest du Groenland. Ils étudient l'alimentation des esquimaux et constatent une forte consommation de poisson (400 g par jour en moyenne). Pour ces scientifiques, c'est bien au poisson et à leur richesse en oméga 3 à longue chaîne, l'acide docosahexaénoïque (DHA) et l'acide eicosapentaénoïque (EPA) que les esquimaux doivent la faible incidence de maladies cardiovasculaires. Ils montrent notamment que les esquimaux qui mangent plus de 200 g de poisson par jour ont moins de maladies cardiovasculaires que leurs cousins qui ont émigrés au Danemark (3).

Ces premières études ont ainsi permis de prendre conscience des bénéfices qu'apportent ces AGPI pour la santé en générale et d'ouvrir la voie à de nombreuses autres études.

L'organisation mondiale de la santé a recensé plusieurs faits, notamment que chaque année, quelque 15 millions de bébés naissent prématurément, ce qui représente plus d'un bébé sur 10. Plus d'un million d'enfants décèdent chaque année en raison de complications liées à la prématurité et bon nombre de survivants souffrent d'une incapacité à vie, notamment en

matière d'apprentissage, de troubles visuels et de troubles auditifs jusqu'à la fin de l'enfance et au-delà. Une étude suédoise a démontré que les prématurés ont moins de chance d'obtenir un diplôme d'étude supérieure et perçoivent un salaire net plus faible que les enfants nés à terme (4).

La prématurité est la principale cause de décès chez les nouveau-nés (au cours des quatre premières semaines de leur vie) et la deuxième cause majeure de décès, après la pneumonie, chez les enfants de moins de cinq ans.

Dans les pays les plus pauvres, on compte en moyenne 12% de bébés nés prématurément et 9% dans les pays à revenu plus élevé (5).

Des conséquences sur toute la famille sont également observées, deux mois après la sortie du bébé né prématurément de l'hôpital, les parents évoquent de multiples difficultés: anxiété, affects dépressifs chez les mères, fatigue importante chez les pères, préoccupations pour la santé et le développement de l'enfant chez les deux parents. Des tensions au sein des couples et des difficultés psychologiques chez les enfants aînés sont mentionnées (6).

D'un point de vue économique, des études conduites au Royaume-Uni et en Irlande montrent que les coûts cumulés des admissions hospitalières au cours des dix premières années de la vie sont deux fois plus élevés pour les prématurés que pour les nourrissons nés à terme (7).

La prématurité est donc un problème planétaire à tous les niveaux et l'amélioration de cette situation est un véritable challenge à relever.

Il pourrait notamment exister un lien entre la consommation de produits de la mer pendant la grossesse et certains effets sur son déroulement et son issue.

Tout commence dans les années 1980 quand des chercheurs ont suivi 10132 naissances dans les îles Féroé. Ils ont alors constaté que le poids moyen des nouveaux nés était de 3610 grammes, qui est le poids moyen le plus élevé rapporté parmi 33 autres pays et que les femmes avaient une durée de grossesse plus longue que les femmes habitant au Danemark. Des facteurs environnementaux comme une alimentation riche en produits de la mer pourraient en être à l'origine (8).

En 1982, Bergstrom, Samuelsson et Vane, reçoivent le prix Nobel de médecine pour leurs recherches sur les AG insaturés et leurs capacités à former les prostaglandines, thromboxanes et prostacyclines qui régulent l'immunité, l'agrégation plaquettaire et l'inflammation (9). Cette découverte importante va être à l'origine d'hypothèses sur les



accouchements prématurés. Un lien est établi entre l'inflammation des membranes du fœtus et l'augmentation de production de prostaglandines qui pourrait être à l'origine d'accouchements prématurés (10).

Dans une première partie un rappel sur les AGPI est nécessaire concernant leurs structures, leurs métabolismes, leurs rôles sur la santé en général ainsi que les recommandations que les études actuelles ont établis. Puis nous établirons leurs sources naturelles et comment l'industrie enrichit notre alimentation.

Dans une deuxième partie, de nombreuses études sont traitées pour évaluer l'influence des AGPI sur les accouchements prématurés, qu'ils soient en faveur d'une croissance fœtale ou non, ainsi que leurs potentiels mécanismes d'actions sur l'inflammation.

## Partie I : Les acides gras oméga-3

### 1- Généralités sur les acides gras polyinsaturés

#### 1.1 Définition des acides gras polyinsaturés

Les acides gras appartiennent à la famille des lipides, ce sont des molécules insolubles dans l'eau mais solubles dans les solvants organiques.

Ils se composent d'une chaîne hydrocarbonée, dont la longueur varie le plus souvent entre 12 et 22 atomes de carbone, avec un groupement méthyle (CH<sub>3</sub>) à l'une des extrémités et un groupement carboxyle (COOH) à l'autre.

Leur formule brute peut être décrite ainsi:  $C_nH_{2n}O_2$

Lorsque l'acide gras ne comporte aucune double liaison dans sa chaîne hydrocarbonée, on dit qu'il est saturé. Si l'acide gras comporte une seule double liaison, il est dit mono insaturé, et s'il en comporte deux ou plus, polyinsaturé. Les propriétés physiques et chimiques des acides gras dépendent de la longueur de leur chaîne carbonée et du nombre de doubles liaisons. Ainsi, plus la chaîne carbonée est longue, plus la solubilité de ces molécules dans l'eau est faible ; de même, le degré d'insaturation entraîne une diminution du point de fusion (ce qui explique que les huiles peuvent être riches en AGPI, tandis que le beurre contient essentiellement des acides gras saturés (AGS)).

Les acides gras oméga 3 et 6 comportent une chaîne carbonée polyinsaturée, les doubles liaisons étant séparées par un atome de carbone saturé (11). Sur le plan structural les oméga 3 se distinguent des oméga 6 par la position de leur première double liaison qui est portée par le troisième atome de carbone à partir de l'extrémité méthyle terminale de l'acide gras et non par le sixième, d'où leur appellation  $\omega$ 3 (12).

#### 1.2 Nomenclature des acides gras polyinsaturés

La nomenclature abrégée des acides gras permet de les classer simplement, en mentionnant le nombre d'atomes de carbone, le nombre de doubles liaisons et la position des insaturations. Le carbone possédant la fonction carboxylique est numéroté 1 et il s'écrit toujours à droite, le dernier carbone est noté C $\omega$ .

Ainsi la nomenclature abrégée est (**A : x  $\omega$ y**) ou (**A : x  $\Delta$ z**).

Avec A correspondant au nombre de carbone, x le nombre d'insaturations, y la position de la première insaturation à partir du groupement méthyle terminal (notation utilisée par les physiologistes) et z la position des doubles liaisons à partir du premier carbone (notation des chimistes) (figure1) (13).

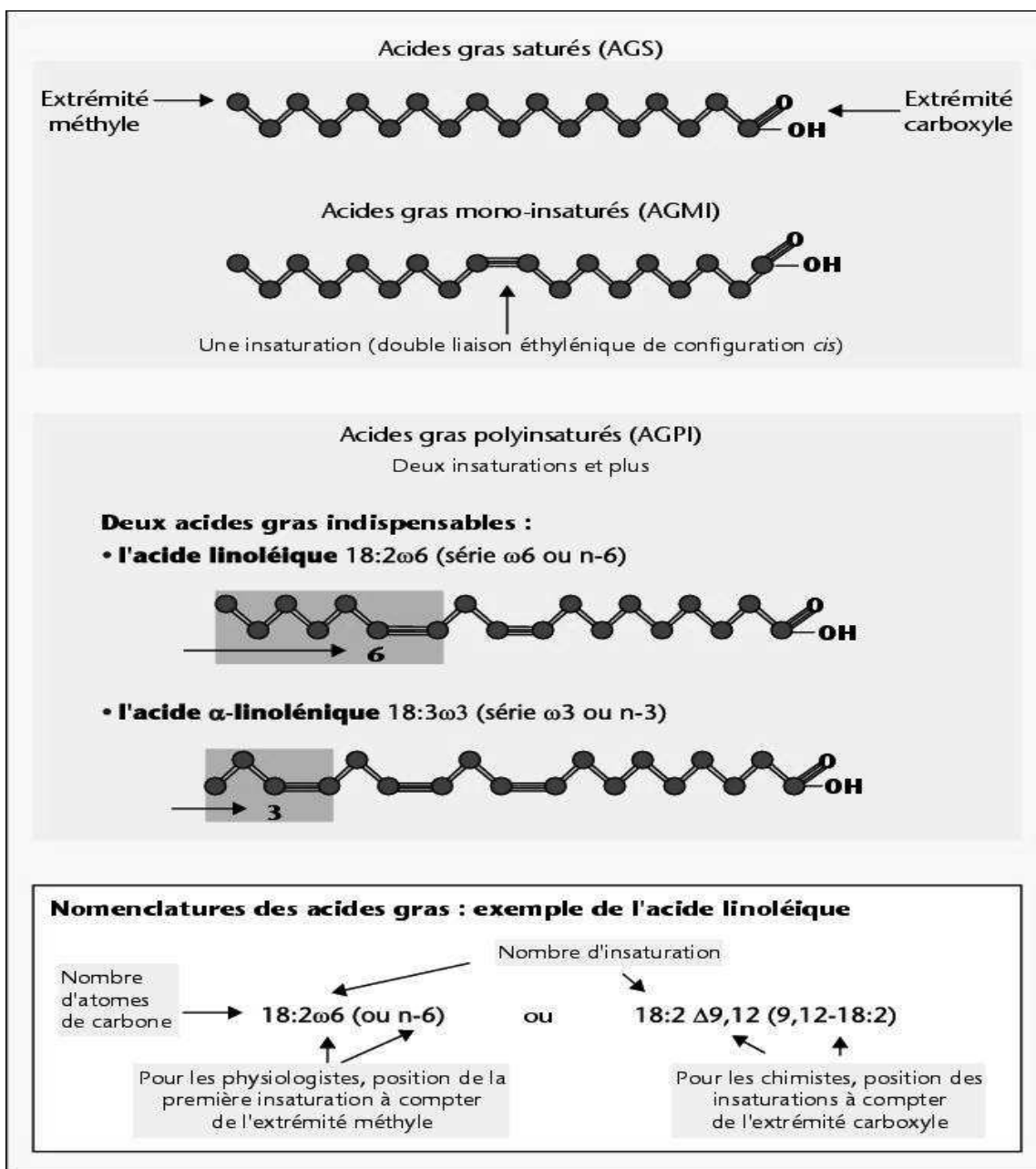


Figure 1: Structure et nomenclature des principales familles d'acides gras (14).

### 1.3 Le caractère essentiel des acides gras

Le caractère indispensable ou essentiel des acides gras provient principalement de l'observation de pathologies ou de symptômes en lien avec des carences induites par un régime inapproprié en acides gras  $\omega$ 3 et/ou  $\omega$ 6. Mis en évidence initialement chez l'animal avec retard de la croissance, chute de poils, dessèchement de la peau, desquamation, altérations de la reproduction chez des rats (15), il sera démontré dans un second temps chez l'homme par Holman et al. qui mettent en évidence lors d'une étude de cas qu'une carence en acide alpha linoléique (ALA) provoque des troubles neurologiques des

systèmes sensoriels et moteurs (engourdissement, faiblesse musculaire, tristesse, problèmes de vue, etc.) qui peuvent être reversés par l'introduction d'ALA dans la solution nutritive (16).

Le caractère indispensable des AGPI est alors admis en 1985.

Il existe deux familles d'acides gras essentiels, nommées oméga 3 et oméga 6 issues respectivement de l'acide alpha linoléique (ALA) et de l'acide linoléique (LA).

Ces AG sont « essentiels » car l'organisme n'est pas capable de les synthétiser ne possédant pas les enzymes nécessaires à leurs synthèses, la  $\Delta 12$  et  $\Delta 15$  désaturase qui introduisent une double liaison sur la chaîne carbonée d'un acide gras avant le neuvième atome de carbone dans la nomenclature oméga. Seuls les végétaux possèdent ces enzymes nécessaires à leurs synthèses (17).

Ainsi l'ALA qui est synthétisé par les végétaux doit être obligatoirement apporté par l'alimentation (18). A partir de ce composé, l'organisme synthétise d'autres oméga 3, notamment l'EPA, l'acide docosapentaénoïque (DPA) et le DHA. Cependant la conversion de l'ALA en DHA est trop faible pour couvrir les besoins. Hussein et al. ont montré que les conversions estimées à partir de l'ALA en DHA étaient de moins de 0,1%. Cette étude a été menée sur une période de 12 semaines, et l'utilisation d'ALA marqué avec des isotopes stables a permis des recherches approfondies sur l'efficacité de la conversion métabolique de l'ALA en EPA et DHA (19).

Burdge et al. au Royaume-Uni ont comparé l'efficacité de conversion apparente de l'ALA en DHA chez les jeunes hommes et les femmes adultes. Fait intéressant, aucune formation détectable de DHA n'a été trouvée chez les hommes alors qu'un rendement de conversion à partir de l'ALA en DHA de 9% a été trouvé chez les femmes (20).

En résumé, l'efficacité de conversion de l'ALA en DHA est très limitée chez les individus sains, de plus, l'inefficacité apparente de la conversion de l'ALA en DHA est nettement variable entre individus au sein de différents secteurs de la population.

Le DHA est donc également considéré comme essentiel et doit être apporté par l'alimentation.

#### 1.4 Métabolisme des acides gras polyinsaturés

Il est estimé que la biodisponibilité de l'ALA ingéré sous forme de triglycérides est d'un niveau élevé. L'absorption intestinale de l'ALA qui a été mesurée chez des patients ayant subi une iléostomie et ayant ingéré 100 g d'huile de lin est efficace puisqu'elle a été estimée à 98% (21). L'ALA véhiculé dans la circulation est capté par les différents tissus et dégradé par la voie de  $\beta$ -oxydation mitochondriale en acétylCoA à des fins énergétiques ou anaboliques, ou converti, principalement dans le foie, en EPA et en DHA. Dans l'étude de Lin

et Salem, la proportion d'ALA deutéré qui était dégradée par la voie catabolique mitochondriale (ou excrétée) représentait plus de 78% de la dose ingérée, l'excédent étant soit déposé dans les tissus (16 %) soit converti en acides gras plus longs et plus insaturés (6 %) (22).

L'acide alpha-linolénique (18 : 3 $\omega$ 3) est le membre typique de la série oméga 3 et l'acide linoléique (18 : 2 $\omega$ 6) celui de la série oméga 6. Ce sont les précurseurs de toute la série oméga 3 et 6 formés par désaturations et élongations successives (23). Les étapes de désaturation et d'élongation se produisent dans le réticulum endoplasmique de la cellule. Les étapes de désaturation sont en général lentes et ajoutent une double liaison en enlevant l'hydrogène, tandis que les étapes d'élongation sont rapides et ajoutent deux atomes de carbone (figure 2) (24).

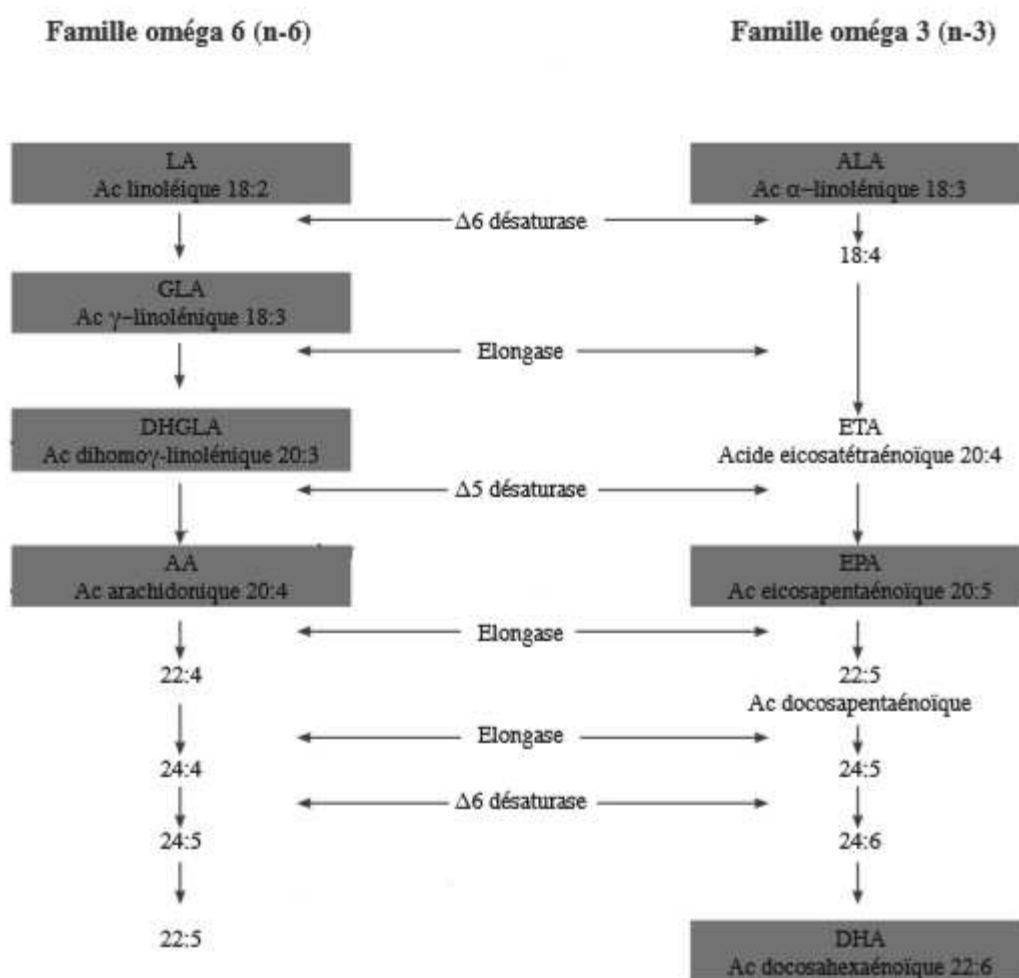


Figure 2: Métabolisme des acides gras des séries oméga 3 et 6.

Le calcul approximatif de la transformation de l'ALA en EPA varie entre 0,2 % et 8 %, avec un taux de transformation allant jusqu'à 21 % chez les femmes plus jeunes.

On estime que la transformation de l'ALA en DPA est entre 0,13 % et 6 %, et les femmes

témoignent un taux de transformation plus élevé (6 %). Les jeunes femmes transforment plus d'ALA en acides gras oméga-3 à longue chaîne, possiblement parce que leur profil hormonal unique les rend plus sensibles à un l'apport en lipides que les hommes (24).

Ceci est d'autant plus vrai lors de la grossesse (25), permettant de répondre à des besoins physiologiques spécifiques, notamment pendant l'allaitement, et aux besoins en oméga 3 du fœtus puis du nouveau-né.

De nombreuses études visant à déterminer la proportion d'ALA convertie en dérivés à longue chaîne ont été conduites. Elles sont conçues sur le principe de l'ingestion d'une dose d'ALA marquée avec un isotope stable (deutérium ou  $^{13}\text{C}$ ). L'apparition du marqueur dans les principaux dérivés de l'ALA (EPA, DPA et DHA) est suivie sur plusieurs jours dans les lipides du plasma sanguin. Le statut nutritionnel des sujets doit être standardisé avant toute évaluation.

Il a été montré notamment que la consommation de DHA préalable à l'ingestion de la dose d'ALA, influe fortement sur le taux de conversion.

Avec une consommation de DHA élevée, la synthèse d'EPA et de DHA à partir de l'ALA était diminuée de respectivement 76 et 88% par rapport à un niveau de consommation plus faible (26). Ce qui laisse supposer une rétro-inhibition de conversion de l'ALA par une supplémentation en DHA et en EPA (27).

Si la consommation de DHA préformé réduit sa synthèse à partir de son précurseur, qu'en est-il de la consommation du précurseur lui-même?

Les études de supplémentation en ALA montrent que chez l'homme, l'accroissement de l'ingestion d'ALA ne conduit pas à l'augmentation de la concentration de DHA dans les lipides circulants mais fournit essentiellement l'EPA et le DPA (28).

Il est généralement considéré que l'étape limitante de la synthèse des AGPI est la désaturation initiale par la  $\Delta 6$  désaturase qui possède une plus forte affinité pour l'ALA, toutefois, il semble que ce ne soit pas tant la  $\Delta 6$  désaturation qui soit insuffisante mais plutôt la compétition entre les deux familles (29).

En effet ces deux familles d'acides gras polyinsaturés ne sont pas inter-convertibles mais elles entrent en compétition pour la voie de désaturation-élongation, ce qui implique un effet de «balance métabolique» entre ces deux familles (30). La quantité de dérivés synthétisés est donc fortement influencée par les apports alimentaires en précurseurs, et plus particulièrement par le rapport entre LA et ALA (figure 3). Emken et al. l'ont démontré chez des hommes qui avaient ingéré quotidiennement soit 15g de LA (régime de référence) soit 30g de LA pendant 12 jours. Chez les hommes ayant consommé 30g/j de LA, la concentration des dérivés à longue chaîne de l'ALA marqués dans les lipides totaux du plasma était diminuée de 64% par rapport au régime de référence (31).

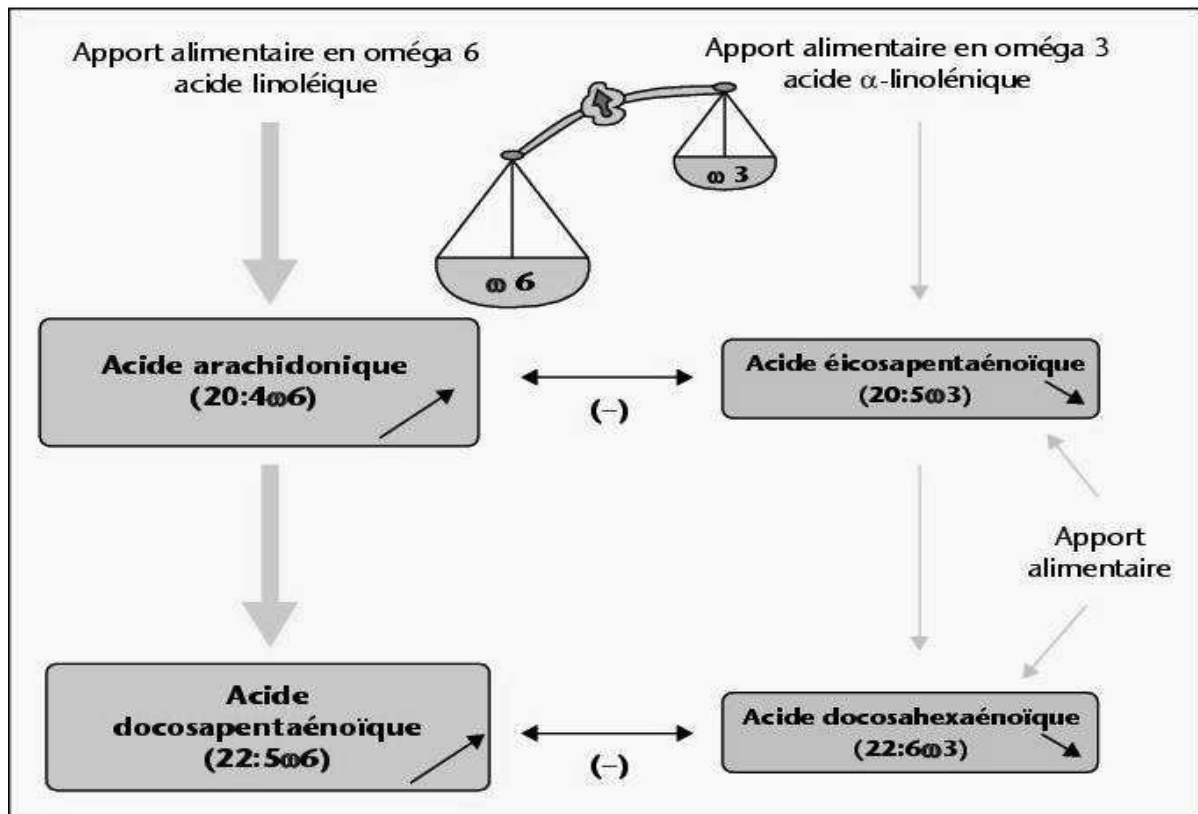


Figure 3: Conséquences d'un apport alimentaire déséquilibré en acide linoléique/acide  $\alpha$ -linoléique sur la biosynthèse des AGPI à longue chaîne (32).

## 2- Rôles des acides gras polyinsaturés

### 2.1 Rôles physiologiques majeurs des acides gras essentiels

#### 2.1.1 Rôle structural

L'AL, l'AA et le DHA sont des constituants fondamentaux des phospholipides membranaires. Ils modulent au sein des membranes cellulaires l'activité d'un grand nombre d'enzymes, de transporteurs, de récepteurs et de canaux ioniques impliqués dans la signalisation inter- et intracellulaire (14). Les phospholipides sont constitués d'une molécule de glycérol estérifiée par deux acides gras ; un saturé et un autre insaturé particulièrement le DHA ou l'AA ; constituant les deux queues hydrophobes, et par un acide phosphorique à l'autre extrémité lié ou non à un alcool aminé constituant la tête polaire hydrophile de la molécule (figure 4). Ce sont donc des molécules amphiphiles qui vont spontanément s'organiser en bicouche et participer à la formation des membranes cellulaires (32).

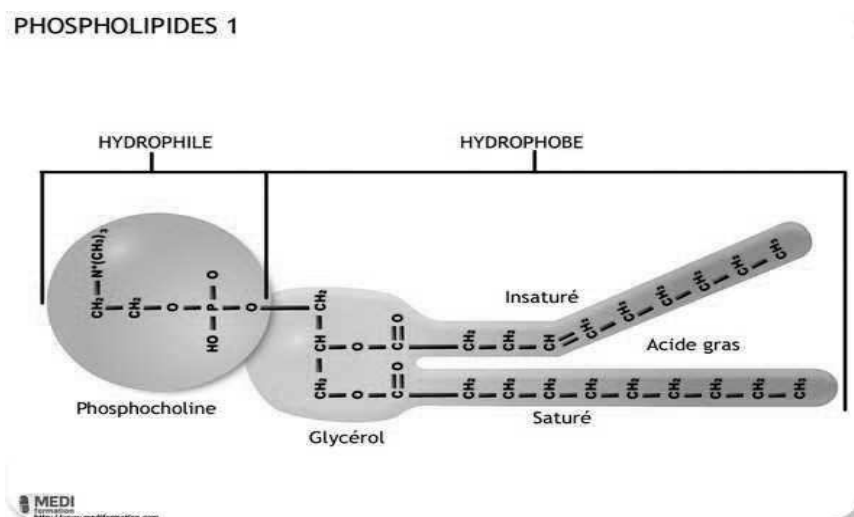


Figure 4: Schéma d'un phospholipide (33).

Une fois dans les cellules, les AGPI sont activés par addition d'un groupe acyl-CoA via des protéines de transport des acides gras (FATP, Fatty Acid Transport Protein) ayant une activité enzymatique d'acyl-CoA synthetase (34). Puis ils sont transférés vers les positions vacantes des phospholipides membranaires grâce à la fatty acyl transférase.

Contrairement aux acides gras saturés qui ont une conformation droite et rigide, les AGPI, de par la présence de leurs doubles liaisons, entraînent des courbures au sein de la molécule rompant l'empilement ordonné des chaînes d'acides gras au sein de la membrane (figure 5) (35). L'encombrement stérique d'un AGPI est donc plus important que celui d'un acide gras saturé et les forces de Van Der Waals avec les AG environnants sont plus faibles (forces qui



s'exercent lorsque deux atomes adjacents sont suffisamment proches l'un de l'autre). De ce fait, les AGPI agissent en créant un micro-environnement membranaire peu ordonné et flexible, qui favorise les changements de conformation nécessaires à l'activité de certaines protéines (36).

Les AGPI peuvent aussi agir indirectement en induisant la ségrégation de domaines membranaires plus ordonnés, enrichis en acides gras saturés, en phosphatidylcholine, en glycosphingolipides et en cholestérol (les rafts) auxquels sont associés des complexes protéiques actifs (38). La faible affinité du cholestérol pour les phospholipides les plus riches en DHA pourrait servir de mécanismes de sélection dans la formation des rafts (figure 5) (39).

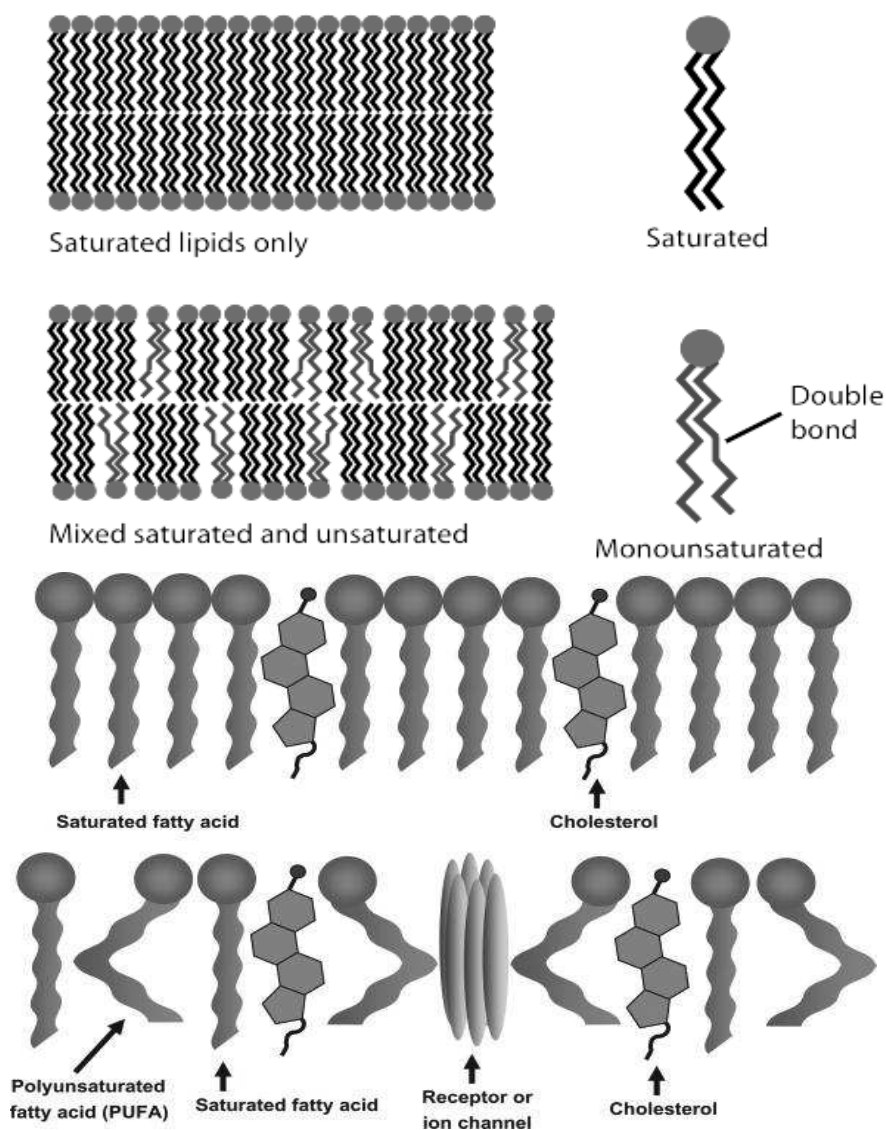


Figure 5: Fluidité membranaire et formation de rafts lipidiques selon la nature de l'acide gras (37).

## 2.1.2 Rôle de médiateurs lipidiques: les eicosanoïdes

Si les AGPI sont d'importants constituants membranaires, ils sont aussi continuellement libérés des phospholipides membranaires sous l'action des phospholipases A2 (PLA2) et de la phospholipase C au niveau des plaquettes (40).

Une fois libres, les AGPI sont, pour la majorité, réincorporés dans les phospholipides membranaires par une activation préalable sous forme d'arachidonyl-CoA en présence d'adénosine triphosphate (ATP) et de coenzyme A (41), mais ils peuvent également être convertis en médiateurs oxygénés: les eicosanoïdes.

Les eicosanoïdes qui regroupent les prostaglandines (PG), prostacyclines (PGI), thromboxanes (TX), leucotriènes (LT) sont synthétisés à partir d'AGPI à 20 carbones qui sont l'acide diholo  $\gamma$ -linoléique (DGLA), l'EPA ou l'acide arachidonique (AA). Si une large proportion de l'acide arachidonique relâché est réincorporée dans les membranes cellulaires, au niveau des plaquettes, la majeure partie est métabolisée pour former des eicosanoïdes (42). La disponibilité de l'AA et de l'EPA constitue le facteur limitant et régulateur de la synthèse des eicosanoïdes (43).

Le type d'eicosanoïdes produit est fonction du type d'AG à 20 atomes de carbone utilisé (44). De manière générale, les médiateurs oxygénés générés à partir des AGPI oméga 6 ont des propriétés opposées à ceux générés à partir des AGPI oméga 3 ; on attribue davantage une action pro-inflammatoire aux AGPI oméga 6 et une action anti-inflammatoire aux AGPI oméga 3 (figure 6) (45).

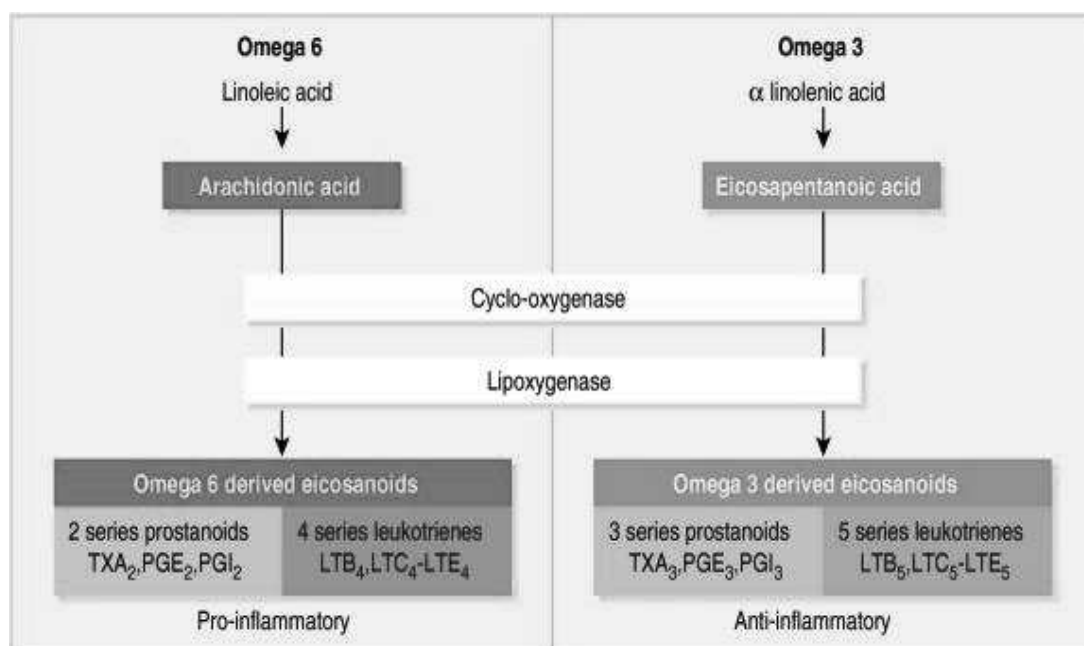


Figure 6: Synthèse des eicosanoïdes à partir des oméga-3 et 6 (46).

L'action de la phospholipase A2, qui hydrolyse la liaison ester au niveau des phospholipides membranaires, libère l'EPA (pour la série oméga 3) dans le cytoplasme, qui peut rentrer dans deux voies métaboliques distinctes: la voie des cyclo-oxygénases (ou COX) générant les prostaglandines (PG), les prostacyclines (PGI) et les thromboxanes (TX) de la série 3 et la voie des lipoxygénases (ou LOX) produisant les leucotriènes (LT) de la série 5 et les acides gras hydroperoxydés.

L'acide arachidonique pour la famille des oméga-6 utilise les deux mêmes voies métaboliques mais produira des PG, PGI et TX de la série 2 ainsi que des LT de la série 4.

Le thromboxane A3 est peu agrégant et peu vasoconstrictant si on le compare au thromboxane A2, et le leucotriène B5 est peu inflammatoire et faible activateur du chimiotactisme comparé au leucotriène B4 (figure 7).

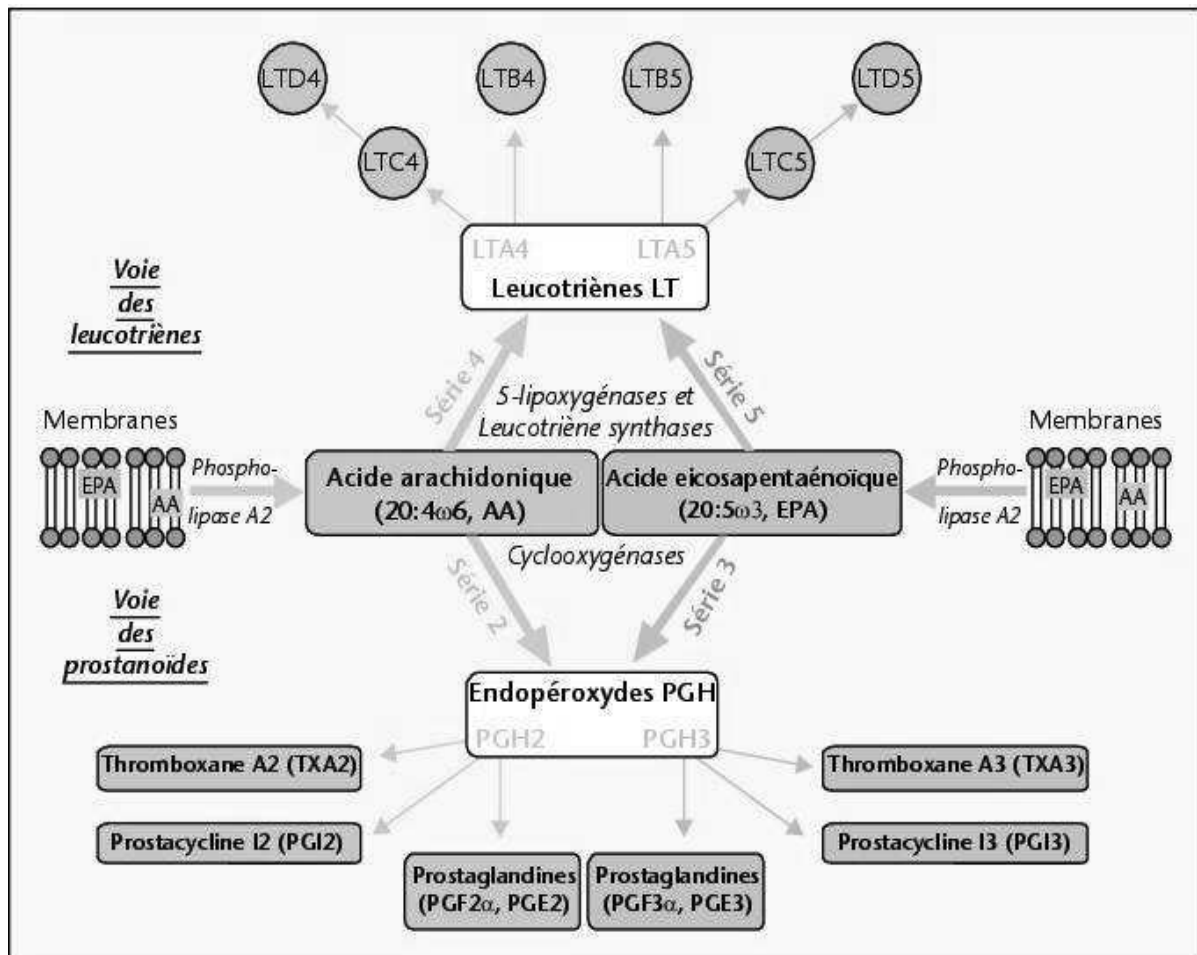


Figure 7: Métabolisation des AGPI par les voies des cyclooxygénases (conduisant à la formation des prostanoides) et de la lipoxygénase (conduisant à la formation des leucotriènes) (14).

L'activité des phospholipases est stimulée par de nombreux composés endogènes incluant la thrombine, l'histamine, la bradykinine, l'angiotensine II et l'épinéphrine, ainsi que par des stimuli mécaniques. Il est généralement admis que l'inhibition des phospholipases par les glucocorticoïdes est liée à la synthèse par ces derniers d'un peptide inhibant les phospholipases appelé lipocortine (47).

L'ingestion d'un régime riche en oméga 3 à longue chaîne a des effets bénéfiques en réduisant par inhibition compétitive l'incorporation de l'acide arachidonique dans les membranes cellulaires et en limitant la conversion de ce dernier en médiateurs actifs. Les phénomènes de thrombose et d'inflammation sont ainsi diminués (14). La figure 8 synthétise les conséquences d'un régime riche en oméga 6 sur la production des médiateurs actifs et les phénomènes de thromboses et d'inflammation qui peuvent en découler.

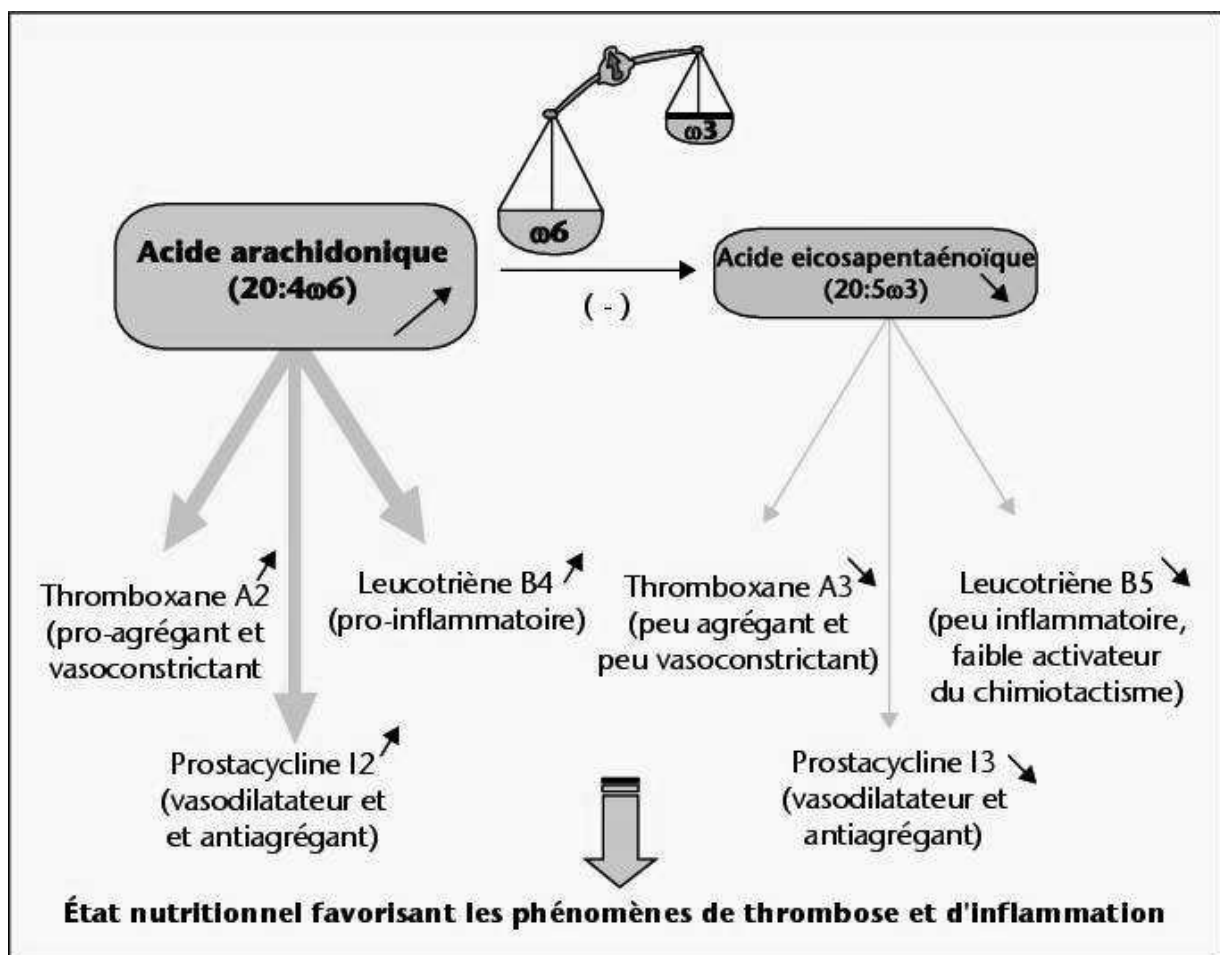


Figure 8: Apport alimentaire en oméga 6 et oméga 3 et synthèse des principaux médiateurs oxygénés (14).

Les dérivés oxygénés produits par le métabolisme des AGPI régulent des fonctions aussi diverses que la reproduction, la physiologie cardiaque, la coagulation sanguine, l'hémostase,

l'inflammation, le fonctionnement des glandes endocrines et exocrines.

Par exemple, le thromboxane A2 (TXA2), issu de la conversion de l'AA au niveau des plaquettes sanguines est un puissant inducteur de l'agrégation plaquettaire. La prostacycline I2 (PGI2), produite par les cellules endothéliales, exerce un effet vasodilatateur vis-à-vis du système vasculaire et un effet anti-agrégant au niveau des plaquettes. L'équilibre entre le tromboxane A2 et la prostacycline I2 au niveau des plaquettes sanguines constitue un élément clé dans la régulation de l'hémostase sanguine.

Les leucotriènes modulent l'activité du système immunitaire en contrôlant la différenciation et les fonctions des lymphocytes T, des mastocytes et macrophages (48).

Dans le tableau 1, les principaux rôles physiologiques exercés par les acides gras polyinsaturés oméga 6 et 3 sont résumés.

Tableau 1: Principaux rôles physiologiques exercés par les acides gras polyinsaturés (14).

<b>Acides gras (appellation commune)</b>	<b>Formule</b>	<b>Rôles physiologiques et/ou nutritionnels majeurs</b>
Acide linoléique	18:2 $\omega$ 6	AGPI essentiel et précurseur métabolique $\omega$ 6. Rôle structural comme constituant majeur des phospholipides membranaires.
Acide $\gamma$ -linoléique	18:3 $\omega$ 6	Effet anti-inflammatoire.
Acide dihomogamma-linoléique	20:3 $\omega$ 6	Précurseur des prostanoïdes de la série 1.
Acide arachidonique	20:4 $\omega$ 6	Rôle structural comme constituant majeur des lipides de structure. Précurseur des prostanoïdes de la série 2 et des leucotriènes de la série 4, des hydroperoxydes, des lipoxines, etc.
Acide docosapentaénoïque	22:5 $\omega$ 6	Constituant des phospholipides membranaires en situation de déficit alimentaire en $\omega$ 3.
Acide $\alpha$ -linoléique	18: 3 $\omega$ 3	AGPI essentiel et précurseur métabolique $\omega$ 3. Effet anti-athérogène.
Acide eicosapentaénoïque	20:5 $\omega$ 3	Précurseur des prostanoïdes de la série 3 et des leucotriènes de la série 5. Effets anti-athérogène, hypotriglycéridémiant, anti-inflammatoire, etc.
Acide docosahexaénoïque	22:6 $\omega$ 3	Rôle structural comme constituant majeur des lipides de structure du système nerveux central.

### 2.1.3 Régulation de l'expression des gènes

En 1990, il est découvert que des médicaments utilisés chez l'homme pour le traitement d'hyperlipidémies provoquent la prolifération des peroxyosomes chez les rongeurs via l'activation de facteurs de transcription appartenant à la superfamille des récepteurs nucléaires, ainsi nommés les « peroxisome proliferator-activated receptors » ou PPAR (49). Un peu plus tard, il a été mis en évidence que les acides gras et leurs dérivés oxygénés étaient les activateurs naturels des PPAR, et régulaient ainsi l'expression d'un grand nombre de gènes (50).

En réalité, plusieurs autres facteurs de transcription activés par les acides gras et leurs dérivés ont été identifiés, parmi lesquels, le récepteur aux rétinoïdes RXR (retinoid X receptor), la protéine de liaison à l'élément de régulation des stéroïdes SREBP-1c (stérol regulatory element- binding protein 1), les facteurs nucléaires hépatiques HNF4 (Hepatic Nuclear Factor 4) et le récepteur hépatique X LXR (Liver X Receptor). La régulation génique s'effectue au niveau des noyaux des cellules par interaction directe (liaison) des acides gras avec ces récepteurs nucléaires (PPAR, HNF4, RXRa, LXRa) ou de façon indirecte en inhibant la transcription du récepteur lui-même (SREBP-1c) (51). Ces effets ont notamment été bien mis en évidence au niveau du foie et du tissu adipeux pour la régulation du métabolisme lipidique (52). Cependant, les AGPI semblent également réguler un certain nombre de gènes impliqués dans les processus de stress oxydatif, de signalisation cellulaire ou encore d'apoptose (53).

## 2.2 Principales allégations sur les oméga-3

### 2.2.1 Oméga 3 et maladies cardiovasculaires

La très faible incidence des maladies cardiovasculaires des populations esquimaudes dont l'alimentation est à base de poissons gras et de mammifères marins du Groenland est à l'origine des recherches entreprises sur les acides gras oméga 3 (54).

Une méta-analyse de 2013 indique que la supplémentation d'oméga 3 chez les patients atteints de maladies coronariennes n'est pas associée à un effet protecteur sur des événements cardio-vasculaires importants. Cependant, les oméga 3 exercent des bienfaits en réduisant la mortalité par causes cardiaques. Ces acides gras polyinsaturés auraient donc des effets préventifs sur certains facteurs de risques. La prise optimale d'oméga 3 ainsi que la durée de supplémentation restent encore à déterminer dans de prochaines études (55).

### 2.2.2 Oméga 3 et fonctions cérébrales

Les tissus nerveux possèdent une forte concentration en acides gras, le DHA peut constituer jusqu'à plus de 50% de sa teneur. La rétine et le cortex cérébral sont particulièrement riches en acides gras à longue chaîne ce qui suggère sa forte implication dans les fonctions neuronales et visuelles (56).

Un régime carencé en oméga 3 entraîne chez le rat des troubles du comportement et altère les performances de l'apprentissage. Mais sa motricité est peu touchée (57).

Des études chez l'homme ont démontrées que de faibles concentrations plasmatiques en oméga 3 sont retrouvées dans certaines symptomatologies neuropsychiatriques et augmenteraient aussi le risque de dépression clinique et de troubles du comportement (58).

Cependant, une étude anglaise a montré que la consommation de poissons n'améliorait pas l'humeur de personnes non dépressives (59). La prescription d'un mélange d'acide oméga 3 riche en EPA, préparé dans le but de «régler l'équilibre émotionnel», ne repose donc pas sur des publications scientifiques ou médicales référencées à ce jour.

Dans l'autisme, une diminution du taux d'acides gras poly-insaturés à très longues chaînes carbonées a été observée dans les hématies; en parallèle, une diminution des concentrations en acides gras oméga-3 (réduction de 23% en DHA), sans modification des taux d'acides gras oméga-6, a été notée dans le sérum (60). Il a par ailleurs été conclu, mais dans une seule étude, que l'EPA pourrait concourir au traitement de l'autisme (61). Concernant les maladies maniaco-dépressives, les quelques résultats publiés sont contradictoires, notamment du fait des divergences de définition de la maladie selon les pays (62). Toutefois, il semble exister une relation entre la consommation de poisson gras et la prévalence de ces maladies (63).

Les acides gras oméga-3 sont incontestablement impliqués dans la physiologie cérébrale aussi bien à long qu'à court terme. Dans le premier cas, il s'agit des effets sur l'élaboration et le maintien des structures cérébrales, et donc sur leurs fonctionnements, étayés par de nombreuses études. L'implication des acides gras oméga-3 à court terme, quand à elle, met en cause des mécanismes physiologiques dans lesquels ces molécules interviennent notamment à travers une modulation des transductions des signaux: il s'agit de voies biochimiques dont le seul lien avec la nutrition provient de l'origine alimentaire des molécules impliquées (64).

### 2.2.3 Oméga 3 et cancers

Dans la plupart des modèles expérimentaux (tumeurs mammaires, coliques ou prostatiques), des régimes riches en acide alpha linoléique ou en AGPI oméga 3 à longue chaîne ralentissent la croissance tumorale, par des mécanismes dont certains sont bien identifiés (ils s'opposent à la biosynthèse et aux effets des eicosanoïdes dérivés de l'acide

arachidonique, et augmentent l'apoptose des cellules tumorales). Dans les études épidémiologiques d'observation, il n'apparaît pas d'association reproductible des risques de cancers avec les apports ou les teneurs sanguines en acide alpha linoléique. Une augmentation du risque de cancer de la prostate avec l'acide alpha linoléique, constatée dans certaines études, n'est pas confirmée par les études les plus récentes. Au total, il n'y a pas de données suffisantes et concordantes pour établir un lien entre la consommation d'acide alpha linoléique et le risque de cancer prostatique (65).

En cancérogenèse mammaire, les expérimentations chez l'animal sont concordantes pour suggérer que les acides gras ont un effet promoteur, d'abord dépendant de la dose, mais aussi affecté par la nature des acides gras apportés. Bien que minimisé par la restriction calorique globale, il existe un effet stimulant spécifique des acides gras sur la cancérogenèse expérimentale mammaire. L'acide linoléique et les AGPI oméga-6 stimulent en général la croissance tumorale, tandis que leurs homologues oméga-3 semblent l'inhiber, ou s'opposer aux effets stimulants des acides gras oméga-6 (66). La plupart des études épidémiologiques ne montrent pas d'association significative entre la consommation de poisson ou d'AGPI  $\omega$ 3 à longue chaîne et les risques de cancers. Cependant, des études de cohortes récentes suggèrent que ces AG, à des niveaux accessibles par l'alimentation, pourraient contribuer à diminuer le risque de certains cancers, notamment de cancer colorectal et des phases tardives du cancer de la prostate (65).

Un grand nombre de travaux a mis en évidence l'implication des AGPI dans de nombreuses fonctions physiologiques fondamentales, comme en témoigne le tableau 2 (liste non exhaustive).

Tableau 2: Effets des acides gras polyinsaturés sur les systèmes physiologiques (67).

<b>Systèmes</b>	<b>Effets</b>
Système cardiovasculaire	Arythmie - Athérosclérose
Système nerveux central	Fonctions cognitives - Plasticité synaptique Neurogenèse - Apoptose neuronale
Rétine	Activité des photorécepteurs
Foie	Lipogenèse de novo - Synthèse et sécrétion de VLDL Oxydation des acides gras - Métabolisme du cholestérol
Système immunitaire	Activation des cellules T - Inflammation
Muscle squelettique	Sensibilité à l'insuline
Plusieurs types cellulaires	Production d'eicosanoïdes - Production de cytokines Croissance cellulaire et différenciation

VLDL: very low density lipoprotein



Il a été montré que les oméga 3 répriment plus efficacement que les oméga-6 les voies de synthèse des triglycérides et d'assemblage des VLDL, réduisant ainsi la sécrétion de ces lipoprotéines dans la circulation sanguine et le risque d'hypertriglycéridémie qu'elles représentent (68).

### 3- Recommandations nutritionnelles en acides gras polyinsaturés

#### 3.1 Apports nutritionnels conseillés en acides gras polyinsaturés

Les apports nutritionnels conseillés (ANC) chez l'homme ont été établis en 2001 par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (AFSSA), puis réévalués en 2010 (tableau 3) en prenant en compte les résultats d'études récentes (65).

La part des lipides totaux dans l'apport énergétique est indissociable de celles des protéines et des glucides. Les données disponibles ont conduit à définir un besoin physiologique en AG totaux de 30 % de l'apport énergétique (AE). En effet, un apport en lipides inférieur à 30% de l'AE conduit à réduire très significativement les apports en AGPI (DHA) en dessous des besoins dans le contexte alimentaire des pays occidentaux. En prévention primaire, les données disponibles indiquent clairement que la quantité d'énergie totale, et non la teneur en lipides des régimes, est très généralement corrélée au risque de maladies telles que syndrome métabolique, diabète, obésité, maladies cardio-vasculaires, cancers et DMLA. Elles indiquent également que la forte diminution de la part des lipides en dessous de 35% de l'AE, au profit de glucides, n'induit au mieux aucun bénéfice en termes de réduction du risque des maladies évoquées. Ainsi, après considération des besoins physiologiques minimaux et optimaux, un apport en lipides totaux de 35 à 40% de l'AE est conseillé chez l'adulte pour un apport énergétique proche de 2000 kcal (69).

Tableau 3: Apports nutritionnels conseillés (ANC) pour un adulte consommant 2000 Kcal/jour (Avis du 1er mars 2010 de l’AFFSA) (65).

		AG indispensables			AG non indispensables				Lipides totaux
		LA	ALA	DHA	EPA	Acide oléique	AGS Totaux	dont AGS athérogènes	
<sup>(1)</sup> Besoin physiologique minimal		2	0,8	250 mg	-	-	-	-	30
Prévention du risque	Syndrome métabolique - diabète - obésité	2	0,8	500 mg	-	-	-	-	30-40
	Pathologies cardiovasculaires	5	1	500-750 mg	≤ 20	≤ 12	≤ 8		35-40
	Cancers : sein et colon	2	0,8	500 mg	-	≤ 12	-	-	35-40
	Pathologies neuro-psychiatriques	2	0,8	≥ 200-300 mg	-	-	-	-	35-40
	DMLA	≤ 4	0,8	500 mg	-	-	-	-	≤ 40
<b>ANC 2010</b>		<b>4</b>	<b>1</b>	<b>250mg</b>	<b>250mg</b>	<b>15-20</b>	<b>≤ 12</b>	<b>≤ 8</b>	<b>35-40</b>

Les valeurs sont exprimées en pourcentage de l’AET, excepté pour l’EPA et le DHA.

<sup>(1)</sup> correspond à un apport en AG nécessaire pour éviter tout syndrome de déficit alimentaire en AG indispensables. Ces recommandations assurent un bon fonctionnement de l’ensemble de l’organisme et notamment le développement et le fonctionnement cérébral (65).

Concernant le LA, au total, sur la base des données disponibles, le besoin physiologique minimal en acide linoléique est estimé à 2 % de l'AE, ce qui équivaut à 4,4 g/j pour un apport énergétique de 2000 Kcal/j. L'agence établit l'ANC à 4 % de l'AE (8,8 g/j). Cette valeur est identique à l'ANC de 2001 et résulte à la fois du souci d'atteindre un total en AGPI favorable à la prévention cardiovasculaire et d'en limiter les apports pour respecter le rapport acide linoléique/acide  $\alpha$ -linoléique inférieur à 5.

Pour l'ALA, sur la base des données disponibles, le besoin physiologique minimal en acide  $\alpha$ -linoléique est estimé à 0,8 % de l'AE pour l'adulte, ce qui équivaut à 1,8 g/j pour un AE de 2000 Kcal/j. L'ANC a été élevé à 1 % de l'AE soit 2,2 g/j (contre 0,8 % en 2001) compte tenu des données favorables déduites de nombreuses études épidémiologiques et pour limiter le déséquilibre entre les deux familles d'AGPI lorsque la consommation en AGPI oméga-6 est haute.

Pour le DHA, les données nouvelles, en particulier celles relatives à la très faible conversion de l'acide  $\alpha$ -linoléique en DHA aujourd'hui clairement démontrée, ont conduit à fixer le besoin physiologique minimal à 250 mg/j pour un adulte (soit 0,113 % de l'énergie), valeur 2 fois plus élevée que celle suggérée en 2001.

Auparavant, il n'existait pas d'ANC pour l'EPA, car les données étaient insuffisantes. Aujourd'hui un ANC pour l'EPA a été défini, sur la base des données bibliographiques regroupant souvent EPA+DHA. Ainsi, un ANC de 250 mg/j est recommandé pour l'EPA, par soustraction à partir de la valeur de 500 mg/j pour la somme EPA+DHA.

Parmi les acides gras saturés, l'Afssa distingue à présent un sous-groupe « acide laurique, myristique et palmitique », athérogènes en cas d'excès. Les ANC pour ce sous-groupe ont été fixés à 8 % de l'AET, et globalement l'Afssa considère prudent de maintenir un apport en AGS totaux inférieur à 12 % (contre 8 % en 2001).

L'acide oléique est désormais bien identifié au sein du groupe hétérogène « monoinsaturés » dont il est le composant très majoritaire dans l'alimentation, et doit représenter 15 à 20 % de l'AET. La limite inférieure d'apport est justifiée par le risque lié à la substitution de cet acide gras par les AGS « athérogènes en excès ». Quant à la limite supérieure d'apport, elle est suggérée par des données épidémiologiques et cliniques sur les facteurs de risque cardiovasculaires.

Le caractère novateur des ANC 2010 par rapport aux ANC de 2001, tient compte globalement d'une consommation plus élevée de lipides et d'AG oméga-3, et une attention particulière portée à un groupe d'AGS spécifiques, considéré comme athérogène en excès. Les conseils concrets qui en découlent sont de privilégier les huiles végétales riches en ALA et présentant un rapport LA/ALA proche de 5, ainsi que les poissons gras. Il est également conseillé de modérer la consommation des graisses industrielles et animales, dans la limite de l'apport énergétique conseillé (65).

### 3.2 Situation de la consommation en acides gras polyinsaturés

Depuis une dizaine d'années, l'apport quantitatif en lipides des français s'est stabilisé à 35-38 % de l'AET (70). Autrefois supérieure aux recommandations (cf. ANC, 2001), cette consommation en lipides totaux est à présent dans la nouvelle marge proposée par l'Afssa (35-40 %). Cependant d'un point de vue qualitatif, la réalité de la consommation en AG ne correspond pas aux recommandations préconisées. Les données (tableau 4) amènent à considérer que l'apport en ALA est insuffisant en France et en Europe car loin de couvrir les apports nutritionnels recommandés alors que la consommation française en LA est suffisante, voire supérieure à celle qui est préconisée.

La consommation moyenne en DHA rapportée dans l'étude SU.VI.MAX semble assez proche des recommandations (250 mg DHA/j). Cependant, il existe dans la population étudiée une très grande variabilité dans les niveaux d'apports en DHA, suggérant que ce résultat n'est peut être pas représentatif de l'ensemble de la population française. La consommation en EPA est trop faible.

Tableau 4: Consommation en LA, ALA, DHA et EPA d'après différentes études comparativement aux ANC 2010.

Études		TRANSFAIR (71)	SU.VI.MAX (72)	AQUITAINE (73)	INCA 2 (74)	<b>ANC 2010 (65)</b>
Année		1999	1994-1998	2001	2006-2007	
Pays		Europe	France	France	France	
Population		300 hommes 463 femmes	2099 hommes 2785 femmes	61 femmes parturientes 79 femmes non parturientes	2624 adultes 1455 enfants	
LA (g/j)	Homme	8,3	10,6		17,6	<b>10</b>
	femme	6,8	8,1	9		<b>8</b>
ALA (g/j)	Homme	0,6	0,94		1	<b>2,5</b>
	Femme	0,5	0,74	0,7		<b>2</b>
DHA (g/j)	Homme		273			<b>250</b>
	Femme		226			<b>250</b>
	Homme		150			<b>250</b>
EPA (g/j)						
	Femme		118			<b>250</b>

Récemment, des études métaboliques et post mortem indiquent que le fœtus accumule 70 mg d'oméga-3 par kg et par jour, principalement en DHA, au cours de la deuxième moitié de la grossesse (75). Pour atteindre cet objectif, l'organisation mondiale de la santé recommande que les femmes enceintes aient un apport de 300 mg/j d'oméga-3. Cependant, des enquêtes rapportent que les apports quotidiens chez les femmes enceintes sont nettement inférieurs à ce chiffre recommandé en raison de l'avis contradictoire fournis aux femmes enceintes pour réduire la consommation de mercure et de dioxine contenus dans le poisson (76).

Le méthylmercure est particulièrement toxique pour le système nerveux et le cerveau en développement. L'exposition au cours de la grossesse et de la petite enfance constitue par conséquent un problème. Les femmes enceintes consommant jusqu'à deux portions de poisson par semaine présentent peu de risques de dépasser la dose provisoire hebdomadaire tolérable de méthylmercure, à condition qu'elles ne consomment ni thon rouge ni thon albacore. (Il y a peu de risques que ces espèces se trouvent dans le thon en boîte commercialisé en Europe). Pour les dioxines, un délai de plusieurs années serait nécessaire pour réduire les concentrations dans l'organisme humain. Il n'est par conséquent pas possible aux femmes souhaitant devenir enceintes de réduire ces concentrations sans exclure complètement les poissons de leur alimentation plusieurs années avant la conception. Cependant, les femmes qui consomment jusqu'à deux portions par semaine de poisson gras auront très peu de risques de dépasser la dose provisoire hebdomadaire tolérable pour les dioxines (77).

Les facteurs susceptibles d'affecter les taux des contaminants se trouvant dans le poisson sont les suivants : l'espèce ; le stade de développement et l'alimentation des poissons ; la saison ; et le lieu de capture. Ces taux varient de manière considérable au sein d'une même espèce et entre les espèces, que ce soit pour le poisson sauvage ou pour le poisson d'élevage (77).

### 3.3 Équilibre du rapport $\omega 6/\omega 3$

L'essentiel de la consommation des acides gras  $\omega 3$  et  $\omega 6$  réside dans un rapport adéquat, ce qui est loin d'être le cas dans l'alimentation occidentale (tableau 5). Le rapport LA/ALA est estimé à 10/1 voir à 15/1 en Europe alors qu'il devrait idéalement tendre vers 5. Les oméga-3 et les oméga-6 entrent en compétition au niveau des enzymes responsables du métabolisme des AGPI. Ainsi, un excès d'apport en LA est susceptible de compromettre la production d'EPA et de DHA à partir de l'ALA (78). Le déséquilibre du rapport LA/ALA observé actuellement fait donc suite à une sous consommation en ALA.

Tableau 5: Rapport oméga 6/oméga 3 dans plusieurs populations (79).

Population	Rapport LA/ALA
Paléolithique	0,79
Grèce (avant 1960)	1,00-2,00
Japon (actuel)	4
Inde rurale (actuelle)	5,00-6,1
Inde urbaine (actuelle)	38-50
Angleterre et Europe du nord (actuelles)	15
Etats Unis (actuels)	16,74

Un régime alimentaire avec un important déséquilibre en faveur des oméga-6 est considéré comme un facteur de l'augmentation des maladies impliquant le système immunitaire, inflammatoire et les réponses oxydatives (maladies cardiovasculaires, certains cancers, pathologies auto-immunes...) (tableau 6) (80).

Tableau 6: Effets des différents rapports oméga 6/oméga 3 dans l'alimentation (81).

Rapport $\omega 6/\omega 3$	Effets
2/1 à 3/1	Diminution de l'inflammation dans la polyarthrite rhumatoïde
2,5/1	Diminution de la prolifération cellulaire dans les cancers colorectaux
4	Diminution de 70% de la mortalité par maladie cardiovasculaire
5	Diminution de la sévérité de l'asthme
10	Augmentation de la sévérité de l'asthme

#### 4- Les sources en acides gras polyinsaturés

##### 4.1 Les sources naturelles

Les huiles d'origine végétales sont généralement plus riches en AGPI à chaîne relativement courte de 18 carbones alors que les huiles de poisson ou les graisses de mammifères marins sont plus riches en AGPI à 20 et 22 carbones (82).

Ainsi, les huiles de carthame et de maïs sont riches en acide linoléique (18:2  $\omega 6$ ). L'huile de lin, en revanche, est riche en acide alpha-linolénique ou ALA (18:3  $\omega 3$ ). Les huiles de poissons contiennent surtout de l'acide docosahexaénoïque ou DHA (22:6  $\omega 3$ ) et de l'acide eicosapentaénoïque ou EPA (20:5  $\omega 3$ ).

#### 4.1.1 Les sources d'origines végétales

Toutes les huiles contiennent une forte quantité d'oméga 6, mais sont différemment enrichies en oméga 3 qui restent minoritaires (tableau 7). Les huiles contenant le plus d'ALA sont essentiellement les huiles de lin, de colza et de noix.

Les huiles les plus pauvres en oméga 3 sont les huiles de tournesol, de pépin de raisin, de maïs, d'arachide, de noisette et d'olive (83).

Tableau 7: Contenu des huiles en oméga 3 et 6 (84).

Huiles	LA g/100g d'huile	ALA g/100g d'huile	$\omega 6/\omega 3$
Lin	13,9	54,2	0,25
Colza	22,3	9,1	2,45
Noix	55,1	12,9	4,2
Soja	53,1	7,7	6,9
Germes de blé	55,7	7,8	7,1
Olive	8,2	0,85	9,6
Arachide	23,9	0,5	47,6
Germes de maïs	55,3	0,93	59
Pavot	72,8	1	73
Noisette	16,1	0,2	80
Pépins de courge	49,4	0,48	103
Tournesol	63	0,5	126
Pépins de raisin	65,9	0,48	137
Carthame	74	0,47	157
Sésame	42,7	-	-

L'apport en ALA est insuffisant dans l'alimentation française. Il convient donc de faciliter l'accès de cet acide gras aux consommateurs et de trouver des sources riches en oméga 3. L'huile de lin est intéressante en termes : d'accessibilité, puisque le lin et ses dérivés se cultivent et se commercialisent en France et en Europe ; d'apport en ALA (54,2 % en

moyenne) et de rapport  $\omega 6/\omega 3$  ( $R=0,25$ ), qui est un des plus bas des huiles linoléniques. Depuis 1973, la consommation de l'huile de lin était proscrite en France. Cette restriction était fondée sur un avis du conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHPF) qui avait considéré (en 1967 puis en 1997), que le risque de polymérisation de cette huile (connue pour sa siccativité) et sa richesse en acide  $\alpha$ -linoléique étaient suffisants pour en interdire l'usage alimentaire. Suite à une réévaluation des données scientifiques disponibles sur la stabilité de l'huile de lin, l'introduction de cette huile a été autorisée, en 2008, en mélange comme complément alimentaire pour l'alimentation humaine courante, puis le dernier arrêté de juillet 2010, autorise la consommation de l'huile de lin vierge pure (décret NOR : ECEC0911344A du J.O. du 21 juillet 2010) (85) (86).

Quelques végétaux comme le cresson, le chou et les épinards sont également sources d'oméga 3 (83).

Les micro-algues trouvées dans la biodiversité marine produisent des AGPI (DHA et EPA) (figure 9).

Ondotella aurita est reconnue pour sa teneur en lipide de très bonne qualité puisque les oméga-3 directement assimilables sont bien représentés (25,6% d'EPA et 2,5% de DHA).

L'huile extraite de Schizochytrium sp à teneur élevée en acide docosahexaénoïque (32% DHA) à reçu en 2003 une autorisation de mise sur le marché par la commission européenne (87).

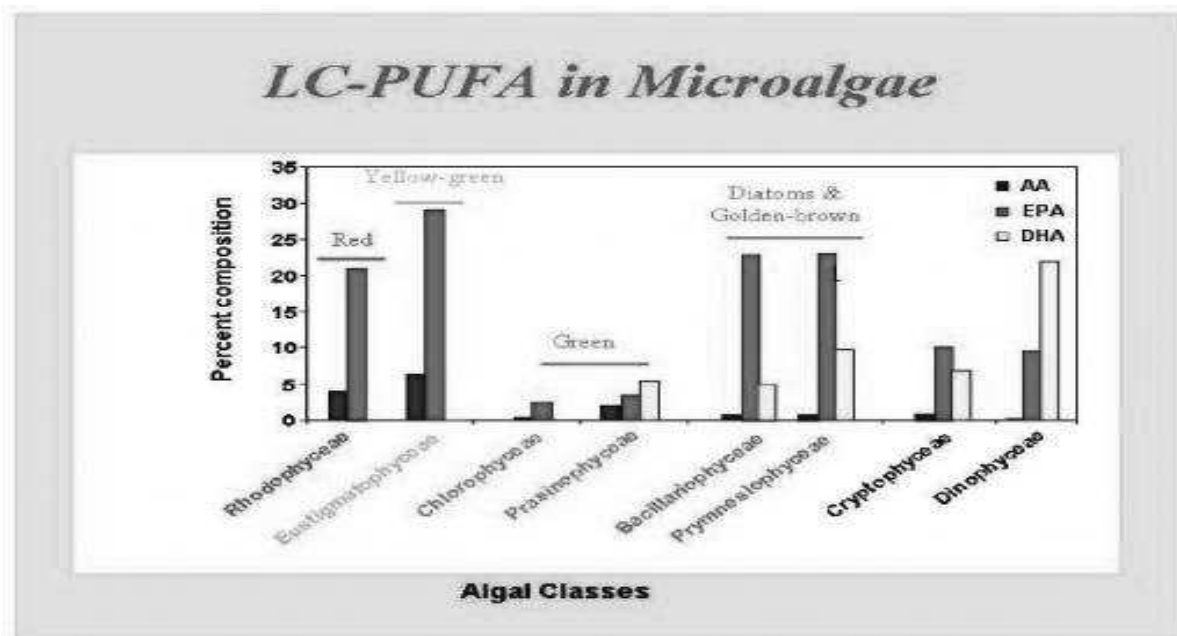


Figure 9: Distribution des acides gras polyinsaturés (EPA/DHA) dans les différentes classes de micro-algues (88).



À l'heure actuelle, la contribution des micro-algues et des champignons marins dans l'industrie des acides gras essentiels est faible (voire négligeable), mais il y a de fortes raisons de penser qu'un changement de stratégies devrait se produire dans les années à venir, en raison notamment de la problématique de gestion de la ressource et la diminution de certaines espèces de poissons à la base de la production de ces oméga-3, d'un plus faible coûts de production concernant l'étape de purification comparé aux huiles de poissons, de la présence d'acides gras en oméga-3 en fortes concentrations au niveau de ces micro-algues, d'une nécessaire production à partir d'une source renouvelable (fermentation, photobioréacteur), d'un meilleur contrôle de la production (micro-organismes hétérotrophes), d'une meilleure connaissance des voies métaboliques et de son exploitation pour améliorer les conditions de production. De plus, dans le milieu marin, les micro-algues et autres micro-organismes apparaissent comme les producteurs primaires d'oméga-3. Bien qu'il ait été démontré que la synthèse de *novo* de ces acides était possible chez les poissons, la présence de ces acides dans ces organismes est plus probablement liée à leur alimentation (88).

#### 4.1.2 Les sources d'origines animales

Les poissons constituent une source privilégiée en DHA et EPA (tableau 8) qu'ils acquièrent par leur alimentation (micro-algues et plantes marines) notamment. Leurs teneurs varient fortement entre espèces de poissons, selon la saison, le cycle de reproduction et l'alimentation des animaux. Une étude a montré que pour la sardine, la teneur en lipide de la chair varie de 1,2 à 18,4 g pour 100 g au cours de l'année (89).

Tableau 8: Teneur en oméga 3 des poissons gras et maigres.

<b>Teneurs en lipides totaux</b>	<b>Teneur en oméga 3 (DHA et EPA)</b>	<b>Espèces de poissons</b>
Poissons gras (>2 %)	Forte teneur (3 g/100 g)	Saumon <sup>(1)</sup> , Sardine <sup>(1)</sup> , Maquereau <sup>(1)</sup> , Hareng <sup>(1)</sup> , Truite fumée <sup>(2)</sup>
	Teneur moyenne (1,4 g/100 g)	Rouget, Anchois, Pilchard Bar ou Loup, Truite, Dorade, Turbot, Eperlan, Brochet, Flétan
Poissons maigres (<2 %)	Faible teneur (0,3 g/100 g)	Thon (conservé), Colin ou lieu noir, Cabillaud, Merlan, Sole, Julienne, Raie, Merlu, Baudroie ou Lotte, Carrelet ou Plie, Limande

<sup>(1)</sup> tout type de conservation (frais, surgelé, fumé, conservé...)

<sup>(2)</sup> la truite fumée est une espèce différente de la truite de rivière « classique »

Une variabilité naturelle est attendue autour de ces estimations. En effet, la taille des poissons, la période du cycle de reproduction, le lieu de prélèvement, l'emplacement du prélèvement sur le filet (ventral ou dorsal, antérieur ou postérieur) ou encore les conditions d'élevage pour les produits d'aquaculture, peuvent influencer à des degrés variables la composition nutritionnelle des produits aquatiques (90).

Il est préconisé de manière générale de manger au moins deux portions de 100 g de poisson (de préférence des poissons gras) par semaine. Les poissons frits sont à éviter ainsi que sous forme congelés car ils contiennent de faibles quantités d'oméga 3 (91).

Alors que les dérivés à longue chaîne de la famille des oméga-3 sont apportés par les produits marins (poissons gras et crustacés), la viande, les abats et les œufs apportent principalement des AGPI oméga 6 (92).

## 4.2 Enrichissement industriel en acides gras polyinsaturés

### 4.2.1 Enrichissement indirect

Actuellement, on cherche à augmenter la teneur en ALA et en dérivés à longue chaîne des produits animaux (viande, laitages, œufs), en contrôlant l'alimentation des animaux

d'élevage (tableau 9 et 10).

Les mécanismes physiologiques et biochimiques de la digestion induisent des modifications (parfois radicales) des nutriments, à commencer par les lipides. C'est ainsi que les animaux mono-gastriques (volaille, porc, lapin, cheval), doivent être considérés dans une certaine mesure différemment des poly-gastriques. Chez ces derniers, les bactéries du rumen hydrogènent les AGPI des végétaux ; de ce fait la viande des poly-gastriques est beaucoup moins riches en AGPI (plus de 2 fois moins). En d'autres termes, la viande porcine est incontestablement plus riche en AGPI que la viande bovine. Par conséquent les tentatives d'enrichissement en AGPI via l'alimentation seront beaucoup plus efficaces avec le cochon ou le lapin qu'avec le bœuf ou l'agneau (tableau 9 et 10) (93).

Tableau 9: Supplémentation de l'alimentation des porcs par 15 % de graines de lin pendant 42 jours et résultats des taux en ALA et DHA (93).

	Contrôle	Porcs nourris avec des graines de lin
ALA (% des AG totaux)	1,1	7,9
DHA (% des AG totaux)	0,07	0,05

Les données quantitatives (g/100 g de viande) ne sont pas calculées dans cette publication.

Tableau 10: Supplémentation de l'alimentation des agneaux avec du poisson ou de l'huile de poisson pendant 46 jours et répercussion sur les taux d'ALA et de DHA (93).

Viande d'agneau	Témoin	Régime poisson	Régime huile de poisson
ALA (g/100g de viande)	0,021	0,008	0,0120
DHA (g/100g de viande)	0	0,004	0,0017

Le régime " poisson " est à base de 9 % de poisson. Le régime " huile de poisson " est à base de 1,5 % d'huile de poisson.

Les œufs constituent en quelque sorte le modèle de valorisation alimentaire, car la nature des acides gras du jaune d'œuf est en relation notable avec la nature de lipides mangés par la poule. On a ainsi pu observer les effets de diverses huiles données dans l'alimentation de poules pondeuses sur la composition des œufs qu'elles produisent (tableau 11) (93).

Tableau 11: Effets de diverses huiles données dans l'alimentation de poules pondeuses sur la composition des œufs qu'elles produisent. Teneur dans le jaune d'œuf.

	Contrôle	Poules pondeuses nourries avec de l'huile de :			
		poisson	lin	soja	carthame
ALA % des acides gras	0,4	0,4	9,4	1,7	0,06
EPA % des acides gras	-	2,1	0,3	-	-
DHA % des acides gras	0,6	6,3	2,2	1,8	0,2
$\omega 6 / \omega 3$	17,8	1	1,6	8,1	120

Les régimes sont à 10 % d'huiles, soit de poisson, soit de lin, soit de carthame. Les témoins sont à 2,9 % de lipides non spécifiés.

Une étude a démontrée des liens directs entre l'apport d'acide linoléique de l'aliment et la teneur en oméga 3 de la viande de lapin; l'absence de synthèse endogène excluant toute influence direct du taux lipidique. Elle confirme la possibilité d'enrichir fortement la viande de lapin en oméga 3 par incorporation de graines de lin extrudées sans modification des caractéristiques hédoniques des produits (94).

Dans une autre étude, il a été évalué l'utilisation de PorcOmega (POM), une formulation stabilisée de farine de poisson, comme source de DHA pour l'enrichissement des produits de porc et de volaille ainsi que son impact sur les qualités sensorielles de la viande cuite et des œufs. Une augmentation du niveau en oméga 3 a bien été retrouvée dans les produits de porc et de poulets avec des rations de POM allant jusqu'à 10%. Cependant quelques déficits au niveau de la saveur ont été notés en employant des rations plus élevées de POM (dépassant 15%). Au taux modestes d'alimentation (5-10% POM), la viande et les œufs restent agréables au goût (95).

#### 4.2.2 Enrichissement direct

L'autre moyen est l'enrichissement direct des produits alimentaires, auxquels on ajoute une matière première riche en acides gras oméga-3.

Mais incorporer des oméga-3 d'origine animale, comme de l'huile de poisson, dans des aliments n'est pas facile car les caractéristiques sensorielles et fonctionnelles peuvent être

altérées du fait du processus d'oxydation.

Des chercheurs brésiliens ont expérimentés les effets de la micro-encapsulation des oméga-3 et de l'ajout d'extrait de romarin sur les qualités sensorielles et technologiques du pain blanc. La micro-encapsulation permet de protéger les acides gras polyinsaturés de l'oxydation et de résister aux températures de cuisson, l'extrait de romarin qui est un antioxydant naturel a l'avantage d'être bien accepté par les consommateurs (96).

Depuis quelques années, des mélanges d'huiles (huiles combinées) ou de margarines enrichies ont été mis sur le marché. Le tableau 12 présente les rapports LA/ALA de quelques margarines enrichies en ALA. Leurs rapports en LA/ALA sont satisfaisants vis-à-vis des ANC. Même si les margarines enrichies en acides gras oméga 3 peuvent être jusqu'à 400 fois plus riches (4%) en ALA qu'une margarine à base de tournesol (0,01%), leurs teneurs en ALA restent inférieures à celle des huiles linoléiques.

Tableau 12: Rapport acide linoléique / acide  $\alpha$ -linoléique (LA/ALA) de différentes margarines enrichies en acides gras oméga 3 (97).

Margarines enrichies	rapport LA/ALA
St Hubert oméga 3 doux	4
St Hubert 41	2,6
St Hubert oméga 3 huile d'olive	2,7
Primevère double effet cuisson	3,9
Primevère double effet tartine	3,8
Fruit d'or oméga 3 tartine cuisson	4,5

Le tableau 13 présentent les rapports LA/ALA d'huiles combinées retrouvées sur le marché français. L'utilisation d'huiles combinées permet d'avoir au sein d'un même produit, un échantillon des différents acides gras présents dans plusieurs huiles. Pour le consommateur, le choix de l'huile pour avoir un bénéfice d'apport en oméga 3 se trouve simplifié.

Tableau 13: Composition nutritionnelle de quelques huiles combinées en vente sur le marché français (97).

Huiles combinées	composition	rapport LA/ALA
Lesieur Epi d'or céréales et fruits cuisson et assaisonnement	germe de maïs, germe de blé, noix, pépins de raisin	46,5
Monoprix bien vivre huile 4 graines	tournesol 55%, tournesol à haute teneur en acide oléique 25%, colza 15%, pépin de raisin 5%	32
Intermarché Bouton d'or oméga-6 et 3	oléine de palme, olive vierge extra 20%, tournesol oléique, colza, tournesol, poisson	11,6
Bio Planète Huile pour salade et crudités	colza, carthame, olive	4,6
Emile Noël Huile vierge oméga 3 biologique	colza 50%, sésame 25%, olive 15%, noix 5%, chanvre 5%	2,7
Huilerie Vigean Biocolive	colza 60%, olive 40%	2,4

Les rapports sont différents d'une marque à une autre, il est dans l'intérêt des consommateurs de vérifier la composition de chaque huile avant l'achat. Il existe cependant une réglementation pour leurs permettent d'y voir plus clair.

Avec les techniques d'enrichissement actuelles, on pourrait penser que les apports nutritionnels conseillés en oméga 3 soient couverts, cependant l'apport en ALA d'une margarine ou d'une huile combinée reste malgré tout très inférieur comparé à une huile linoléique naturellement riche en oméga 3 (tableau 14).

Tableau 14: Apport alimentaire en acide  $\alpha$ -linoléique (ALA en g) et % d'apport nutritionnel quotidien conseillé (ANC sur la base des ANC 2010) pour une ration journalière en lipides visibles estimée à 20 g (97).

Aliment	Apport alimentaire en ALA (g) pour 20 g de produit consommés (environ 2 cuillères à soupe)	% ANC 2010 recouverts pour un apport de 20 g de produit
Huile de lin	9,4	470
Huile de noix	2,4	120
Huile de colza	2	100
Margarine enrichie en acides gras n-3	0,8	40
Huile Isio 4	0,4	20

En conclusion, il faut privilégier une huile linoléique comme l'huile de colza, de noix ou de lin aux margarines enrichies et aux huiles combinées.

#### 4.2.3 Réglementation de l'usage des allégations nutritionnelles en oméga 3

Les étiquetages des produits mentionnent depuis de nombreuses années la présence d'oméga 3 ou 6 dans leurs compositions. Plus récemment, ils font aussi état d'une relation plus complexe entre ces substances et une fonction sur la santé.

Depuis le règlement (CE) n° 1924/2006 (Union européenne, 2006a), adopté le 20 décembre 2006, qui définit les allégations nutritionnelles et de santé, l'utilisation de ces allégations est encadrée (tableau 15) (98).

Un aliment est « **source d'acide gras oméga 3** » dès lors qu'il contient au moins 0,3 g d'ALA pour 100 g et 100 Kcal, ou au moins 40 mg d'EPA et de DHA combinés pour 100 g et 100 Kcal (98).

Un aliment est « **riche en oméga 3** » dès lors qu'il contient plus de 2 fois la valeur seuil prévue pour l'allégation « source », soit au moins 0,6 g d'ALA pour 100 g et 100 Kcal, ou au moins 80 mg d'EPA et de DHA combinés pour 100 g et 100 Kcal (98).

Tableau 15: Exemple d'allégations de santé génériques figurant dans le projet de règlement de la Commission européenne (98).

<b>Allégation de santé générique</b>	<b>Conditions d'utilisation</b>
L'ALA contribue au maintien d'une cholestérolémie normale	La denrée alimentaire est au moins une source d'ALA au sens de l'allégation « source d'acide gras oméga-3 ». Le consommateur doit être informé que l'effet bénéfique est obtenu par la consommation journalière de 2 g d'ALA.
Le DHA contribue au fonctionnement normal du cerveau	La denrée alimentaire contient au moins 40 mg de DHA pour 100 g et pour 100 kcal. Le consommateur est informé que l'effet bénéfique est obtenu par la consommation journalière de 250 mg de DHA.
Le DHA contribue au maintien d'une vision normale	La denrée alimentaire contient au moins 40 mg de DHA pour 100 g et pour 100 kcal. Le consommateur est informé que l'effet bénéfique est obtenu par la consommation journalière de 250 mg de DHA.
EPA et DHA contribuent à une fonction cardiaque normale	La denrée alimentaire est au moins une source d'EPA et de DHA au sens de l'allégation « source d'acide gras oméga-3 ». L'allégation peut être utilisée si le consommateur est informé que l'effet bénéfique est obtenu par la consommation journalière de 250 mg d'EPA et de DHA.

#### 4.3 Médicaments contenant des oméga-3

Plusieurs spécialités médicamenteuses ont vu le jour suite aux nombreuses études qui mettent en avant leurs bénéfices sur la santé.

**OMACOR** capsule molle, ce médicament contient 90% d'esters éthylique d'acides gras oméga 3. Cette spécialité est déremboursée depuis le 1er mars 2015. L'OMACOR a la propriété de faire baisser le taux de triglycérides dans le sang et il diminue par ailleurs légèrement la capacité du sang à coaguler.

Ce médicament est utilisé dans le traitement des hypertriglycéridémies persistantes malgré



un régime adapté et assidu, et en complément des traitements de référence, dans la prévention des récurrences de l'infarctus du myocarde.

L'étude GISSI-Prevenzione avait initialement démontré un bénéfice clinique d'OMACOR en termes de morbi-mortalité en tant que traitement adjuvant en prévention secondaire de l'infarctus du myocarde, en association aux traitements de référence utilisés dans cette étude (statines, antiagrégants plaquettaires, bêtabloquants et IEC). Cette étude ancienne (1998), ouverte, reposait sur des stratégies thérapeutiques non optimales (99).

Les résultats d'études récentes, de méthodologies rigoureuses (études cliniques randomisées, méta-analyses) avec des effectifs importants, n'ont pas mis en évidence l'efficacité d'OMACOR en prévention secondaire. Ainsi, l'efficacité de l'OMACOR, dans la prise en charge des patients coronariens ne peut être clairement établie.

En conséquence, le service médical rendu d'OMACOR est insuffisant pour justifier son remboursement (99).

**YSOMEGA** 1g capsule molle, n'est également pas remboursé par la sécurité sociale.

Ce médicament contient des acides gras essentiels (au minimum 32 % d'acide eicosapentaénoïque et 20 % d'acide docosahexaénoïque), obtenus à partir d'huile de poisson. Ils ont la propriété de faire baisser le taux de triglycérides dans le sang.

Il est utilisé dans le traitement de l'hypertriglycéridémie en complément d'un régime adapté (100, 101).

Les oméga-3 sont aussi retrouvés dans de nombreux compléments alimentaires, dont voici quelques exemples :

**GYNEFAM** est un complément alimentaire destiné aux femmes enceintes. Présenté sous forme de capsules contenant chacune 200 mg de DHA, il peut être utilisé tout au long de la grossesse (101).

**OLIGOBS grossesse oméga-3**, est présenté sous forme de capsules contenant 225 mg de DHA et 50 mg d'EPA. Ce complément est formulé pour répondre à la fois aux besoins des femmes durant la grossesse, mais aussi à ceux de leur fœtus, notamment à partir du 4ème mois de grossesse où les besoins en oméga 3 sont accrus (101).

En 1986, une équipe de chercheurs composée de pharmaciens et de médecins a développé de nouvelles formes contenant des oméga-3 d'origine marine (EPA et DHA) sous la marque **LERO**. Ils se disent très vigilants sur la qualité des ingrédients qu'ils utilisent pour la fabrication de leurs produits, notamment sur la teneur en mercure. Ils effectuent tous les contrôles exigés par la réglementation européenne et la teneur en mercure des huiles de poissons de leur gamme est très en dessous du seuil fixé par cette réglementation (102).

## Partie II: Les acides gras oméga-3 et la prématurité

### 1-Définition d'un accouchement prématuré

Selon l'OMS, un accouchement prématuré survient entre la 22ème et la 37ème semaine d'aménorrhée (SA) révolue, soit avant 259 jours d'aménorrhée d'un enfant de plus de 500 g.

Cette notion recouvre trois sous-catégories:

- la prématurité extrême (<28 semaines);
- la grande prématurité (entre la 28ème et la 32ème semaine);
- la prématurité moyenne, voire tardive (entre la 32ème et la 37ème semaine).

Le déclenchement du travail ou l'accouchement par césarienne ne devrait pas être prévu avant 39 semaines achevées sauf indications médicales.

Chaque année, environ 15 millions d'enfants naissent prématurément dans le monde (103). L'incidence de la prématurité est d'environ 11 % en Amérique du Nord, 5,6 % en Océanie et 5,8 % en Europe (104). Le tableau 16 présente les taux de naissances prématurées dans différents pays.

Tableau 16: Taux de naissances prématurées dans divers pays (104).

Pays	Taux de naissances prématurées
États-Unis	12,70%
Canada	7,60%
Royaume-Uni	7,60%
Allemagne	7,60%
France	6,20%
Finlande	5,20%
Suède	5,60%
Norvège	8,50%
Danemark	6,10%
Australie	7,90%
Mozambique	15,40%

Une femme sur cinq vit une période d'hospitalisation pendant sa grossesse. Parmi celles-ci, une sur trois le sera pour menace d'accouchement prématuré et accouchera avant la 37<sup>ème</sup> SA.

La prématurité est donc un problème important de santé publique puisqu'elle est fréquente et grave. Le taux de mortalité se retrouve surtout concentré sur les enfants nés prématurément avant 32 SA. La population des enfants nés prématurément avant 32 SA représente 1,7% des grossesses ; ces enfants sont victimes de 70% des décès néonataux (105). L'accouchement prématuré est la principale cause de mortalité périnatale et de morbidité dans les pays industrialisés, ce qui représente 28% de la mortalité néonatale dans le monde entier (106).

Les conséquences de la prématurité et de la morbidité sont d'autant plus graves que l'âge gestationnel est faible. Ainsi 50% de séquelles neurologiques à 5 ans sont observées pour une prématurité extrême, 36% lors de grande prématurité et 12% lors de prématurité moyenne (107). La mortinatalité est liée à l'âge gestationnel et diminue de 84 % à 22 semaines, à 8 % à 31 semaines (tableau 17).

Tableau 17: Les naissances entre 22 et 32 semaines d'âge gestationnel en 1997 dans la cohorte Epipage (108).

Age gestationnel (semaines)	Naissances totales	Mortinatalité		Naissances vivantes	
	n	n	%	n	%
22	102	86	84	16	16
23	137	107	78	30	22
24	115	73	63	42	37
25	204	85	42	119	58
26	239	81	34	158	66
27	289	59	20	230	80
28	338	53	16	285	84
29	324	51	16	273	84
30	480	61	13	419	87
31	599	48	8	551	92
32	846	68	8	778	92

## 2- Étiologies de l'accouchement prématuré

Environ 45 à 50% des accouchements prématurés sont idiopathiques ou spontanés, 30% sont liés à la rupture prématurée des membranes, et 15 à 20% sont attribués à une cause médicale. Le taux des naissances prématurées spontanées est également en augmentation. La cause exacte est encore mal connue (109) car les étiologies sont nombreuses et souvent associées entre elles: infection ovulaire, anomalies placentaires, grossesses multiples, incompetence cervico-isthmique... Un certain nombre de facteurs interviennent comme facteurs probablement indirects: facteurs socio-économiques, psychologiques, environnementaux (110). Le risque d'accouchement prématuré spontané est inversement corrélée à la longueur du col: plus le col est court, plus le risque d'accouchement prématuré est élevé (111). Les femmes ayant un col de 15 mm ou moins à 18 à 24 semaines de gestation, ont 50% de chance d'avoir un accouchement prématuré à moins de 33 semaines de gestation (112).

De nombreuses études suggèrent un lien entre accouchement prématuré et infection amniochoriale (infection des membranes fœtales et du liquide amniotique). La présence d'une chorio-amniotite placentaire a été rapportée dans 20 à 70% des accouchements prématurés. Chez ces mêmes patientes, des germes étaient retrouvés dans 30 à 60% des membranes mises en culture. L'infection peut se produire par voie ascendante à partir de la flore vaginale, être d'origine trans placentaire, hématogène ou iatrogène (amniocentèse).

Il existe un risque d'accouchement prématuré pour différents types d'infections (105):

- Infection maternelle systémique.
- Infection urinaire haute ou basse.
- Infection cervicovaginale: les germes en cause peuvent être le streptocoque B, le gonocoque, le Chlamydia, le Trichomonas et la vaginose bactérienne liée à la prolifération de germes anaérobies.
- Infection chronique des gencives: elle pourrait multiplier par deux le risque d'accouchement prématuré. Notamment avec les parodontopathies. La parodontite est une maladie inflammatoire, d'origine infectieuse, provoquée par un déséquilibre de flore bactérienne privilégiant la multiplication de bactéries anaérobies à Gram négatif. À long terme, la parodontite aboutit à la mobilité des dents, et finalement à leurs pertes. Les parodontopathies peuvent toucher jusqu'à 50 % de la population et leur incidence chez les femmes enceintes est relativement élevée (113). Il a été démontré que l'exposition fœtale aux agents pathogènes oraux favorise les naissances avant terme avec une réponse inflammatoire plus élevée (114).
- Infection iatrogène (amniocentèse).

### 3- Hypothèse du rôle des oméga-3 dans les accouchements prématurés

Certains médiateurs issus des AG oméga 3 peuvent moduler le risque d'accouchement prématuré induit par un déséquilibre de la balance oméga 6/oméga 3. L'acide arachidonique par la voie des COX produit des prostaglandines de la série 2 à potentiel vasoconstrictant élevé. Les prostaglandines (PG) sont des médiateurs de l'inflammation, ce sont des substances naturelles qui se rencontrent particulièrement dans les liquides séminal, menstruel, amniotique et le placenta. Leurs propriétés sur la contractilité de la fibre musculaire utérine sont connues depuis 1930-1933. Dans l'utérus gravide, la PGE2 et PGF2 $\alpha$  sont toutes deux spasmogéniques sur le segment supérieur du myomètre. De fortes doses de PG provoquent une augmentation du tonus de base et une tétanie utérine prolongée (115).

L'apport d'oméga 3 pourrait, par un effet de «balance métabolique» avec l'acide arachidonique, jouer un rôle freinateur en sécrétant des prostaglandines de la série 3 qui sont 10 fois moins puissantes que celles de la série 2.

### 4-Etudes au cours des grossesses sans facteurs de risques

#### 4.1-Etudes originales

##### 4.1.1-Etudes observationnelles

Les études épidémiologiques réalisées dans les îles Féroé situées entre la Norvège et l'Islande, ont suggéré que les régimes marins augmentent le poids de naissance, soit en prolongeant la durée de la grossesse soit en augmentant la croissance du fœtus. Le poids moyen à la naissance de 10132 enfants nés vivants dans les îles Féroé au cours de la période 1969-1981 était de 3610 grammes (g), ce qui est le plus haut poids moyen rapporté parmi 33 autres pays. La comparaison des naissances vivantes entre les îles Féroé et le Danemark montre un décalage entre leurs courbes de poids de naissance de 225 g, en rapport avec une gestation plus longue. Des facteurs environnementaux et génétiques pour expliquer cette différence sont discutés, notamment la grande consommation de produits marins. La consommation moyenne d'AG oméga 3 dans les îles Féroé est de loin supérieure à celle du Danemark (116 117). En effet, les AGPI ont été quantifiés dans les érythrocytes chez 62 femmes habitant les îles Féroé et 37 femmes danoises avec un âge gestationnel connu. Le ratio moyen des AG oméga 3 sur l'AA était de 0,73 pour les femmes des îles Féroé et de 0,61 pour les femmes danoises, correspondant à un apport plus élevé en oméga 3 marins pour les femmes des îles Féroé. Une augmentation de 20% dans le ratio

oméga3/AA a été associée à une augmentation de 5,7 jours de la grossesse chez des femmes danoises et de 0,7 jour chez les femmes des îles Féroé, traduisant ainsi une exposition-effet plus faible ou absent au niveau supérieur de l'exposition observée dans le groupe des îles Féroé (118).

Une enquête sur le mode de vie pendant la grossesse a permis de déterminer si la consommation de fruits de mer chez la mère est un facteur dose-dépendant du poids à la naissance (119). Parmi les 1362 femmes ayant accouché dans les îles Féroé au cours de la période d'étude 1986-1987, 75% ont été interrogées en post-partum sur leurs habitudes alimentaires. Au total 2, 6, 16, 33, 26, 14, et 3% des femmes avaient consommé respectivement 0, 1, 2, 3, 4, 5, et plus de 6 fruits de mer (poisson ou baleine) par semaine au repas du soir pendant la grossesse. Le poids moyen et la taille à la naissance variaient considérablement entre les sept groupes, et ont augmenté de 0,2 kg ( $p = 0,02$ ) et 1 cm ( $p = 0,002$ ) respectivement entre les femmes qui ne mangeaient pas de fruits de mer et celles qui en consommaient trois fois par semaine. Le poids moyen et la taille à la naissance ont tendance à se rapprocher des normales avec davantage de consommation de poisson. Toutes les analyses ont été ajustées à la taille de la mère, le poids, la parité, l'âge, l'état matrimonial et le tabagisme. En conclusion, cette étude suggère que le poids et la taille du nouveau-né augmentent avec la fréquence de consommation de fruits de mer pendant la grossesse, mais seulement jusqu'à un niveau d'environ 3 repas par semaine (119).

Une autre étude a été mise en place pour évaluer si une faible consommation de fruits de mer en début de grossesse est un facteur de risque d'accouchement prématuré, de faible poids à la naissance et si elle est associée à un taux de croissance fœtal bas (120). Toutes les femmes enceintes, soit plus de 8000 femmes, recevant des soins prénataux de routine à Aarhus, au Danemark, ont été invitées à remplir des questionnaires aux semaines 16 et 30 de la gestation. Le questionnaire contenait des questions sur la consommation de poisson et d'huile de poisson. Au Danemark, le poisson est consommé principalement dans le cadre d'un repas chaud, dans un sandwich froid, dans une salade verte ou une salade de pâtes. Quatre questions sont ainsi posées: « Combien de fois par semaine avez-vous mangé: (a) des poissons dans un repas chaud, (b) un sandwich avec du poisson, (c) salade verte ou salade de pâtes avec du poisson, et (d) l'huile de poisson comme un supplément? Le terme « poisson » devait inclure les œufs de poissons, crevettes, crabes et moules mais sans prendre en considération le fait que les repas contiennent des poissons gras ou maigres. Chaque question avait six catégories prédéfinies de réponses: jamais, moins d'1 fois par mois, 1-3 fois par mois, 1-2 fois par semaine, 3-6 fois par semaine, tous les jours. Chaque portion d'un repas de poisson chaud fournit 144 g de poisson et 1627 µg d'AG oméga 3, un

sandwich au poisson fournit 29 g de poisson et 431 pg d'AG oméga 3, et une salade de poisson fournit 50 g de poisson et 149 pg d'AG oméga 3. Six groupes ont été définis: QUANT0 à QUANT5. Le groupe QUANT0 correspond à l'absence de consommation de poisson et les groupes QUANT1 à QUANT5 à des apports croissants en poissons.

Les doses journalières moyennes estimées pour les six groupes d'exposition QUANT0 à QUANT5 étaient de 0 ; 3,3 ; 8,0 ; 13,4 ; 18,0 ; et 38,4 g de poisson, avec respectivement 0 ; 0,038 ; 0,092 ; 0,146 ; 0,216 et 0,445 g d'AG oméga 3.

Un faible poids à la naissance, une prématurité et un retard de croissance intra-utérin ont tous tendance à s'améliorer avec l'augmentation de la consommation de poisson.

Le poids moyen à la naissance, la durée de la gestation et le poids à la naissance ajusté pour l'âge gestationnel ont tendance à s'élever avec l'augmentation de la consommation de poisson (tableau 18). Ces associations étaient principalement apparentes à l'extrémité inférieure de l'échelle d'exposition, ce fut notamment le cas pour les naissances prématurées et la durée de la gestation.

Tableau 18: Résultats de la grossesse en fonction de la quantité de poissons consommée (120).

Group <sup>*</sup>	Dichotomous outcomes (No (%))			Continuous outcomes (mean (SD))		
	Low birth weight	Preterm delivery	Intrauterine growth retardation	Birth weight (g)	Gestation (days)	Adjusted birth weight (g)
QUANT0 (n=282)	20 (7.1)	20 (7.1)	23 (8.2)	3432 (589)	278.8 (14.3)	3466 (490)
QUANT1 (n=1723)	54 (3.1)	71 (4.1)	152 (8.8)	3543 (543)	281.7 (11.9)	3494 (486)
QUANT2 (n=1618)	52 (3.2)	61 (3.8)	116 (7.2)	3572 (559)	281.8 (12.4)	3521 (481)
QUANT3 (n=1890)	34 (1.8)	45 (2.4)	96 (5.1)	3592 (498)	282.2 (10.4)	3532 (446)
QUANT4 (n=1419)	35 (2.5)	50 (3.5)	91 (6.4)	3581 (521)	282.2 (11.3)	3520 (455)
QUANT5 (n=1775)	37 (2.1)	52 (2.9)	94 (5.3)	3617 (518)	282.4 (11.0)	3550 (457)

Cette étude confirme que la faible consommation de fruits de mer est un facteur de risque d'accouchement prématuré et de faible poids de naissance. Les associations étaient plus fortes en dessous d'une dose journalière de 0,15 g d'AG oméga 3 ou 15 g de poisson (120).

D'autres auteurs ont examiné l'association entre un apport de fruits de mer au cours de deux périodes de la grossesse et les risques sur les accouchements prématurés (121). Dans une cohorte de 8729 femmes danoises enceintes, la fréquence des repas contenant du poisson au cours du premier et du deuxième trimestre de la grossesse a été évaluée par questionnaires remplis aux semaines 16 et 30 de gestation, respectivement. Lorsque la consommation de poisson a été déclarée uniquement pour la période précoce de la

grossesse, la durée de gestation moyenne était plus courte de 3,91 jours (IC 95%: 2,24-5,58 j) et les risques d'accouchement prématuré multipliés par 2,38 (1,23-4,61) si on compare les résultats des femmes qui n'ont jamais consommé de poissons (n = 308) par rapport à celles qui consomment du poisson comme repas principal et du poisson dans les sandwiches au moins une fois par semaine (n = 785). Les résultats étaient similaires lorsque la consommation de poisson a été signalée uniquement à la mi-grossesse. Dans le sous-groupe des femmes déclarant les mêmes apports dans les deux premiers trimestres, celles qui n'ont jamais consommé de poisson (n = 165) montraient 8,57 jours en moins de gestation moyenne (5,46-11,7 j) et 19,6 (2,32-165) fois plus de risques accrus d'accouchement prématuré, par rapport aux grands consommateurs de poisson (n = 127). Toutes les analyses ont été ajustées pour confusion potentielle par des facteurs tels que le tabagisme maternel, la taille et le poids avant la grossesse. Cette étude suggère donc que de jamais consommer de poisson dans les deux premiers trimestres de la grossesse est un facteur de risque extrêmement fort d'accouchement prématuré (121).

#### 4.1.2-Etudes avec administration orale d'AGPI

Suite à leur travail épidémiologique dans les îles Féroé, un groupe danois a alors réalisé une étude de supplémentation chez 533 femmes danoises enceintes à la semaine 30 de la gestation soit par de l'huile de poisson (2,7 g d'AG oméga 3, dont 920 mg de DHA par jour), soit par de l'huile d'olive, ou sans supplément (122). Les femmes dans le groupe supplémenté en huile de poisson avaient une période de gestation plus longue de 4 jours ( $p = 0.006$ ) que les femmes prenant soit de l'huile d'olive, soit aucun supplément. Les bébés nés de femmes appartenant au groupe huile de poisson pesaient également en moyenne 107 g de plus que les bébés nés de femmes dans le groupe de l'huile d'olive et 43 g de plus que ceux nés des mères sans supplément. La quantité en oméga 3 utilisée dans cette étude est plus grande qu'une alimentation typiquement danoise, qui ne fournit environ que 10% de la dose d'oméga 3 (c'est à dire 270 mg d'AG oméga-3). Ainsi, il est apparu que des quantités assez élevées d'oméga 3 doivent être consommées au troisième trimestre pour affecter la gestation et le poids fœtal (122).

L'hypothèse qu'une supplémentation de 600 mg / j de DHA peut augmenter le taux de DHA de la mère et du nouveau-né, la durée de gestation, le poids de naissance, et la longueur a fait l'objet d'un travail (123):



Cette étude en double aveugle, a été menée entre janvier 2006 et novembre 2009 sur 350 femmes dans la région de Kansas city. Pour être admissibles, les femmes devaient avoir entre 16 et 36 ans et un âge gestationnel pour leur grossesse compris entre 8 et 20 semaines. Les sujets ont été exclus s'ils portaient plus d'un fœtus, avaient un diabète sucré préexistant, une pression artérielle systolique  $\geq 140$  mmHg lors de la pré-inclusion, ou un autre problème de santé grave susceptible d'affecter la croissance prénatale ou postnatale, y compris le cancer, lupus, hépatite, VIH / SIDA, ou une dépendance alcoolique ou chimique rapportées. Comme l'obésité morbide augmente le risque obstétrical, les sujets présentant un IMC  $\geq 40$  ont été également exclus. Les femmes qui fumaient pendant la grossesse n'ont pas été exclues. Les sujets assignés au groupe de traitement ont reçu 3 capsules / j, contenant 200 mg de DHA d'origine marine, de l'inclusion jusqu'à la naissance, alors que ceux du groupe placebo ont reçu 3 capsules contenant moitié huile de soja et moitié huile de maïs. Les sujets ont fourni des échantillons de sang lors de l'inclusion et le matin après la naissance. Sur un total de 350 participantes, 172 ont été randomisées au placebo et 178 au DHA. Des données de naissance (poids, tailles et circonférences de la tête) ont pu être obtenues pour 301 sujets, 147 assignés au placebo et 154 affectés à la supplémentation en DHA. L'aspect de la capsule était similaire pour les deux groupes: placebo (76% absorbé) et le DHA (78% absorbé).

L'apport moyen de DHA pour le groupe traité était de 469 mg/j. En comparaison avec le placebo, la supplémentation en DHA a donné lieu à une concentration en DHA plus élevée dans le sang maternel et dans sang veineux issue du cordon (+2,6% ;  $p < 0,001$ ), une plus longue durée de gestation (2,9 j ;  $p = 0,041$ ), un poids à la naissance plus important (172 g,  $p = 0,004$ ) ainsi qu'une taille (0,7 cm,  $p = 0,022$ ), et une circonférence de tête plus grande (0,5 cm,  $p = 0,012$ ). En outre, le groupe avec le DHA montrait moins de nourrissons nés à moins de 34 semaines de gestation ( $p = 0,025$ ) et des durées plus courtes d'hospitalisation pour les enfants nés avant terme (40,8 vs 8,9 j,  $p = 0,026$ ) par rapport au groupe placebo (tableau 19).

Tableau 19: Résultats de l'étude pour le groupe supplémenté en DHA et le groupe placebo (123).

	Placebo (n= 147)	DHA (n= 154)	Valeur de p <sup>(2)</sup>
RBC-phospholipid-DHA (% by wt All) <sup>(1)</sup> (n= 301)	4,7 ± 1,3	7,3 ± 2,2	<0,001
Âge gestationnel (j)	272,8 ± 17,0	275,7 ± 11,2	0,041
Poids de naissances (g)	3 187 ± 602	3 359 ± 524	0,004
Taille à la naissance (cm)	49,0 ± 3,4	49,7 ± 2,7	0,022
Cord RBC-phospholipid-DHA (%)	5,9 ± 1,4	7,3 ± 1,8	0,001
Circonférence de la tête (cm)	33,7 ± 2,0	34,2 ± 1,7	0,012
Naissances prématurées (%) <sup>(3)</sup>	8,8	7,8	ND
Gestation <34 sem (%)	4,8	0,6	0,025
Poids de naissances <2500 g (%)	9,0	3,9	0,059
Poids de naissances <1500 g (%)	3,4	0,0	0,026
Admis en NICU <sup>(4)</sup> (%)	8,8	8,4	non déterminé
NICU admission (j d'hôpital)	38,4	7,8	0,034
Enfants prématurés (j d'hôpital)	40,8 ± 44,0	8,9 ± 10,1	0,026

<sup>(1)</sup> g/100 g d'AG total

<sup>(2)</sup> Les valeurs de p = 0,05 ont été considérées comme significatives

<sup>(3)</sup> Défini comme <37 semaines de gestation.

<sup>(4)</sup> NICU: Unité néonatale de soins intensifs;

RBC: red blood cell (globules rouges)

En conclusion, un supplément de 600 mg de DHA / j dans la dernière moitié de la gestation a entraîné une plus grande durée de gestation et une taille globale de l'enfant plus importante.

Ces résultats montrant une réduction de la prématurité précoce et du très faible poids de naissance révèlent l'intérêt de la supplémentation en DHA chez la femme enceinte (123).

Une étude récente randomisée a évalué l'effet de la supplémentation en DHA (800 mg/j) pendant la grossesse sur la dépression maternelle et le développement neurologique infantile (124). Un total de 2399 femmes enceintes dans 5 maternités australiennes ont été supplémentées avec des capsules d'huile de poisson ou avec de l'huile végétale (un mélange de 3 huiles: colza, tournesol, palme dans des proportions égales), à partir de la 19ème semaine de gestation jusqu'à l'accouchement. Bien qu'il n'y avait pas de différence entre les groupes concernant les symptômes dépressifs ou le développement neurologique, l'analyse secondaire a montré que le groupe ayant reçu l'huile de poisson présentait un risque significativement plus faible de naissances prématurées inférieur à 34 semaines de gestation: 1,09% contre 2,25% (RR ajusté, 0,49; IC 95%, 0,25-0,94 ; P =0,03). Les auteurs ont également conclu que la supplémentation en huile de poisson est associée à une augmentation du taux de naissances après terme: 17,6% contre 13,7% (RR ajusté, 1,28; IC 95%, 1,06-1,54; P =0,01). Les nourrissons avec un faible poids à la naissance (inférieur à 2500 g) étaient moins nombreux dans le groupe supplémenté en DHA par rapport au groupe de contrôle (3,41% vs 5,27%; RR ajusté, 0,65; IC 95%, 0,44-0,96; P = 0,03).

Le tableau 20 illustre les résultats.

Tableau 20: Effet de la supplémentation en huile de poisson sur les résultats de la grossesse (124).

**Table 4.** Secondary Clinical Outcomes<sup>a</sup>

Outcomes	DHA Supplement (n = 1197)	Control Supplement (n = 1202)	Unadjusted		Adjusted <sup>b</sup>	
			Effect (95% CI)	P Value	Effect (95% CI)	P Value
Duration of gestation, median (IQR), d	282 (275-288)	281 (275-287)	NA	.05 <sup>c</sup>	NA	.05 <sup>c</sup>
Birth <37 wk gestation	67 (5.60)	88 (7.34)	0.76 (0.56 to 1.04)	.09	0.77 (0.56 to 1.05)	.09
Birth <34 wk gestation	13 (1.09)	27 (2.25)	0.49 (0.25 to 0.94)	.03	0.49 (0.25 to 0.94)	.03
Postterm induction or postterm prelabor cesarean delivery	211 (17.59)	165 (13.72)	1.28 (1.06 to 1.55)	.01	1.28 (1.06 to 1.54)	.01
Birth by cesarean delivery	326 (27.25)	350 (29.14)	0.94 (0.82 to 1.06)	.31	0.94 (0.83 to 1.07)	.34
Log blood loss at birth, mean (SD)	5.64 (0.59)	5.65 (0.60)	-0.01 (-0.06 to 0.04)	.79	-0.01 (-0.05 to 0.04)	.79
Postpartum hemorrhage	57 (4.72)	64 (5.28)	0.89 (0.62 to 1.28)	.54	0.90 (0.63 to 1.28)	.55
Birth weight, mean (SD), g	3475 (564)	3407 (576)	69 (23 to 115)	.003	68 (23 to 114)	.003
Birth weight z score, mean (SD)	0.28 (1.06)	0.22 (1.02)	0.06 (-0.02 to 0.15)	.16	0.06 (-0.02 to 0.14)	.16
Birth weight <2500 g	41 (3.41)	63 (5.27)	0.65 (0.44 to 0.95)	.03	0.65 (0.44 to 0.96)	.03

Abbreviations: CI, confidence interval; DHA, docosahexaenoic acid; IQR, interquartile range; NA, not applicable.

<sup>a</sup>Data are expressed as No. (%) with effect being relative risk or mean (SD) with effect being difference in means, unless otherwise indicated. All values are based on analysis of 50 imputed datasets.

<sup>b</sup>Adjusted for center and parity (birth <34 weeks' gestation adjusted for parity only).

<sup>c</sup>Based on a stratified log-rank test.

Cependant dans une autre étude, des femmes mexicaines primipares (n= 1094) supplémentées avec 400 mg de DHA à partir de la 18<sup>ème</sup> semaine jusqu'à l'accouchement n'ont pas présenté de grossesses plus longues ou un risque réduit de naissances prématurées par rapport au placebo. Néanmoins, les bébés dont les mères étaient supplémentées avec le DHA présentaient un poids plus élevé et une plus grande circonférence crânienne. L'apport en DHA était faible dans cette population, soit environ 55 mg par jour. Ainsi, des doses modérées de DHA peuvent être utiles pour améliorer la croissance du fœtus dans les populations à faible apport de base en DHA (125).

#### 4.2-Méta-analyses: (126 127).

Une autre étude de 2014 comprenant 151880 couples mère-enfant a été réalisée à partir de 19 études européennes. Les données individuelles de cohortes ont été rassemblées pour évaluer si la consommation de poisson pendant la grossesse est associée à une croissance du fœtus et à une durée de gestation plus longue. La consommation de poisson était associée à une durée gestationnelle plus élevée de 0,4 j (IC 95%: 0,3-0,6 j) pour une consommation de poisson comprise entre une et trois fois par semaine et de 0,2 j (IC 95%: 0,1-0,4 j) pour la consommation de poisson plus de 3 fois par semaine. En conséquence, les femmes qui mangeaient du poisson plus d'une fois par semaine pendant la grossesse avaient un risque plus faible d'accoucher prématurément que les femmes qui mangeaient du poisson rarement. La consommation de poisson pendant la grossesse a été associée positivement au poids de naissance. L'augmentation correspondait à 1,5 g (95% CI: 0,5-2,5 g) pour celles qui consommaient du poisson une fois par semaine. Dans un sous-ensemble d'études portant sur les types de poissons consommés, l'augmentation du poids était de 2,4 g (95% CI: 0,5-4,3 g) pour les types de poissons gras et de 0,8 g (95% CI: -2.5-4.0 g) pour les types de poissons maigres. Les femmes avec un apport plus élevé de poisson pendant la grossesse ont donné naissance à des nouveau-nés avec un poids de naissance plus élevé de 8,9 g (95% IC: 3,3-14,6 g) pour une consommation comprise entre une et trois fois par semaine et de 15,2 g (95% IC: 8,9-21,5 g) pour une consommation supérieur à trois fois par semaine, indépendamment de l'âge gestationnel. L'association était plus grande chez les fumeuses avec une agmentation du poids du nouveau né de 39,5 g (95% CI: 23,5;55,5 g) ( $p = 0,01$ ) ainsi que chez les femmes en surpoids ou obèses avec une augmentation de 22,3 g (95% CI : 9,9;34,7 g) ( $p=0,03$ ) pour celles qui consommaient du poisson plus de 3 fois par semaine par rapport à celles qui en consommaient moins d'une fois par semaine. Les résultats étaient cohérents entre les cohortes. Cette étude de grande envergure, indique que la consommation modérée de poisson pendant la grossesse est associée à une très petite

diminution du risque de naissance prématurée et à une augmentation discrète mais significative du poids de naissance. Bien que cette croissance fœtale soit légèrement augmentée chez les femmes qui consomment fréquemment du poisson pendant la grossesse, elle pourrait être associée au développement futur de l'enfant. De nombreuses études ont montré que les fumeurs ont une alimentation de moins bonne qualité que les non fumeurs, avec un apport plus faible de poissons et d'aliments riches en antioxydants (128). Par conséquent, la consommation régulière de poisson pendant la grossesse chez les fumeurs protège le fœtus du stress oxydatifs. Les avantages potentiels de la consommation de poisson semblent bien être attribués à sa teneur en AGPI oméga-3 car l'effet le plus marqué sur le poids à la naissance a été observée pour les poissons gras (126).

Dans une autre méta-analyse (127), un ensemble de six études contrôlées randomisées (ECR) avec 1278 participants, répondant aux critères d'inclusion résumés dans le tableau 21 ont été comparées. Les auteurs ont réalisé une supplémentation en DHA soit seule (129, 130) ou en combinaison avec de l'EPA (131, 122, 132, 133) chez les femmes enceintes en bonne santé. La durée, les sources et les quantités d'AGPI (DHA et EPA) fournis varient entre les essais. Les plus fortes doses (1183 mg/j de DHA, 803 mg/j d'EPA et 920 mg/j de DHA, 1280 mg/j d'EPA) ont été utilisées dans les études de Helland et al (131) et Olsen et al (122), respectivement. Dans les autres études, la dose de DHA était de l'ordre de 150-200 mg/j. Concernant l'apport en DHA, les études peuvent être divisées en deux groupes: un groupe de supplémentation forte avec environ 1000 mg/j (131,122) et un groupe de supplémentation faible à environ 200 mg/j (130, 134, 132, 133). Les essais diffèrent par la date de démarrage de l'intervention, en commençant dès la semaine 15 de la gestation (132) ou tardivement à partir de la semaine 30 de la gestation (122). Aucun des essais n'a utilisé dans la supplémentation des oméga-6 dans le groupe d'intervention, ainsi, les résultats s'appliquent uniquement aux supplémentations en oméga 3.

Tableau 21: Résumés des caractéristiques des 6 ECR considérés dans la méta-analyse (127).

Étude	Aveugle	Suivi <sup>(1)</sup>	Risque de partialité <sup>(2)</sup>	Intervention	Contrôle	Durée de l'intervention
Helland et al (131)	oui	341/590 (58%)	moyen	Huile de foie de morue (10 ml/j); 1 183 mg de DHA /10 ml; 803 mg d'EPA /10 ml; 117 pg de vit A / ml, 1 pg de vit D / mL 1,4 mg dl- $\alpha$ -tocophérol /ml	Huile de maïs (10 ml / j); 117 ug de vit A /ml; 1 ug de vit D /ml; 1,4 mg de dl- $\alpha$ -tocophérol / ml	Semaine 18 de la gestation à 3 mois après l'accouchement
Malcolm et al (132)	oui	63/100 (63%); plus tard, 60/100 (60%)	élevé	Huile de poisson (200 mg de DHA / j; <40 mg d'EPA / j)	323 mg d'huile de tournesol avec des concentrations élevées d'acide oléique	Semaine 15 de la gestation à l'accouchement
Olsen et al (122)	oui	100%	faible	Huile de poisson (4 g / j); 920 mg de DHA / j + 1 280 mg d'EPA / j + 2 mg tocophérol / j; $\approx$ 2.7 g n-3 AGPI / j	Huile d'olive (4 g / j) ou pas de supplément d'huile	Semaine 30 de la gestation à l'accouchement
Sanjurjo et al (133)	non	16/20 (80%)	moyen	lipide (2 g /j); 200 mg de DHA / j + 40 mg d'EPA / j	placebo	27-28 semaines de gestation à l'accouchement
Smuts et al (130)	oui	37/52 (71%)	élevé	Œufs avec 135 mg de DHA /œuf; apport moyen 206 $\pm$ 112 mg de DHA / j	Œufs ordinaires (18 mg de DHA / œuf; apport moyen 23 $\pm$ 9 mg de DHA / j)	Possibilité 3ème trimestre (aucune information fournie, $\approx$ 13 sem)
Smuts et al (134)	oui	291/350 (83%)	moyen	Œufs avec 133 mg de DHA / œuf); apport moyen de 7,2 $\pm$ 3,4 œufs / sem = 137 $\pm$ 65 mg de DHA / j	Œufs ordinaires (33 mg de DHA / œufs); l'apport moyen de 7,3 $\pm$ 3,4 œufs / sem = 34 $\pm$ 16 mg de DHA / j	24-28 semaines de gestation à l'accouchement

<sup>(1)</sup> n suivi / n initialement randomisés (toutes les valeurs)

<sup>(2)</sup> basé sur le nombre de critères jugés insuffisants dans chaque étude: faible risque de partialité ( $\leq$  1 critère inadéquat); risque moyen de partialité ( $\leq$  3 critères inadéquats); risque élevé de partialité (> 3 critères inadéquats)

La supplémentation en oméga 3 a été associée, par rapport à l'absence de supplémentation chez des sujets témoins, à une plus grande durée de la grossesse (DMP = 1,57 j ; IC 95% : 0,35-2,78 j) pour les 1278 participants de cette méta analyse (figure 10).

Aucune différence significative n'a été trouvée entre les sujets témoins ou supplémentés concernant le pourcentage d'accouchements prématurés (inférieur à 37 semaines de gestation; RR = 0,67; IC 95%: 0,41-1,10) pour 861 nourrissons à partir de 3 ECR de la méta-analyse (130, 134, 122).

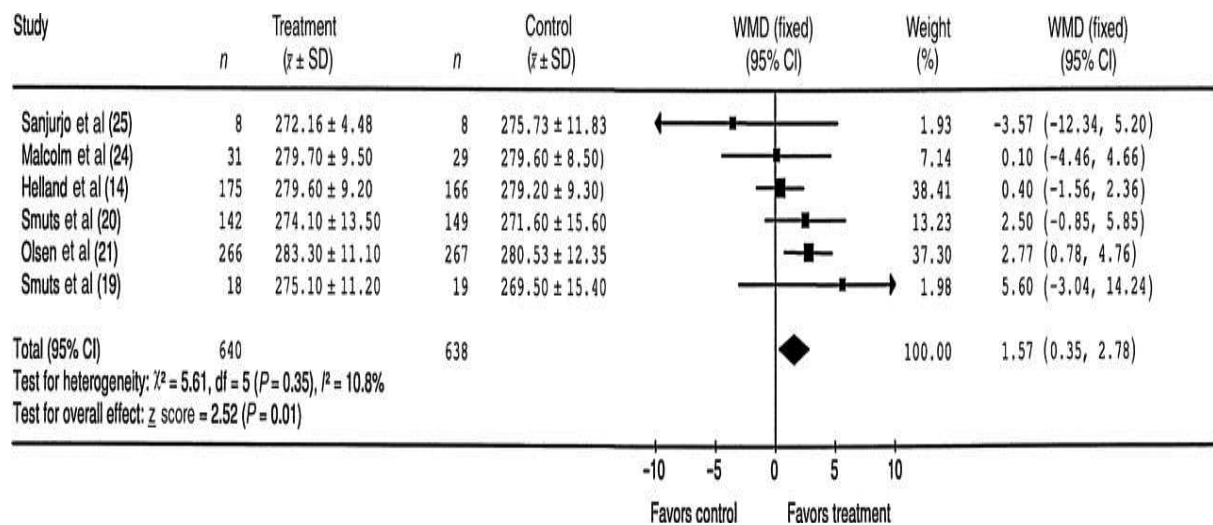


Figure 10: Différence moyenne pondérée (DMP) et IC à 95% de la durée de la grossesse chez les femmes supplémentées avec des oméga-3 par rapport aux femmes qui n'ont reçu aucune supplémentation ou un placebo.

Concernant les mesures de croissance chez les nouveau-nés, dans les 6 ECR (1278 nouveau-nés), aucune différence significative n'a été trouvée dans le poids de naissance entre les sujets supplémentés et non-supplémentés (DMP: 59 g; IC 95%: -0,2 -119 g) (figure 11) ou dans le taux de faible poids à la naissance (par exemple, <2500 g; RR = 0,66; IC 95%: 0,34-0,26) pour 328 nourrissons à partir de 2 ECR de la méta analyse (130, 134).

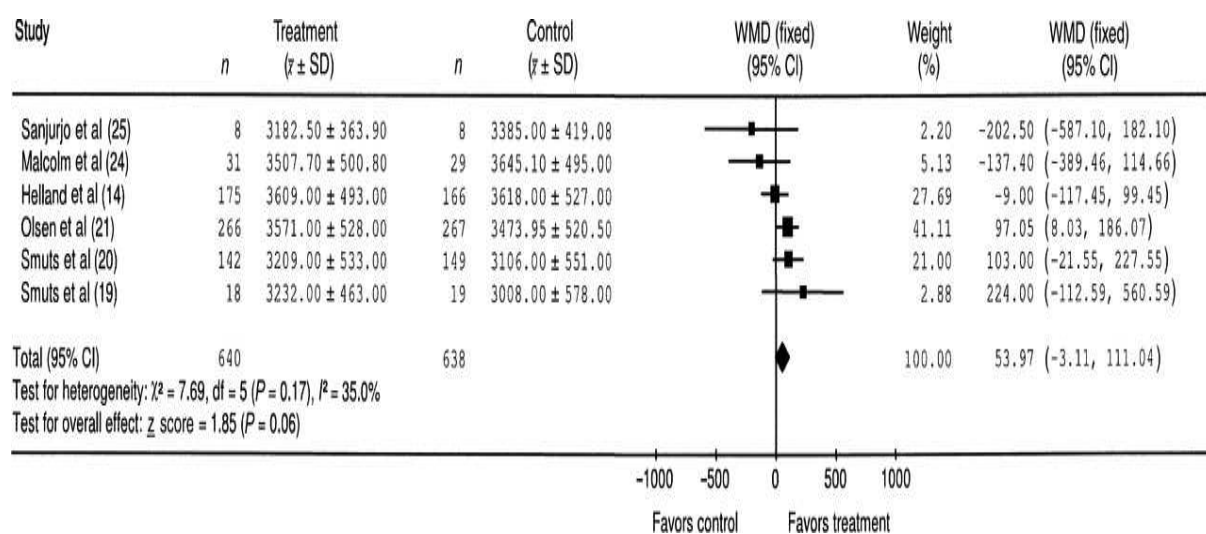


Figure 11: Différence moyenne pondérée (DMP) et IC à 95% du poids à la naissance (en g) des nourrissons nés de femmes qui pendant la grossesse ont été complétées avec des AGPI oméga-3, par rapport aux enfants nés de femmes qui n'ont reçu aucune supplémentation ou un placebo.

Pour cinq ECR de la méta analyse portant sur 1262 nourrissons, aucune différence significative entre les sujets supplémentés ou non n'est notée sur la taille à la naissance (DMP communs: 0,23 cm; IC à 95%: -0,04-0,5 cm) (figure 12).

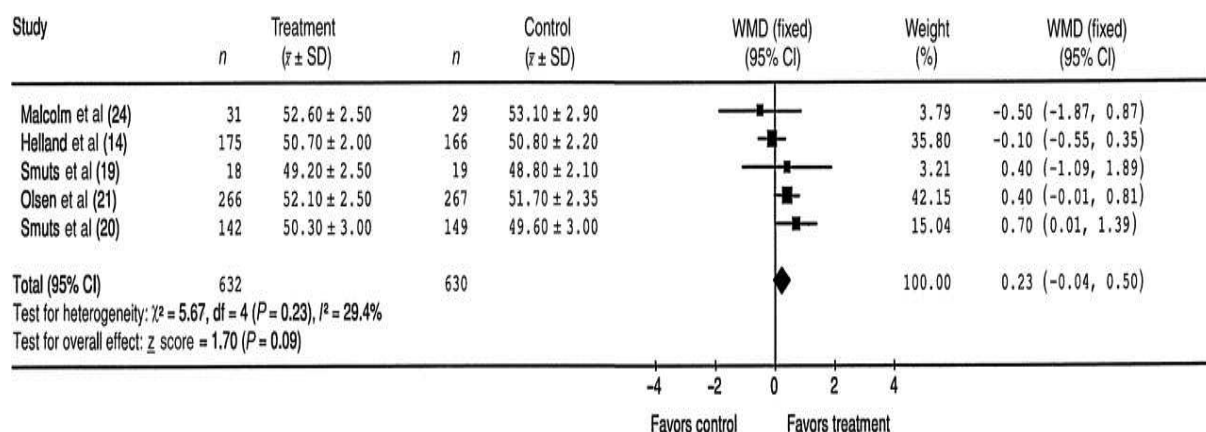


Figure 12: Différence moyenne pondérée (DMP) et IC à 95% de la taille à la naissance (en cm) des nourrissons nés de femmes qui pendant la grossesse ont été supplémentées avec des AGPI oméga 3, par rapport aux enfants nés de femmes qui n'ont reçu aucune supplémentation ou un placebo.



La supplémentation a été associée, significativement, pour 4 ECR de la méta-analyse (729 nourrissons) à une circonférence crânienne plus importante pour les nourrissons du groupe supplémenté. (DMP communs: 0,26 cm; IC à 95%: 0,02-0,49 cm) (figure 13).

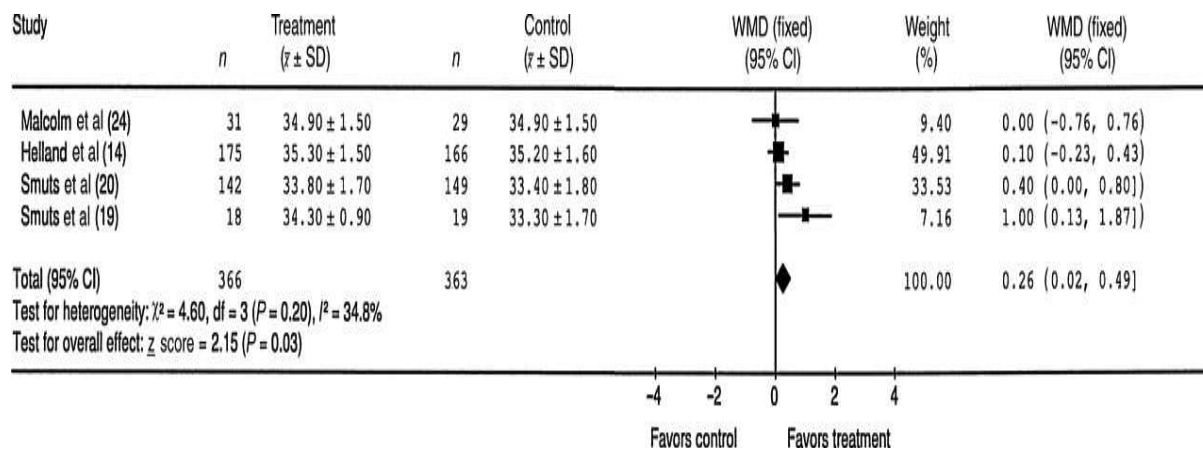


Figure 13: Différence moyenne pondérée (DMP) et IC à 95% de la circonférence crânienne (en cm) à la naissance des enfants nés de femmes qui pendant la grossesse ont reçu une complémentation en AGPI oméga 3 par rapport à celle des nourrissons nés de femmes qui ont reçu un placebo ou pas de supplémentation.

Les résultats de cette méta-analyse indiquent que la supplémentation en oméga 3 pendant la grossesse peut augmenter la durée de la grossesse, d'une moyenne de 1,6 jour. En outre, la supplémentation en AGPI pendant la grossesse a été associée à des mesures de croissance à la naissance plus importantes; toutefois, ces données étaient significatives seulement pour la circonférence crânienne, qui était plus élevée en moyenne de 0,26 cm.

Les conclusions de cette étude s'appliquent uniquement aux femmes dont les grossesses ne sont pas à haut risque (127).

## 5-Etudes au cours des grossesses avec facteurs de risques

### 5.1-Etudes avec administration orale d'AGPI

Une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo est réalisée dans une clinique prénatale de l'hôpital universitaire de St James à Leeds chez 233 femmes enceintes à risque élevé de développer une hypertension ou un retard de croissance intra-utérin. Le traitement actif est de 2,7 g de MaxEPA par jour (1,62 g d'EPA et 1,08 g de DHA) et les placebos sont des capsules remplies d'air.

La différence moyenne des durées de gestation entre le groupe placebo et le groupe supplémenté est égale à 0,1 jour (IC à 95% de -4,8-4,9 j).

En conclusion, il n'existe aucune preuve dans cette étude d'effet utile de la supplémentation en huile de poisson pour les femmes à risque élevé, mais un petit effet protecteur est suggéré (135).

D'autres auteurs situés dans les hôpitaux du nord des Pays-Bas ont étudié les effets de l'addition de 3 g d'EPA quotidiennement à l'alimentation sur le taux de récurrence de retard de croissance intra-utérine et d'hypertension induite par la grossesse.

Cette étude multicentrique randomisée, en double aveugle, a eu lieu de la 12<sup>ème</sup> à la 14<sup>ème</sup> semaine de gestation jusqu'à l'accouchement sur 63 femmes ayant des antécédents de retard de croissance intra-utérin (poids à la naissance <10<sup>e</sup> centile) avec ou sans hypertension gravidique dans une précédente grossesse. Un tiers des femmes ont développé une hypertension gravidique et un tiers des nourrissons avait un poids de naissance inférieur au 10<sup>e</sup> percentile. Les résultats ont montré que l'ajout de 3 g d'EPA quotidiennement n'a pas d'effet sur la récurrence de retard de croissance intra-utérine ou l'hypertension induite par la grossesse (136).

Une étude multicentrique réalisée dans 19 hôpitaux en Europe et en Russie, a été mise en place chez des femmes dont les grossesses étaient considérées à risque (137). Elles étaient admissibles si elles répondaient aux critères d'inclusion de l'un des trois groupes d'essai.

Les trois groupes incluaient des femmes après 16 semaines de gestation dont la grossesse en cours étaient sans complication, mais qui dans une grossesse antérieure avait connu (A) un accouchement avant terme (avant 259 jours de gestation), (B) un retard de croissance intra-utérin ou (C) des femmes ayant des grossesses gémellaires en cours. Les trois groupes de patients sont nommés Earl-AP, Earl-RCIU et Twins respectivement. Le traitement était de l'huile de poisson Pikasol (tableau 22) alors que les témoins ont reçu de l'huile

d'olive. Les principaux constituants de l'huile d'olive sont l'acide oléique 72% et l'acide linoléique 12%, cet AG oméga 6 pourrait, en théorie, interférer avec le métabolisme des prostanoïdes dans un sens contraire aux AG oméga 3 mais il ne représente qu'une petite fraction seulement de ce que les femmes danoises consomment en moyenne. Dans les trois groupes, 4 capsules d'huile ont été données chaque jour correspondant à 2,7 g d'AG oméga 3 (1,3 g d'EPA et 0,9 g de DHA). L'âge gestationnel a été évalué au début de l'étude par échographie, si disponible, ou bien à partir des données sur la dernière période menstruelle. L'accouchement a été jugé prématuré s'il se présentait à moins de 259 jours (37 semaines), alors que l'accouchement avant terme a été défini comme arrivant à un âge gestationnel inférieur à 238 jours (34 semaines). L'accouchement après terme a été défini à 294 jours (42 semaines) ou plus.

Tableau 22 : Composition de l'huile Pikasol (138).

<b>Characterization of the Fish Oil Used: Pikasol<sup>(R)</sup></b>	
<b>Fatty acids (% w/w of total fat)</b>	
<b>Total n-3 PUFA</b>	<b>68.3</b>
EPA	34.0
DHA	19.0
<b>Total n-6 PUFA</b>	<b>&lt;2</b>
<b>Monounsaturated fatty acids</b>	<b>17.1</b>
<b>Saturated fatty acids</b>	<b>5.0</b>
<b>Free fatty acids</b>	<b>&lt;1</b>
<b>Vitamin A (IU/g)</b>	<b>&lt;1</b>
<b>Vitamin D (IU/g)</b>	<b>&lt;1</b>
<b>Vitamin E (IU/g)</b>	<b>2</b>
<b>Cholesterol (mg/g)</b>	<b>&lt;1</b>
<b>Peroxide value (meq/kg)</b>	<b>&lt;5</b>
<b>Abbreviations: EPA, eicosapentaenoic acid; DHA, docosa-hexaenoic acid.</b>	

La répétition d'un accouchement avant terme est de 33% pour les femmes supplémentées en huile d'olive et de 21% pour celles recevant de l'huile de poisson. Cette différence correspond à une réduction du risque relatif (RRR) d'un accouchement avant terme de 46% avec l'huile de poisson par rapport au groupe de l'huile d'olive.

La réapparition d'un retard de croissance intra-utérin a été de 28% dans le groupe des femmes recevant de l'huile d'olive, ce qui n'est pas significativement différent de la récurrence de 33% pour les femmes recevant de l'huile de poisson. Un accouchement avant terme a eu lieu pour 45% des femmes ayant des grossesses gémellaires et consommant de l'huile d'olive, ce qui est similaire chez celles recevant de l'huile de poisson avec une fréquence de 45%. De même, la présence d'un retard de croissance intra-utérin est

observée pour 27% des femmes enceintes de jumeaux et appartenant au groupe consommant de l'huile d'olive, ce qui est comparable à 30% du groupe recevant l'huile de poisson (tableau 23).

Tableau 23: Résultats de l'essai clinique sur les grossesses des femmes supplémentées soit par de l'huile de poisson soit avec de l'huile d'olive (137).

Facteurs de risques	Groupes de sujets	Fréquence de survenue des événements			Risques relatifs (RR)	p
		Nombre total de sujet <sup>(1)</sup>	Huile de poisson	Huile d'olive		
Récidive d'AP	EARL-AP	228 (4)	21% (23/108)	33% (40/120)	0,54	0,05
Récidive de RCIU	EARL-RCIU	263 (17)	33 % (43/131)	28% (37/132)	1,26	0,42
AP dans les grossesses gémellaires	Twins	569 (10)	45% (129/286)	45% (127/283)	1,01	1
RCIU dans les grossesses gémellaires	Twins	1111 (67)	30% (165/554)	27% (148/557)	1,17	0,26

<sup>(1)</sup> Nombre de participantes (le nombre de femmes manquantes à chaque fin d'étude est entre parenthèse).

AP: accouchement prématuré; RCIU: retard de croissance intra-utérin.

Les risques d'accouchement prématuré précoce (avant 238 jours) ont été réduits de 68% dans le groupe consommant de l'huile de poisson. La durée moyenne de la grossesse a été augmentée de 8,5 jours et la moyenne pondérale à la naissance a augmenté de 209 g. La présence de poids de naissance inférieur à 2500 g n'a pas été réduite de manière significative.

En ce qui concerne les grossesses gémellaires, le nombre d'accouchement prématuré précoce, les faibles poids à la naissance, ainsi que la durée moyenne de la grossesse et le poids de naissance, sont similaires pour les deux huiles (tableau 24).

Tableau 24: Résultats liés à un accouchement prématuré (AP) dans les grossesses précédentes, chez les femmes supplémentées soit par de l'huile de poisson soit avec de l'huile d'olive (137).

	Huile de poisson	Huile d'olive	Risques Relatifs (RR)	Différence des résultats entre les deux suppléments	p
<b>Essai EARL-AP</b>					
AP précoce	5% (5/108)	13% (16/120)	0,32	-	0,04
Faible poids à la naissance	14% (15/108)	22% (26/118)	0,57	-	0,12
durée de la grossesse (jours)	269,2 j	260,7 j	-	8,5 j	0,01
Poids moyen de naissance (g)	3 169 g	2 960 g	-	208,7 g	0,02
<b>Essai Twins</b>					
AP précoce	13% (37/286)	15% (44/283)	0,81	-	0,4
Faible poids à la naissance	43% (238/556)	43% (242/566)	1	-	1
Durée de la grossesse	254,5 j	254,4 j	-	-0,1 j	0,96
Poids moyen de naissance	2 512 g	2 498 g	-	-13,4 g	0,71

La moyenne pondérale à la naissance est, de façon inattendue, significativement plus faible pour les femmes ayant eu un retard de croissance dans une précédente grossesse et recevant de l'huile de poisson, avec une différence de 151 g. Cette différence était due à des grossesses plus courtes dans le groupe huile de poisson. Chez les jumeaux, le poids à la naissance, ainsi que l'apparition d'un faible poids de naissance moyen, est similaire dans les deux groupes (tableau 25).

Tableau 25: Résultats obtenus dans le cas d'un retard de croissance intra-utérin (RCIU) dans les grossesses précédentes, chez les femmes supplémentées soit par de l'huile de poisson soit avec de l'huile d'olive dans leurs grossesses actuelles (137).

	<b>L'huile de poisson</b>	<b>Huile d'olive</b>	<b>Risques relatifs</b>	<b>Différence des résultats entre les deux suppléments</b>	<b>p</b>
<b>Essai Earl-RCIU</b>					
Faible poids à la naissance	22% (30/135)	14% (19/133)	1,71	-	0,11
Poids moyen de naissance	2 910 g	3 060 g	-	-150,6 g	0,03
<b>Essai Twins</b>					
Faible poids à la naissance	43% (238/556)	43% (242/566)	1	-	1
Poids moyen de naissance	2 512 g	2 498 g		-13,4 g	0,71

Une réduction significative des récurrences d'accouchements prématurés a été observée chez les femmes ayant subi antérieurement un accouchement avant terme. Les risques d'un tel événement ont été réduits de 46% avec l'huile de poisson. Cela est associé avec les résultats suivants: un risque réduit d'obtenir un accouchement prématuré précoce (avant 238 j), une gestation relativement plus longue, un poids de naissance moyen plus élevé. Aucun de ces effets n'a été détecté chez les femmes ayant des grossesses gémellaires.

Il n'y a aucune indication convaincante d'effets prophylactiques de l'huile de poisson sur le retard de croissance intra-utérin.

## 5.2-Etude avec administration vaginale d'AGPI

Une étude réalisée en 2013 a eu pour objectif de vérifier si l'administration au niveau vaginale de DHA améliorerait la durée de la gestation et le poids de naissance des nouveau-nés dans les grossesses à haut risque d'accouchement prématuré, y compris les femmes ayant des antécédents de RCIU, de mort du fœtus ou de pré-éclampsie (139). La carence en AG essentiels peut être la conséquence d'un apport alimentaire insuffisant en lipides. Toutefois, son incidence particulièrement élevée chez les nouveaux-nés prématurés ou à terme, chez les sujets souffrant de cholestase ou de pathologies intestinales chroniques comme la maladie de Crohn (140), laisse penser que la déficience en AG essentiels est plus souvent associée à une malabsorption lipidique. L'absorption et le métabolisme des lipides dans le tractus gastro-intestinal est associé à un processus complexe impliquant le foie, le pancréas et les enzymes gastriques. Il est observé une absorption très efficace de 96 à 98 % des triglycérides ingérés chez le sujet sain mais l'absorption est plus ou moins altérée dans certains états physiologiques particuliers ou dans certaines pathologies atteignant le tractus digestif (141), ce qui pourrait conduire à une perte de concentration en oméga 3 dans le sang et donc provoquer une faible concentration efficace. La voie per os ainsi contournée, le DHA évite le métabolisme gastro-intestinal en atteignant directement le cervix.

Après une sélection rigoureuse de femmes avec un fœtus viable et à haut risque d'accouchement prématuré, deux groupes ont été étudiés, le premier recevant le traitement et le second le placebo.

Les femmes ont été sélectionnées selon les critères d'inclusion basés sur les données de l'anamnèse (un ou plusieurs accouchements prématurés) et/ou échographiques d'incompétence cervicale (la longueur du col inférieur à 25 mm) (tableau 26). Les patientes qui ont eu un ou plusieurs des événements suivants ont été exclues: un fœtus non viable (avant ou après la randomisation), un décollement placentaire, un épisode de saignement pour la grossesse en cours, l'utilisation d'inhibiteurs de la prostaglandine, une grossesse multiple, une allergie aux poissons, la consommation régulière d'huile de poisson, un écouvillon cervical positif pour les infections chlamydia, des mycoplasmes/uréaplasme et vaginose bactérienne, ainsi que des anomalies fœtales majeures. En cas de détérioration des conditions cliniques, les patientes étaient exclues de l'étude.

Tableau 26: Caractéristiques des patientes (139).

**Baseline characteristics of the enrolled patients.**

	<b>Cases (N=21)</b>	<b>Controls (N=21)</b>	<b>P</b>
Maternal age (years)	32.6+/-4.6	32.2+/-4.8	0.81
EMI (Kg/m <sup>2</sup> )	23.0+/-2.9	23.2+/-3.4	0.84
Smoking	50%	47.6%	0.87
Cesarean Section	57.1%	47.6%	0.54
Previous preterm delivery	59.1%	52.4%	0.66
Shortening of cervix	73.6%	76.2%	0.37

Les femmes admissibles qui ont été randomisées dans le groupe de traitement ont reçu par voie vaginale 1 g de DHA par jour sous forme d'ovule, profondément inséré dans le vagin avant le coucher.

Un total de 74 patientes a été inclus. Après exclusion de 31 femmes (5 ne répondant pas à tous les critères d'inclusion, 25 ont refusé de participer et 1 autre raison), 43 grossesses ont été incluses et randomisées au protocole. Parmi celles-ci, 22 femmes ont été affectées au groupe de traitement et 21 pour le groupe placebo.

Dans le groupe de traitement, une des patientes a été perdue de vue et une patiente a interrompu l'étude en raison d'une aggravation de l'état clinique. Dans le groupe placebo, aucune patiente n'a été perdue de vue et 7 patientes sont sorties de l'étude pour les mêmes raisons. L'âge gestationnel moyen de l'accouchement dans le groupe de femmes recevant le traitement était de 38,4 semaines, celui du groupe témoin était de 36,5 semaines (P<0,0001) (tableau 27). Cette différence persiste si on prend en compte les patientes exclues du protocole suite à la détérioration des conditions, 38,6 contre 37,6 semaines (P=0,007).

Tableau 27: Résultats de l'âge gestationnel des patientes (139).

**Gestational age at delivery of the enrolled patients.**

	<b>Mean +/- SD</b>	<b>Median</b>	<b>IQ range</b>	<b>Range</b>
<b>Cases (N=21)</b>	38.4+/- 1.3	38	38-39	35-40
<b>Controls (N=21)</b>	36.5 +/- 1.8	37	35-38	33-40

**T Student p <0.0001; Mann-Whitney P <0.0001**



Concernant le poids de l'enfant à la naissance, une différence significative des poids dans les deux groupes est retrouvée: 3082 grammes pour le groupe traité et 2699 grammes pour le groupe témoin ( $P < 0,0001$ ).

En conclusion, cette étude a démontré que le DHA administré au niveau vaginal pendant la grossesse améliore de manière significative la durée gestationnelle ainsi que la croissance fœtale intra-utérine.

La différence considérable entre le nombre de patientes qui ont présenté une aggravation de l'état clinique les conduisant à arrêter le traitement avant l'accouchement entre le groupe de femmes traitées avec du DHA et celle avec le placebo, suggère un effet protecteur évident de l'apport de DHA (139).

## 6- Etudes chez l'animal

### 6.1-Etude avec administration orale d'AGPI

Les effets de l'huile de poisson sur la durée de gestation ont été étudiés en utilisant des modèles animaux. Tout au long de la gestation, des rattes ont été nourries avec de la nourriture standard supplémentée à 15% (p/p) soit en huile MaxEPA de poisson (FO), soit en huile d'arachide (AO) (142). Par rapport aux rats sous AO, les rats sous FO montraient des taux sensiblement plus élevés d'AG oméga 3 et des niveaux inférieurs d'AG oméga 6 à terme dans les tissus maternels et fœtaux. Il a été constaté que les rats sous FO avaient un âge gestationnel plus long que chez les rats sous AO principalement en raison d'une forte proportion de rats sous AO avec des gestations courtes. Le poids à la naissance des rats sous FO était inférieur à ceux de rats sous AO. Cela peut être lié à la prise de poids maternelle inférieure pendant la gestation et à la baisse de consommation alimentaire observée chez les rats sous FO. La fréquence des mort-nés n'était pas significativement différente dans les deux groupes. Les résultats suggèrent que l'âge gestationnel est corrélé à un apport alimentaire élevé en AG oméga 3.

## 6.2-Etude avec administration parentérale d'AGPI

Dans une étude chez des brebis en cours de gestation (143), le travail prématuré est observé après une perfusion intraveineuse d'une émulsion d'huile riche en oméga 3 ou pauvre en oméga 3 pour le groupe contrôle.

Un groupe de 12 brebis gestantes d'un seul fœtus a été étudié à 116-117 jours d'âge gestationnel, après la pose d'électrodes dans le myomètre pour enregistrer l'électromyogramme (EMG). Des cathéters ont été placés dans l'utérus, la veine jugulaire et l'artère carotide des brebis. Des cathéters ont également été placés dans la veine jugulaire, l'artère carotide, et la cavité amniotique du fœtus. Le temps moyen de gestation des brebis est de 147 jours. Des échantillons de sang ont été prélevés tous les jours en commençant à 123 jours d'âge gestationnel à partir des artères carotides fœtales et maternelles et la veine de l'utérus. À 124 jours d'âge gestationnel, une émulsion soit Intralipide 20% (contrôle n = 6) ou d'oméga 3 (n = 6) a été infusée en continu (3 ml / kg par jour) en iv chez les brebis jusqu'à la fin de l'étude. Intralipid est une émulsion lipidique à 20% contenant de l'huile de soja avec seulement 7 % des lipides totaux contenant de l'acide  $\alpha$ -linoléique (C18: 3n- 3) et comportant des traces d'AG à longue chaîne.

À 125 jours d'âge gestationnel, la bétaméthasone a été administrée dans la veine jugulaire du fœtus à la dose de 10  $\mu$ g/h sur 48 h pour induire le travail prématuré (utilisé pour induire la maturation fœtale comme décrit en détail par ailleurs (144)). Le travail a été suivi par l'enregistrement de l'EMG. L'autopsie du fœtus a été effectuée après la mise bas ou après une césarienne, si la livraison n'a pas eu lieu dans les 5 jours après la fin de la perfusion de bétaméthasone (post-bêta). Le poids fœtal et le poids du foie, des poumons et du cerveau ont été notés lors de l'autopsie. Des échantillons de sang ont été prélevés chez les six brebis ayant reçu les AG oméga 3. Biologiquement, l'hypothèse de l'accouchement prématuré est basée sur la constatation que les prostaglandines sont essentielles pour le début du travail chez les humains. Ainsi, la PGE2 et la PGF2 $\alpha$  permettent la contraction du myomètre et la maturation du col. Lors de la grossesse, le taux d'estradiol augmente et reste élevé jusqu'à l'accouchement.

Trois cas distincts ont été observés chez les 6 brebis sous oméga 3. Deux ont commencé le travail 19 à 44 h post-bêta et ont livrés 4 à 15 heures plus tard, donnant des résultats comparables à ceux du groupe de contrôle. Deux brebis ont commencé le travail à 102 h post-bêta avec une livraison 5 à 11 heures plus tard. Deux ayant commencé le travail à 25-26 h post-bêta sont restées en travail de 26-27 h, puis ont repris le mode de contractures jusqu'à césarienne élective à 120-180 h post-bêta. Le col de l'utérus a été trouvé fermé pour ces deux dernières brebis gestantes (figure 14).



Figure 14: Durée du travail chez les brebis en fonction du traitement (143). Les chiffres sur l'axe des y sont les numéros d'identification des ovins.

Ces résultats montrent que les AGPI oméga 3 augmentent l'intervalle de temps entre la perfusion de bétaméthasone chez le fœtus et l'apparition des contractions et de la mise bas.

Les poids des agneaux, de leurs foies, poumons et cerveaux étaient similaires dans les deux groupes.

A J0, avant l'infusion des huiles, les concentrations plasmatiques d'estradiol maternels étaient similaires entre le groupe contrôle et le groupe infusé avec des oméga-3. Après la perfusion de bétaméthasone, il y avait une augmentation des taux d'estradiol chez les brebis de contrôle, mais pas chez les brebis infusées en oméga 3 (Figure 15A).

Les niveaux de base en progestérone plasmatique maternels étaient similaires entre le contrôle et le groupe oméga 3. Après le traitement par bétaméthasone, il y avait une baisse similaire de la progestérone maternelle dans les deux groupes au jour 4 (Figure 15B).

Les niveaux de base en PGE 2 maternelle étaient similaires dans les deux groupes. Les niveaux de PGE 2 étaient élevés chez les brebis du groupe contrôle après la perfusion de bétaméthasone mais pas chez les brebis sous oméga 3 (Figure 15C).

Les changements observés dans les niveaux hormonaux maternels suggèrent un mécanisme d'action des oméga-3 pour diminuer l'activité de la 17 $\alpha$ -hydroxylase placentaire (P450<sub>17 $\alpha$ -OH</sub>) qui aurait pour conséquence une diminution de la conversion de la progestérone en estradiol. Il a été démontré que l'estradiol régule à la hausse la prostaglandine endoperoxyde synthase 2 (aussi appelé COX 2) chez les ovins non gravide

(145). Ainsi, une diminution de la production d'oestrogènes sous oméga-3 se traduirait par une diminution de la synthèse de la PGE2 et ainsi inhiberait les contractions du myomètre et le début du travail.

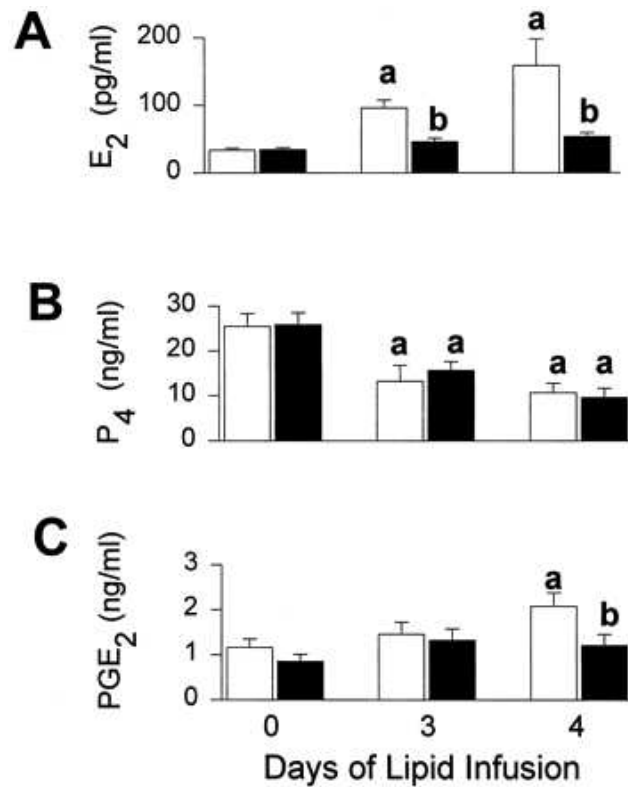


Figure 15: Concentration plasmatique moyenne en estradiol et en progestérone avant et pendant la perfusion d'Intralipide chez les brebis de contrôle ou chez les brebis supplémentées en oméga 3.

**(A)** estradiol (E2); **(B)** la progestérone (P4) ; **(C)** la PGE2 (moyenne)

Barres vides : contrôle (n = 6).

Barres pleines : brebis perfusées en acides gras oméga 3 (n = 6).

a: ( $p < 0,05$ ) vs jour 0; b: ( $p < 0,05$ ) vs groupe contrôle.

Concernant les fœtus, les concentrations en PGE2 dans le plasma fœtal avant perfusion étaient similaires dans les deux groupes ( $0,8 \pm 0,1$  et  $0,6 \pm 0,1$  ng / ml pour le contrôle et le groupe oméga 3, respectivement). Après la perfusion de bétaméthasone, les niveaux de PGE2 dans le plasma étaient élevés chez les brebis du groupe contrôle ( $1,4 \pm 0,1$  ng / ml), mais pas chez les brebis recevant les AG oméga 3 (figure 16 en haut), traduisant une perte constrictifs des PGE2 sur l'utérus.

Les taux d'ACTH, similaires chez les fœtus des deux groupes avant perfusion de bétaméthasone ( $14,2 \pm 1,4$  et  $16 \pm 2,5$  pg / ml pour le contrôle et le groupe oméga-3 respectivement), ont augmenté après perfusion de bétaméthasone ( $57,3 \pm 24$  et  $52 \pm 20,1$  ng / ml au jour 4 chez les fœtus contrôle et de brebis sous oméga-3, respectivement) (figure 16 en bas).

Avant la perfusion de bétaméthasone, les niveaux de cortisol fœtaux dans les deux groupes étaient en dessous de la limite de détection mais a montré une petite hausse après l'administration de bétaméthasone ( $19,1 \pm 13,4$  ng/ml et  $16,8 \pm 8,3$  ng/ml au 4<sup>ème</sup> jour chez les brebis de contrôle et infusées avec des oméga-3 respectivement).

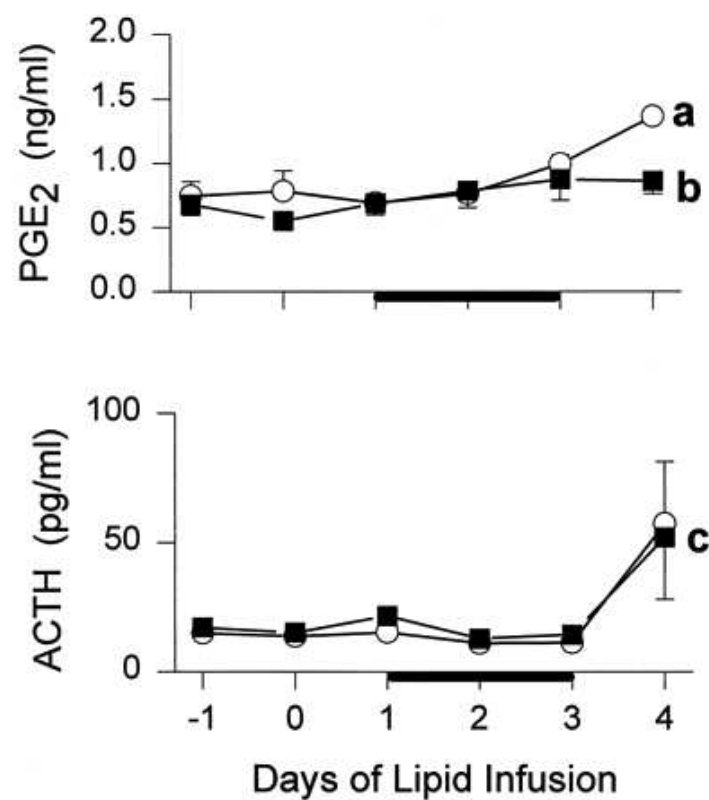


Figure 16: Concentrations plasmatiques moyennes en PGE2 et en ACTH avant et pendant la perfusion d'Intralipide chez les fœtus de brebis contrôle ou supplémentées en oméga 3.

Cercles: brebis contrôles ( n = 6 ) ; Carrés: brebis sous oméga 3 ( n = 6 )

a:  $p < 0,05$  vs jour 0; b:  $p < 0,05$  vs groupe témoin.

La barre noire sur l'axe des x indique la période de perfusion de bétaméthasone.

En plus de la diminution observée de la production des prostaglandines de la série 2, les oméga-3 peuvent conduire à la production des prostaglandines de la série 3. Le dosage de la PGE3 en raison de l'absence d'un anticorps spécifique est impossible et donc l'inhibition

compétitive de la série 2 des prostaglandines accompagnant une augmentation de la production des prostaglandines de la série 3 n'a pas pu être étudiée (143).

En conclusion, les résultats montrent que l'accouchement prématuré induit par la bétaméthasone est empêché ou retardé par l'action des acides gras oméga 3.

## 7-Grossesse avec situations inflammatoires et infectieuses

### 7.1-Mécanismes physio-pathologiques et grossesse

L'activation inflammatoire par les cytokines est modérée dans le cas du travail à terme et très forte lors d'un accouchement prématuré, particulièrement en présence d'une infection intra-utérine (146). Une infiltration inflammatoire des membranes fœtales et de la caduque lors d'un travail prématuré entraîne une augmentation considérable de la production des leucotriènes B<sub>4</sub> ainsi que des prostaglandines E et F (PGE<sub>2</sub> et PGF<sub>2</sub>α) (147) pouvant favoriser la maturation du col (148) et stimuler la contractilité utérine (149) chez les souris et les humains (150).

Lors d'une infection, les germes libèrent diverses enzymes de dégradation (collagénases, élastases, mucinases, sialidases, phospholipases...) qui contribuent à altérer différentes structures de l'interface fœto-maternelle. La phospholipase A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>) d'origine bactérienne, est surexprimée sous l'influence de cytokines telles que les interleukines 1 et 6 (IL-1 IL-6) et le tumor necrosis factor α (TNF α). Les PLA<sub>2</sub> notamment sous formes sécrétoires exercent un rôle primordial dans la biosynthèse de médiateurs lipidiques dont le facteur activant les plaquettes (PAF) et les multiples dérivés de l'AA (prostaglandines, leucotriène, thromboxane) (151).

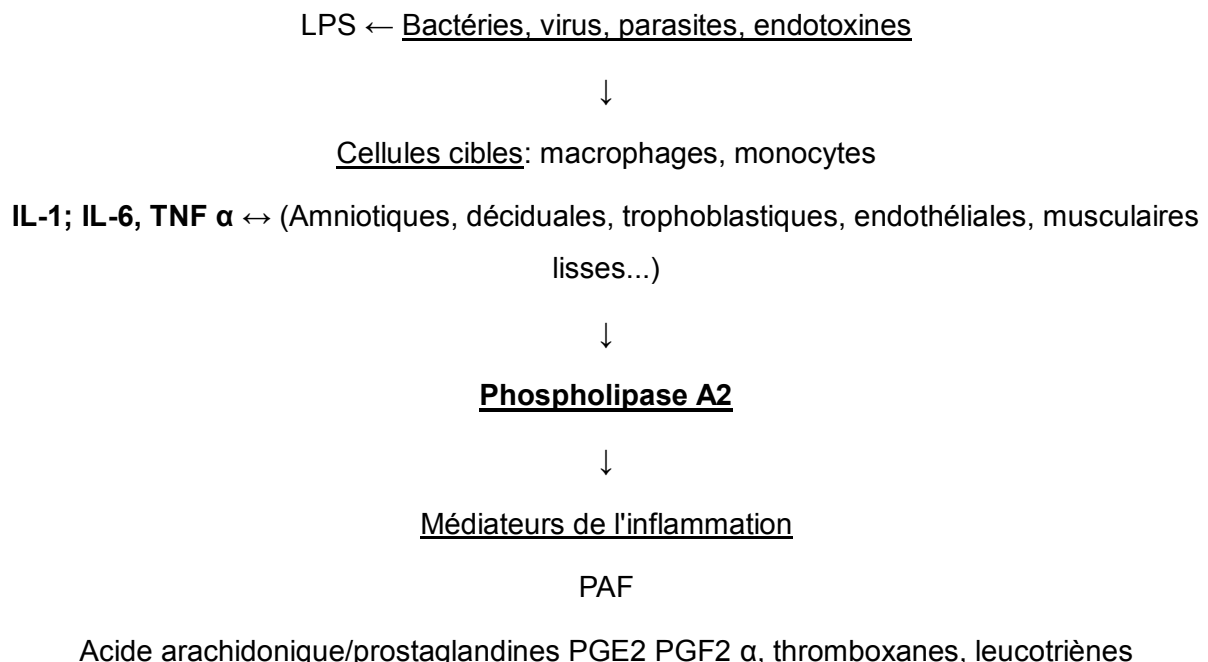


Figure 17: Place de la phospholipase A<sub>2</sub> dans la réaction inflammatoire à l'interface fœto-maternelle (151). LPS= Lipopolysaccharide bactérien.

La Chorioamnionite aiguë (CAM), une inflammation aiguë survenant dans le chorion et l'amnios, est l'origine principale de prématurité associée à l'inflammation. La majorité des cas de CAM sont causés par des microbes résidant dans la région cervico-vaginale, y compris ceux causés par le microbiote normal (vaginose bactérienne) et ceux résultant de colonisation par les microbes des autres sites (152). Dans les CAM humaines, l'infiltration leucocytaire dans les tissus du placenta est associée à des niveaux élevés d'IL-1 $\beta$  et d'IL-6. Les concentrations cervico-vaginales de l'IL-6 sont d'excellents prédicteurs de naissance prématurée (153) et les concentrations dans le liquide cervical de l'IL-1 $\beta$  sont élevées chez les femmes symptomatiques destinées à subir un accouchement prématuré spontané (154).

## 7.2-Les voies métaboliques et les interactions du DHA et de l'AA

Le DHA est lié aux triglycérides ou aux phospholipides. Ceux-ci ne peuvent pas être absorbés par l'intestin, ils se décomposent en AG libre pour être absorbés et transportés dans le sang par les lipoprotéines et l'albumine. Une fois que le DHA a atteint le tissu cible, il est libéré, traverse le cytosol et il est activé par une acyl-CoA synthétase. Une partie du complexe DHA-CoA suit la  $\beta$ -oxydation dans les mitochondries et une grande partie est estérifiée par l'intermédiaire d'une transférase de l'acyl-CoA. Les phospholipides contenant le DHA peuvent être libérés par le complexe VI Ca<sup>2+</sup>-indépendante-phospholipase A2 (VI iPLA2); une partie du DHA est ensuite convertie en résolvines et protectines par la cyclooxygénase-2 (COX-2), 15 et la 5-lipoxygénase (15-LOX et 5-LOX, respectivement), alors qu'une autre partie est activée par une acyl-CoA synthétase et surtout ré estérifiée dans les phospholipides avec une petite partie encore disponible pour la  $\beta$ -oxydation (Figure 18A) (155). L'AA, similairement au DHA, se trouve dans les phospholipides membranaires. Après exposition à un *stimuli* inflammatoire ou à des infections, l'AA est hydrolysé sélectivement par le complexe IVA Ca<sup>2+</sup> dépendante-phospholipase A2 (IVA cPLA2) pour être métabolisé en éicosanoïdes bioactifs par la COX-1 ou COX-2 et LOX. Sur les deux isoenzymes, COX-1 est rapidement disponible, tandis que la COX-2 est présente, mais doit également être induite par différents *stimuli* (156).

Le rôle bénéfique du DHA semble corrélé à son action inhibitrice directe sur l'AA et ses éicosanoïdes avec ses propriétés anti-inflammatoires et de protection des résolvines et des protectines. En effet, la privation de DHA dans l'alimentation du rat est associée à une expression accrue de IVA cPLA2 et COX-2 (157). Des mécanismes similaires se produisent également dans les tissus humains (158).



L'infection et l'inflammation, à travers la production de chimiokines, recrutent les leucocytes, libérant des peroxydases, élastases, collagénases et métalloprotéinases matricielles. Ces phénomènes activent le cPLA2, à partir du métabolisme de l'AA avec la synthèse des prostaglandines, des thromboxanes (série 2) et des leucotriènes (série 4). Tous ces médiateurs jouent un rôle dans différents tissus: dans le myomètre, ils induisent des contractions utérines, dans le col de l'utérus ils provoquent le relâchement et la dilatation, tandis que dans les membranes amniochoriales, par la dégradation des fibres de collagène, ils peuvent diminuer la résistance physique provoquant la rupture. Les mêmes mécanismes pourraient également mener à des événements tels que le travail prématuré et la rupture des membranes à tout âge gestationnel. Les effets du DHA et les propriétés anti-inflammatoires de ses médiateurs pourraient modifier le micro-environnement de la chorion-caduque, du col et du myomètre et ainsi réduire l'incidence de ces événements (figure 18B) (159).

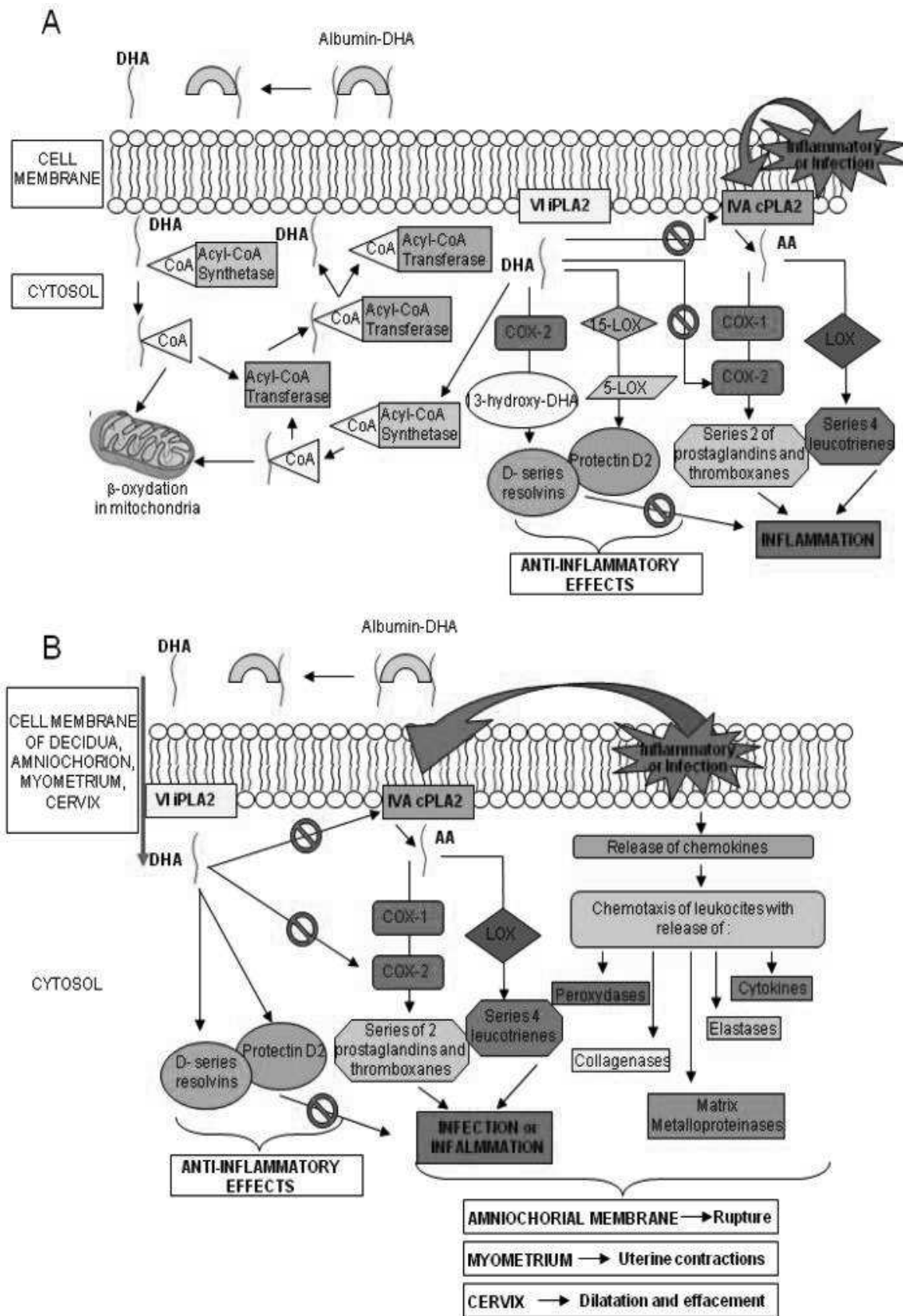


Figure 18: Métabolisme du DHA, interactions du DHA et des cascades métaboliques de l'AA (A). Effets du DHA, des résolvines et des protectines sur les membranes amniochoriales (B).

### 7.3-Etude sur la rupture des membranes amniochoriales

Outre les effets de la supplémentation en oméga-3 sur la durée de la grossesse et de la réduction de la prématurité, des études évaluant l'effet de l'apport en DHA sur la rupture des membranes sont envisagées. Un autre effet protecteur du DHA sur les membranes amniochoriales est suggéré par des études sur la résistance des érythrocytes. En effet, l'enrichissement en oméga 3 de la membrane des globules rouges conduit à une résistance à l'hémolyse, et à la fluidité de la membrane cellulaire (160, 161). De même, les oméga 3 peuvent augmenter la résistance et la stabilité de la membrane des cellules et des tissus, tels que la membrane amniochoriale, ce qui les rend moins sujets à la rupture. Par conséquent, une supplémentation précoce et optimale en oméga 3 devrait être réalisée, pendant toute la durée de la grossesse. En effet, la rupture des membranes associée à un accouchement prématuré survient chez environ 12% des grossesses, avec un impact significatif sur la mortalité maternelle et fœtale (162). Plus précisément, la rupture des membranes peut être classée en rupture prématurée des membranes (PRM), qui survient après la 37<sup>e</sup> semaine de grossesse, et preterm-PRM (PPRM) qui arrive plus tôt à tout âge gestationnel. L'incidence de la PPRM et PRM est respectivement de 3% et 10% pour toutes les grossesses (163). Le facteur de risque le plus important pour PRM est une infection intra-utérine, qui se produit dans 10% des cas. Le risque d'accouchement prématuré augmente avec la durée de la rupture des membranes et affecte 40% des patients dans les 24 h ou plus (164). Cependant, dans un grand essai randomisé, plus de 50% des femmes avec PRM sont entrées en travail dans les 5 h de rupture membranaire et environ 95% dans les 28 h après rupture des membranes (165). L'âge gestationnel auquel se produit la rupture des membranes est crucial. Des âges gestationnels inférieurs signifient des risques maternels et fœtaux plus élevés. La rupture membranaire est associée à un accouchement prématuré avec toutes les complications que cela implique: syndrome de détresse respiratoire, bronchodysplasie, la rétinopathie de prématurité, l'entérocolite nécrosante, l'hémorragie intraventriculaire et compromet gravement la santé néonatale. Dans une étude pilote à petite échelle les effets de la supplémentation en DHA sur les niveaux d'AGPI pendant la grossesse et de son effet sur l'incidence de la rupture des membranes et de la durée de gestation ont été étudiés (159).

Dans le département d'obstétrique et de gynécologie, de l'hôpital San Camillo Forlanini, à Rome, 300 femmes enceintes de moins de 8 semaines ont été recrutées (159). Dans la figure 19 les critères d'inclusion / d'exclusion sont rapportés. La supplémentation en DHA chez les femmes était de 2 capsules de DHA (100 mg chacune) administrées quotidiennement (groupe DHA), contre 2 gélules de placebo (huile d'olive) à prendre chaque

jour, jusqu'à l'accouchement. Afin de contrôler les apports alimentaires, un journal alimentaire a été tenu par les femmes et elles devaient subir une évaluation et des examens cliniques en laboratoire. Pour évaluer les concentrations en oméga 3 et 6 dans le sang, les femmes ont été soumises à des tests sanguins spécifiques à la 17, 25 et 38 ème semaine.

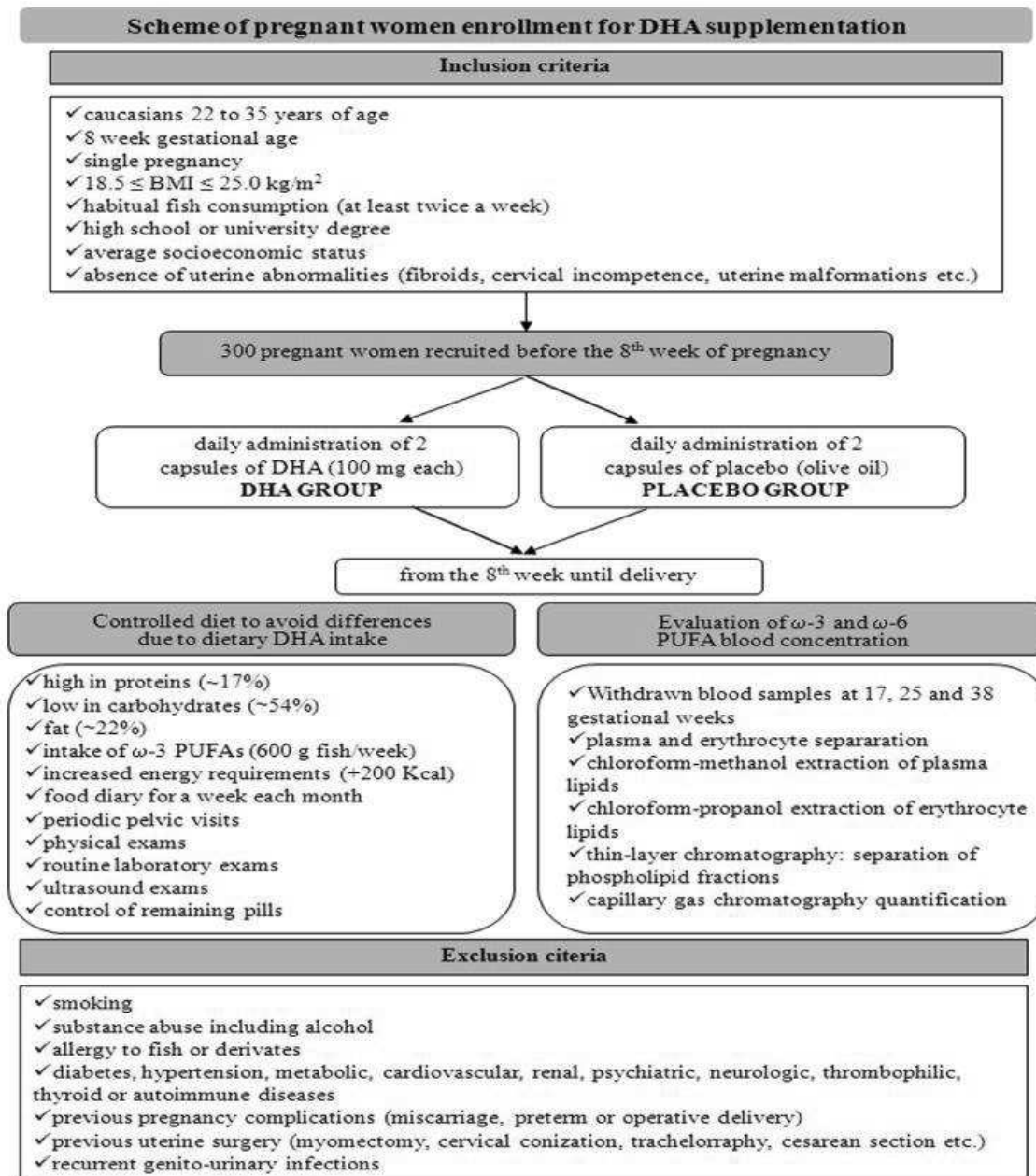


Figure 19: Schéma du recrutement des femmes enceintes pour la supplémentation en DHA (159).

Les résultats montrent que les concentrations en DHA ont augmentés dans le sang maternel, au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse (tableau 28), et permet de

lutter contre la diminution physiologique des concentrations en DHA observée dans le dernier trimestre de la grossesse chez les mères non traitées (166). Comme l'apport alimentaire d'AGPI oméga 3 est le même à la fois dans les groupes d'études et le groupe placebo, les différences significatives observées entre les groupes sont probablement dus à la supplémentation spécifique en DHA. En outre, une réduction des niveaux d'AA dans les érythrocytes et le plasma tout le long de la gestation est observée, en particulier dans le groupe supplémenté en DHA (tableau 28). Par conséquent la diminution des concentrations en eicosanoïdes, ayant une activité pro-agrégante vasoconstricte et inflammatoire, pourraient être impliquée dans l'augmentation de flux sanguin placentaire, avec des effets bénéfiques sur la croissance et le développement fœtal.

Tableau 28: Concentrations en acides gras oméga 3 et 6 dans les érythrocytes et le plasma pour le groupe supplémenté en DHA et le groupe placebo (159).

AG	Érythrocyte AG (nmol/mL)					Plasma AG (nmol/mL)				
	groupe DHA		groupe placebo		p	groupe DHA		groupe placebo		p
	Mean	Ecart-type	Mean	Ecart-type		Mean	Ecart-type	Mean	Ecart-type	
<b>17e sem</b>	n= 129		n= 126			n= 129		n= 126		
AA	337	28,47	336	28,58	0,84	237	13,35	235	13,74	0,37
EPA	8	4,13	8	4,73	0,14	25	4,95	26	5,48	0,13
DHA	149	21,16	148	20,47	0,70	135	7,89	134	7,81	0,41
Total ω-3	156	21,03	156	21,44	0,95	159	8,54	160	9,62	0,86
Total ω-6	463	30,40	463	29,41	0,91	483	20,46	483	20,82	0,96
ω-6/ω-3	3,00	0,37	3,02	0,47	0,70	3,04	0,21	3,04	0,21	0,96
<b>25e sem</b>	n= 129		n= 126			n= 129		n= 126		
AA	248	12,16	275	10,62	0,00	269	16,72	277	15,95	0,00
EPA	11	6,19	11	4,41	0,19	28	7,06	27	7,80	0,27
DHA	201	13,10	186	18,12	0,00	220	14,97	189	29,29	0,00
Total ω-3	213	14,43	196	18,80	0,00	248	17,65	217	31,05	0,00
Total ω-6	395	46,76	510	33,63	0,00	607	27,38	618	21,89	0,00
ω-6/ω-3	1,86	0,24	2,13	0,27	0,00	2,45	0,19	2,91	0,43	0,00
<b>38e sem</b>	n= 124		n= 115			n= 124		n= 115		
AA	224	26,75	252	19,62	0,00	255	18,14	261	15,24	0,01
EPA	6	4,18	5	3,41	0,12	31	6,10	30	5,91	0,26
DHA	174	12,71	126	17,76	0,00	178	9,04	137	20,58	0,00
Total ω-3	179	13,98	130	17,96	0,00	209	11,54	167	20,82	0,00
Total ω-6	334	30,77	362	21,30	0,00	559	20,06	564	18,64	0,04
ω-6/ω-3	1,87	0,22	2,83	0,40	0,00	2,68	0,17	3,43	0,45	0,00

Une réduction de l'incidence de la rupture des membranes ainsi qu'une durée de grossesse plus longue dans le groupe traité par le DHA a été observée, possiblement en association avec la supplémentation en DHA (tableau 29).

Tableau 29: Nombres de ruptures de membranes observées dans le groupe supplémenté en DHA et le groupe placebo.

<b>RM</b>	<b>groupe DHA (n = 129)</b>	<b>groupe Placebo (n = 126)</b>	<b>Total (n = 255)</b>	<b>P</b>
PPRM	1	4	5	0.02
PRM	5	12	17	0.02
<b>Total (%)</b>	<b>6 (4.7)</b>	<b>16 (12.6)</b>	<b>22 (8.6)</b>	

La supplémentation en DHA maternelle et fœtale peut entraîner des effets bénéfiques en raison de ses propriétés anti-oxydantes et anti-inflammatoires et peut prévenir les troubles liés au placenta (159).

Toutefois, des ajustements dans la posologie et le mode d'administration sont nécessaires pour développer un protocole pratique de routine. Dans ce but, les auteurs Quinlivan et Pakmehr (167), ont commencé un essai randomisé significative ORIP (oméga 3 pour réduire l'incidence de la prématurité), dans laquelle 4700 femmes ont été recrutées et suivies pour préciser le calendrier et la dose des huiles riches en oméga 3. Ce projet vise à fournir une réponse définitive à la question de savoir si et comment l'huile de poisson en supplémentation réduit l'accouchement prématuré.

#### 7.4-Etude chez l'animal

La présence de lipopolysaccharide (LPS) a été associée à la prématurité chez les rongeurs (168). Le LPS est un constituant des membranes externes de la plupart des microbes connus pour être associés à une CAM. En effet, l'inflammation induite par LPS conduit à la libération d'un grand nombre de cytokines et de chimiokines pro-inflammatoires qui induisent des contractions utérines et lèsent les membranes amniotiques (169). Par conséquent, l'exposition au LPS est couramment utilisée pour induire l'accouchement prématuré dans des modèles animaux.

La supplémentation alimentaire est l'approche traditionnelle pour modifier la composition en nutriments des tissus dans les études de nutrition animale. Toutefois, les différentes enquêtes des régimes de base parmi les animaux étudiés peuvent avoir induit des facteurs

de confusion qui rendent difficile la comparaison entre les études. Kang, et al., ont récemment conçu une souris transgénique qui porte un gène fat-1 du nématode, *Caenorhabditis elegans* (170). Ce gène code pour une désaturase d'AG oméga 3 qui catalyse la conversion de oméga-6 à oméga-3 et qui est absente chez la plupart des animaux, y compris les mammifères. Une différence significative du rapport oméga 6/oméga 3 est observée entre le type sauvage et les souris transgéniques fat-1. En outre, les souris transgéniques ont un rapport équilibré oméga 6/oméga 3 dans leurs tissus et organes, indépendamment de l'alimentation. Des études contrôlées sont donc possible pour étudier les propriétés biologiques endogènes des AGPI oméga 3, sans facteurs de confusion alimentaire.

Dans une étude, qui utilise la prématurité comme modèle de naissance chez la souris, la perte de la prématurité pour les souris fat-1 a été étudiée grâce à l'induction d'une inflammation locale dans l'utérus causé par le LPS. Le rôle potentiellement thérapeutique du médiateur lipidique EPA et de son dérivé récemment identifié, la resolvin E3 (RvE3), dans la prévention des naissances prématurées a été recherché.

Dans ces modèles, les souris étaient exposées au LPS par l'intermédiaire de la cavité péritonéale, du myomètre, ou du col. Les animaux ont subi l'injection de différentes doses (5-50 µg/souris) de LPS. Dans le groupe contrôle, un volume identique (200 µl/souris) de solution saline a été injecté dans les cols des souris gestantes.

Aucune souris injectée avec une solution saline seule ou avec une faible dose de LPS (5 à 10 µg) n'a montré de livraison. En revanche, l'injection transvaginales de LPS à haute dose (50 µg) induit la prématurité dans les deux types de souris fat-1 et sauvage. Parmi les souris exposées à 15 et à 30 µg de LPS, il y a une différence significative dans l'incidence de naissances prématurées entre les souris fat-1 et de type sauvage. Les souris fat-1 recevant 15 µg de LPS affichent une incidence significativement plus faible de prématurité par rapport aux souris de type sauvage injectées avec la même dose de LPS ( $p = 0,046$ ) (tableau 30). Une dose d'exposition de 15 µg de LPS en injection transvaginales dans le col pour les expériences suivantes est donc retenue (171).



Tableau 30: Fréquence des naissances prématurées observées chez la souris fat-1 et de type sauvage selon les doses de LPS injectées (171).

Naissance avant terme des souris (%)	Dose de LPS ( $\mu$ l/souris)				
	0	5-10	15	30	50
Type sauvage	0%	0%	55%	100%	100%
Fat-1	0%	0%	20%	50%	100%

Les animaux témoins sont indiqués par le groupe 0  $\mu$ g/souris.

Le LPS induit la production de cytokines inflammatoires dans les utérus des souris fat-1 et sauvage. Toutes ces cascades métaboliques se produisent dans le placenta et le myomètre utérin. L'hypothèse que les effets anti-inflammatoires des AGPI oméga 3 puissent supprimer l'inflammation locale induite par le LPS ainsi que la production de PGE2 et PGF2 $\alpha$  au sein de l'utérus est émise. Afin d'étudier cette hypothèse, les souris fat-1 et de type sauvage ont été injectées par voie transvaginale et intracervicale avec 15  $\mu$ g de LPS ou une solution saline et leurs myomètres recueillies après six heures. La production locale de cytokines pro-inflammatoires, l'IL-6, IL-1 $\beta$ , et TNF- $\alpha$ , impliquées dans le mécanisme d'accouchement prématuré, a été quantifiée chez tous les animaux et comparées entre les groupes. La production d'IL-6, IL-1 $\beta$ , et TNF- $\alpha$  a été induite dans le myomètre de toutes les souris. Les niveaux d'ARNm des IL-6 et IL-1 $\beta$  chez les souris fat-1 étaient significativement inférieurs à ceux des souris de type sauvage, cependant aucune différence dans les niveaux d'ARNm de TNF- $\alpha$  n'a été relevée (figure 20). Le type fat-1 semble être au moins partiellement résistant à l'induction de la production de cytokine pro-inflammatoire dans les tissus du myomètre lors de l'exposition au LPS.

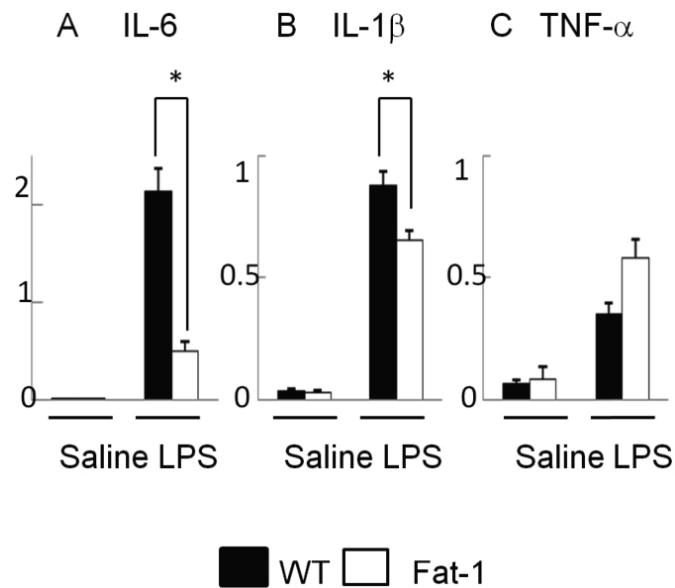


Figure 20: Induction de cytokines pro-inflammatoires par les LPS intracervicales chez la souris sauvage ou de type fat 1 (171).

WT : Type sauvage

Les macrophages sont les sous-types de cellules immunitaires prédominantes résidant dans l'utérus qui peuvent contribuer au recrutement et à l'amplification des réactions inflammatoires (172). Les macrophages produisent une variété de facteurs, y compris des cytokines et des prostaglandines qui régulent l'activité contractile utérine (173,174). Les macrophages infiltrant les myomètres et les cols des souris fat-1 et de type sauvage sont étudiés en utilisant une détection immunohistochimique de cellules immunoréactives F4/ 80 (figure 21). L'infiltration de macrophages immunoréactifs F4 / 80 dans le myomètre a été observée à la fois dans le type sauvage et fat-1 des souris exposées au LPS (figure 21A). Les macrophages infiltrants du col utérin sont observés chez les souris de type sauvage LPS-injectées ( $26 \pm 5,7$  macrophages par 10 champs microscopiques,  $n = 3$ ), mais sont peu retrouvés chez la souris fat-1 ( $11 \pm 2,0$  macrophages par 10 champs microscopiques,  $n = 3$ ). Les macrophages ont été quantifiés (figure 21B), aucune différence n'a été détectée dans le nombre de macrophages infiltrant du myomètre chez les souris de type fat-1 et sauvages LPS-injecté. En revanche, le nombre de macrophages infiltrant du col utérin dans la souris fat-1 était significativement inférieur à celui que dans les souris de type sauvage.

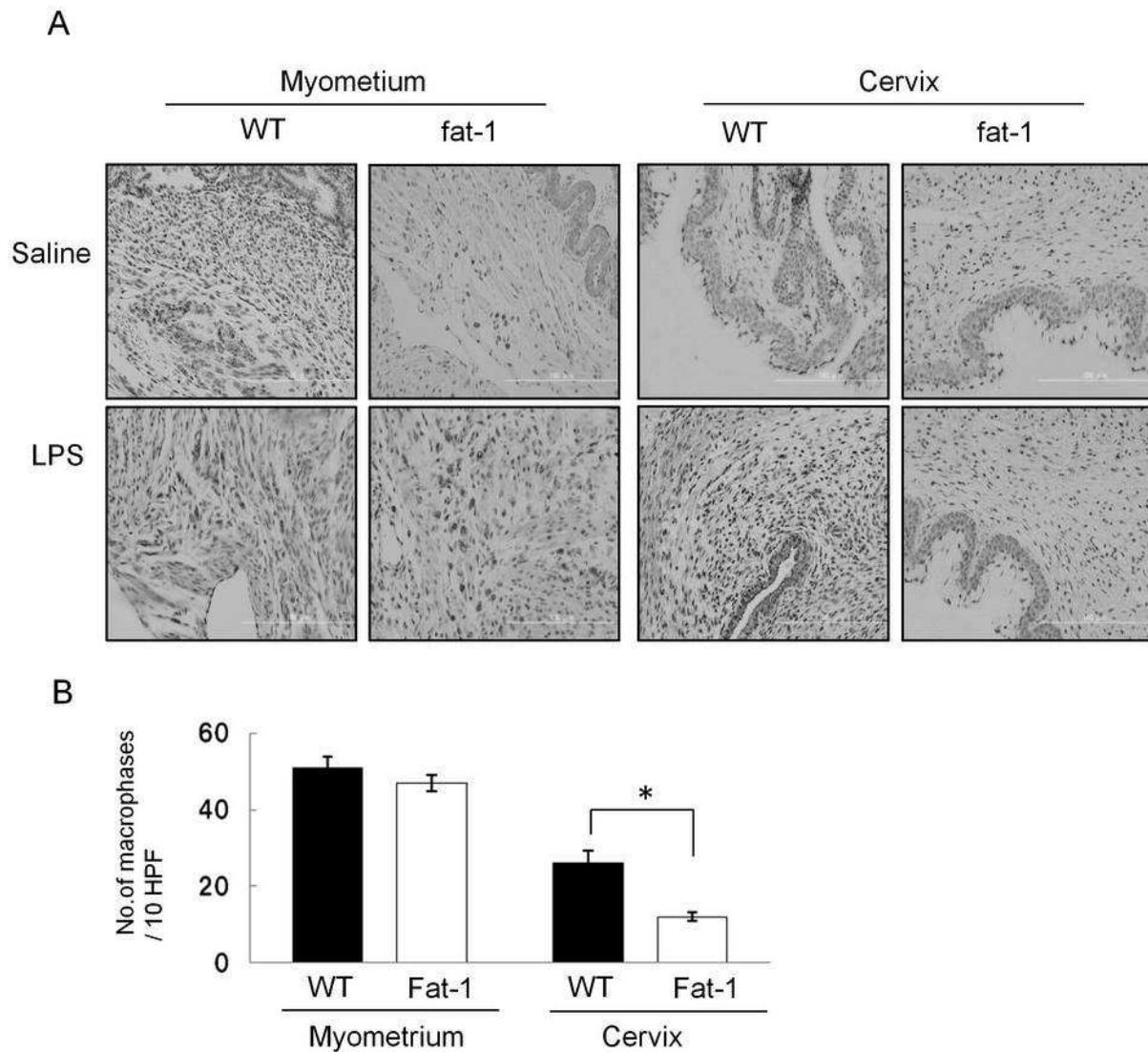


Figure 21 : Macrophages observés dans le myomètre et le col de l'utérus de la souris sauvage ou de type fat 1 (171).

Les profils des médiateurs lipidiques dérivés des AGPI dans le myomètre des animaux exposés au LPS et ceux des souris témoins par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse ont été évalués (171). La plupart des métabolites de l'AA dans les tissus du myomètre ont été augmentés chez les souris de type sauvage après administration de LPS par rapport aux souris recevant une solution saline. En revanche, ces métabolites dérivés de l'AA n'ont pas été observés dans le myomètre de la souris fat 1, particulièrement, PGE2 et PGF2  $\alpha$ , qui peuvent induire des contractions utérines. Cependant, plusieurs des métabolites de l'EPA dans les tissus du myomètre ont été retrouvés en grande quantité chez la souris fat-1 après administration de LPS, mais pas chez les souris de type sauvage. Parmi ceux-ci, l'acide 18-hydroxyeicosapentaénoïque (HEPE) et l'acide 17,18-époxy-

eicosatétraénoïque (EpETE) sont à des niveaux dix fois plus élevés dans le myomètre de la souris fat-1 que chez les souris sauvages.

Aucune différence significative concernant les métabolites du DHA n'a été observée entre la souris fat 1 après l'injection de LPS et les souris de type sauvage.

Au total, les médiateurs lipidiques ont révélé des niveaux plus élevés de métabolites de l'EPA, 18 HEPE et 17,18-EpETE et des niveaux inférieurs des métabolites de l'AA, PGE2 et PGF2 $\alpha$ , chez la souris fat-1 par rapport aux témoins de type sauvage, ce qui laisse supposer que 18 HEPE et/ou 17,18-EpETE peuvent jouer un rôle dans la protection contre la prématurité induite par le LPS. On administre donc ces médiateurs lipidiques par voie intraveineuse à différentes doses (10 à 100 microgrammes) à des souris gestantes de type sauvage injectées par des LPS. L'exposition ne prévient pas l'accouchement prématuré (données non présentées). Cependant ces AGPI, devraient être convertis en leurs formes actives pour exercer des effets au niveau des tissus. Les résolvines sont d'importants métabolites actifs représentatifs des AGPI. Les métabolites de 18-HEPE, les résolvines E1-E3 (RvE1, E2, et E3), sont directement bio-actifs et peuvent exercer des activités anti-inflammatoires sur les cellules inflammatoires telles que les neutrophiles et les macrophages (175). Afin de déterminer si les métabolites de résolvines peuvent être responsables d'effets protecteurs de l'AGPI sur le travail prématuré, les souris gestantes de type sauvage injectées par le LPS ont été traitées par 10 ng de RvE3 ou de l'éthanol (véhicule) par voie intraveineuse à 0 et 6-12 heures après l'injection de LPS. Les taux de naissances prématurées ont été déterminés 48 heures après l'injection de LPS en calculant le nombre de souris ayant mis bas (tableau 31). Toutes les souris (9/9) injectées avec LPS ont accouchés dans les 48 heures après l'injection. En revanche, 7 des 12 souris exposées au RvE3 ne développent pas la prématurité, donnant un taux de naissances prématurées à 41,6% (tableau 31). L'administration de RvE3 a entraîné une réduction significative de la prématurité ( $p=0,007$ ).

Tableau 31: Nombre de souris enceintes ayant mis bas / total après l'administration de RVE3 ou d'éthanol sur les souris de type sauvage injectées par LPS (171).

Expériences	Nombre de souris ayant mis bas/total	
	RVE3 (10 ng / tête)	Véhicule (EtOH)
Exp 1	1/3	Non disponible
Exp 2	2/5	5/5
Exp 3	2/4	4/4
Total (%)	5/12 (41%)	9/9 (100%)

Dans ce modèle de naissances prématurées, la production d'IL-6 et IL-1 $\beta$  après l'injection de LPS chez la souris fat-1 a été nettement inférieure à celle des contrôles de type sauvage. Bien que la concentration de polynucléaires neutrophiles et le nombre de macrophages infiltrants du myomètre ne diffèrent pas entre les souris fat-1 et les souris de type sauvage six heures après l'injection de LPS (données non présentées), le nombre de macrophages infiltrants du col était plus faible chez la souris fat-1.

Les dérivés de l'AA, PGE2 et PGF2  $\alpha$ , qui sont connus pour induire des contractions utérines chez la femme enceinte, ne sont pas augmentés chez la souris fat-1 même lorsque le LPS a été injecté dans le col de l'utérus. Cet effet a été accompagné par une réduction du nombre d'accouchements prématurés, peut-être en raison d'une suppression des contractions utérines. Les AGPI oméga 3 antagonisent également la biosynthèse de l'AA en entrant en compétition avec des AGPI oméga 6 pour la voie de la cyclooxygénase. Pour la souris fat 1, la suppression de la PGE2 et PGF2  $\alpha$  semble être le résultat de l'effet inhibiteur des AGPI oméga 3 sur la voie métabolique de l'AA. Les métabolites de l'EPA tels que 18 HEPE et 17 (18)-EpETE sont augmentés de manière significative dans le myomètre des souris fat-1 exposées au LPS. Ces métabolites sont de puissants inhibiteurs de l'inflammation (171).

## Discussion

Les études observationnelles qui sont à l'origine de la découverte du lien oméga 3 et accouchements prématurés suggèrent des effets bénéfiques de la consommation des produits marins riches en AGPI. Il faut cependant reconnaître certaines faiblesses à ce type d'études. Notamment dans les études basées sur des questionnaires, la possibilité de confusions de la part des patientes concernant le contenu de leurs repas et la taille de leurs portions. Dans certaines études, la différence entre les espèces de poissons existantes (gras ou maigres) n'a pas toujours été prise en compte et le contenu des aliments en nutriments ne sont également que des approximations.

Dans les méta-analyses concernant les femmes avec des grossesses sans complications et supplémentées par voie orale, il existe certaines preuves que l'apport en AGPI est associé à une très faible augmentation de la durée de la grossesse (+ 1,6 jours chez les femmes supplémentées) (127); ces résultats sont basés sur les données regroupées des essais considérés car les tailles des populations pour certaines études étaient faibles. Toutefois, un de ces essais était de grande qualité (122). Dans cet essai, la supplémentation en huile de poisson a été associée à une durée significativement plus élevée de la grossesse (+ 2,77 j) et à un poids significativement supérieur à la naissance (+ 97 g) comparé aux sujets témoins. Une différence de cet ordre de grandeur dans le poids de naissance semble néanmoins être de faible importance clinique pour les bébés sains. Cependant, un tel changement dans la répartition du poids à la naissance peut avoir des conséquences sur le futur des enfants nés avec un faible poids, car un poids faible à la naissance est associé à un facteur majeur de morbi-mortalité néonatale et à des risques neurologiques et moteurs. D'autres études sur une population plus importante, et prenant en compte des facteurs de confusion, sont nécessaires pour examiner les effets d'une telle supplémentation sur les mesures de croissance.

Aucun bénéfice de la supplémentation n'est retrouvé dans les grossesses gémellaires, le risque accru de prématurité pouvant être causé par des facteurs tels que la distension plus importante de l'utérus ou un plus grand besoin (peut-être non nutritionnel) concernant l'efficacité globale de l'unité fœto-maternelle. Aucun bénéfice n'est retrouvé non plus chez les femmes avec un RCIU ou un antécédant de RCIU et supplémenté oralement. Dans la majorité des cas, le retard de croissance intra-utérin est lié à un mauvais fonctionnement du placenta qui n'assure pas les échanges nécessaires entre la mère et l'enfant. Certains facteurs de risques maternels peuvent favoriser cette insuffisance placentaire: des pathologies rénales ou hématologiques, le tabagisme, l'hypertension, l'âge, l'usage de drogue, la malnutrition, la pénibilité professionnelle, etc. Plus rarement des infections

transmises par la mère, ou encore des anomalies fœtales ou chromosomiques sont à l'origine du RCIU. Il est donc difficile d'affirmer que les AGPI n'apportent aucun bénéfice en général sur les RCIU si la cause exacte à l'origine du RCIU n'est pas connue.

L'essai évaluant l'effet d'un traitement prophylactique par le DHA vaginal chez les patientes à haut risque d'accouchements prématurés (y compris le RCIU) (139) montre des résultats significatifs intéressants en faveur de l'hypothèse proposée dans cette thèse. L'avantage d'une administration vaginale de DHA ne réside pas seulement dans le fait que l'on évite l'effet de premier passage et donc la biodisponibilité, il existe probablement aussi une action locale directe sur le col de l'utérus. C'est le premier essai réalisé en utilisant la voie vaginale et il devrait être le précurseur pour de nouvelles recherches afin de préciser le mécanisme d'action.

Plusieurs limites sont à reconnaître concernant les études sur les femmes supplémentées par voie orale et dont les grossesses sont à risques (137). Les essais considérés différaient considérablement dans la définition de ce qui constitue la grossesse à haut risque, ce qui peut être un argument modifiant les conclusions. Malheureusement, de nombreux détails concernant la description des populations étudiées n'étaient pas disponibles dans les essais originaux. Ainsi, les critères d'inclusions n'étaient pas définis clairement. Une autre limite est que les études d'intervention ont utilisé diverses suppléments (huile d'onagre, l'EPA, l'EPA et DHA). Néanmoins, les résultats ont été mis en commun pour estimer dans quelles mesures la supplémentation en AGPI a un impact sur le déroulement de la grossesse et les mesures de croissance à la naissance. Les tailles d'échantillon dans certains essais, ainsi que le nombre d'essais pour certaines comparaisons (par exemple, RCIU), étaient néanmoins souvent très petits.

Chez les animaux, des expériences utilisant la voie parentérale ont pu être mises en place pour essayer de comprendre par quels mécanismes les AGPI peuvent agir dans l'accouchement prématuré. Les AGPI retardent le début des contractions et de l'accouchement pour les fœtus infusés par de la bétaméthasone (143). Cependant, il est difficile de comparer cette étude réalisée sur des moutons à une grossesse humaine. Par une étude hormonale, il a été suggéré que l'activité de la  $17\alpha$ -hydroxylase placentaire est diminuée lors d'apport d'AGPI, traduisant une baisse des œstrogènes et donc une réduction de l'activité de COX. La PGE2 ainsi diminuée dans le sang maternel retarde les contractions utérines et le début du travail.

Un autre effet protecteur du DHA sur les membranes amniochoriales est évoqué par des études sur la résistance des érythrocytes. En effet les médiateurs issus de l'AA, peuvent diminuer la résistance des membranes provoquant leur rupture par dégradation des fibres de collagène. La supplémentation en AGPI montre un abaissement des taux en AA et une

augmentation des taux de DHA s'accompagnant par un nombre plus faible de ruptures de membranes amniochoriales.

Grâce au modèle utilisant la souris transgénique fat-1, conçu par Kang et al., de nombreuses idées ont été recueillies sur les effets anti-inflammatoires des AGPI oméga 3. Ce modèle contrôle les différences dans les prises alimentaires, qui peuvent être particulièrement limitantes pour les enquêtes épidémiologiques ou pour les études de supplémentation en AGPI. Lors d'une situation inflammatoire, les souris transgéniques qui ont un rapport oméga 6/oméga 3 équilibré présentent des résultats et des constantes en faveur de l'hypothèse que les AGPI oméga 3, en entrant en compétition avec des AGPI oméga 6 par la voie de la cyclooxygénase, réduisent les risques d'accouchements prématurés. Les résultats suggèrent que l'administration du métabolite actif issu de l'EPA, la résolvine E3, plutôt que du 18 HEPE, pourrait réduire le risque d'accouchement prématuré chez les humains par son action anti-inflammatoire.



## Conclusion

Les études observationnelles suggèrent des effets bénéfiques de la consommation des produits marins riches en AGPI, en effet une augmentation du poids et de la taille à la naissance est observée en raison d'une durée de grossesse prolongée de quelques jours.

Chez les femmes enceintes sans facteurs de risques connus qui consomment des AGPI, les résultats concernant la durée de grossesse, le poids, la taille et la circonférence crânienne s'améliorent pour toutes les études. Une seule étude ne montre aucun avantage sur l'augmentation de la durée de la grossesse. Plus l'apport en AGPI est élevé et prolongé dans le temps de la grossesse, plus les résultats sont marqués. Bien que les résultats présentent une faible importance clinique au moment de la naissance, ils pourraient néanmoins montrer un effet positif dans la suite du développement de l'enfant en ce qui concerne les problèmes neurodéveloppementaux, notamment sur le retard cognitif, les malformations congénitales, les déficits de l'ouïe et de la vue, les maladies d'irritation des bronches, les déficits de croissance et les problèmes de comportement.

Concernant les femmes avec un antécédent d'accouchement prématuré et supplémentées oralement avec des oméga-3, des résultats bénéfiques notables sur la récurrence d'accouchements prématurés, la durée de grossesse et le poids à la naissance sont observés.

Bien que ces résultats ne puissent pas établir définitivement une relation de causalité, sûrement en raison des étiologies nombreuses et souvent associées entre elles des accouchements prématurés, ils soutiennent le besoin de conseils en santé publique pour promouvoir la consommation de poisson chez les femmes enceintes, afin de réduire le risque d'accouchement prématuré.

L'apport conseillé aux femmes enceintes devrait être au minimum de 250 mg/j en DHA et en EPA sur les 3 trimestres de la grossesse pour diminuer au mieux les risques d'accouchements prématurés. Cet apport peut se faire par l'alimentation, en priorité par du poisson frais riche en DHA et EPA : le saumon, la sardine, le maquereau, le Hareng et la truite fumée. Certains champignons marins et microalgues sont aussi d'excellentes sources de DHA et EPA. Des compléments alimentaires riches en DHA et EPA peuvent être une alternative pour les femmes ne consommant pas ou peu de poisson.

## Bibliographie

1. Syndicat national des compléments alimentaires. 2013  
<http://www.synadiet.org/les-complements-alimentaires/le-marche/les-chiffres-du-marche-en-2013>
2. Kromann N. Epidemiological studies in the Upernavik district, Greenland. Incidence of some chronic diseases 1950-1974. *Acta Med Scand* 1980;208:401-6.
3. Bang ho, Dyerberg J. Lipid metabolism and ischemic heart disease in Greenland Eskimos. *Adv Nutr Res* 1980;3:22-111.
4. Lindström K, Winbladh B, Haglund B, Hjerm A. Preterm infants as young adults: a Swedish national cohort study. *Pediatrics* 2007;120:70-7.
5. Organisation mondiale de la santé. 2013  
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs363/fr/>
6. Garel M, Bahuaud M, Blondel B.. Conséquences pour la famille d'une naissance très prématurée deux mois après le retour à la maison. Résultats de l'enquête qualitative d'EPIPAGE. *J arcped* 2004;10:1016.
7. Petrou S. The economic consequences of preterm birth during the first 10 years of life. *BJOG* 2005;112:10-5.
8. Olsen SF, Joensen HD. High liveborn birth weights in the Faroes: a comparison between birth weights in the Faroes and in Denmark. *J Epidemiol Community Health* 1985;39:27-32.
9. Physiology or Medicine. Press Release 1982.  
[http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/laureates/1982/press.html](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1982/press.html)
10. Lopez bernal A, Hansel DJ, Canete soler R, Keeling JW, Turnbull AC. Prostaglandins, chorioamnionitis and preterm labour. *Br J Obstet Gynaecol* 1987;94:1156-8.
11. Perier C. Considération moléculaire, métabolique et physiopathologique de la nutrition humaine. Ed. Ellipses 2011.
12. Blondeau N, Schneider S. Omega 3 fatty acid for mother and child health. *Nutr Clin Metabol* 2006;20:68-72.
13. Ferreira A, Petretti C, Vasina B. Biologie de l'alimentation humaine. Collection diététique et nutrition 2013.
14. Guesnet P, Alessandri JM, Astorg P, Pifferi F, Laviail M. Les rôles physiologiques majeurs exercés par les acides gras polyinsaturés. *OCL* 2005;12:5-6.

15. Burr GO, Burr MM. A new deficiency disease produced by the rigid exclusion of fat from the diet. *J Biol Chem* 1929;82:345-67.
16. Holman RT, Johnson SB, Hatch TF. A case of human linolenic acid deficiency involving neurological abnormalities. *Am J Clin Nutr* 1982;35:617-23.
17. Logas D, Beale KM et Bauer JE. Potential clinical benefits of dietary supplementation with marine-life oil. *J Am Vet Med Assoc* 1991;199:1631-6.
18. Jotterand C, Kizirian N. Les acides gras oméga 3 et oméga 6: pourquoi sont-ils essentiels? 2007 <http://www.heds-ge.ch/diet/encyclopedie/omega605.pdf>
19. Nahed H, Ah-sing E, Wilkinson P, Leach C, Griffin BA, Millward J. Long-chain conversion of [<sup>13</sup>C] linoleic acid and  $\alpha$ -linolenic acid in response to marked changes in their dietary intake in men. *J Lipid Res* 2005;46:269-80.
20. Burdge GC, Wootton SA. Conversion des acides  $\alpha$ -linoléique à eicosapentaénoïque, docosapentaénoïque et acides docosahexaénoïque chez les jeunes femmes. *Brit J Nutr* 2002;88:411-420.
21. Saunders DR, Sillery JK. Absorption des triglycérides par l'intestin grêle humain: la relation dose-réponse. *Am J Clin Nutr* 1988; 48:988-91.
22. Lin YH, Salem JR. Whole body distribution of deuterated linoleic and alpha-linolenic acids and their metabolites in the rat. *J Lipid Res* 2007;48:2709–24.
23. Leray C. Les lipides dans le monde vivant. Ed. Lavoisier 2010.
24. Morris HD. Le métabolisme de l'acide alpha-linolénique. [http://www.flaxcouncil.ca/french/FlxFSht\\_Mtblsm\\_French.pdf](http://www.flaxcouncil.ca/french/FlxFSht_Mtblsm_French.pdf)
25. Alessandri JM, Extier A, Astorg P, Lavalie M, Simon N, Guesnet, P. Métabolisme des acides gras oméga-3: différences entre hommes et femmes. *Nutr Clin Metabol* 2009;23:55-6.
26. Emken EA, Adlof RO, Duval SM, Nelson GJ. Effect of dietary docosahexaenoic acid on desaturation and uptake in vivo of isotope-labeled oleic, linoleic, and linolenic acids by male subjects. *Lipids* 1999;34:785-91.
27. Burdge GC, Finnegan YE, Minihane AM, Williams CM, Wootton SA. Effect of altered dietary n-3 fatty acid intake upon plasma lipid fatty acid composition, conversion of [<sup>13</sup>C] $\alpha$ -linolenic acid to longer-chain fatty acids and partitioning towards  $\beta$ -oxidation in older men. *Brit J Nutr* 2003;90:311-321.
28. Arterburn LM, Hall EB, Oken H. Distribution, interconversion, and dose response of n-3 fatty acids in humans. *Am J Clin Nutr* 2006;83:1467-76.
29. Rivers JP, Frankel TL. Essential fatty acid deficiency. *Br Med Bull* 1981;37:59-64.

30. Alais C, Linden G, Miclo L. Biochimie alimentaire. ED. Dunod 2004
31. Emken EA, Adolf RO, Gulley RM. Dietary linoleic acid influences desaturation and acylation of deuterium-labeled linoleic and linolenic acids in young adult males. *Biochim biophys acta* 1994;1213:277-88.
32. Budowski P, Crawford MA.  $\alpha$ -Linolenic acid as a regulator of the metabolism of arachidonic acid: dietary implications of the ratio, n-6:n-3 fatty acids. *Proc Nutr Soc* 1985;44:221-9.
33. Medi formation 2013. Cours ifsi biologie fondamentale - les lipides (partie 1). <http://www.infirmiers.com/etudiants-en-ifsil/cours/cours-ifsil-biologie-fondamentale-les-lipides-partie-1.html>
34. Milger K, Herrmann T, Becker C, Gotthardt D, Zickwolf J, Eehalt R, et al. Cellular uptake of fatty acids driven by the ER-lcalized acyl-CoA synthetase FATP4. *J Cell Sci* 2006;119:4678-88.
35. Marszalek JR, Lodish HF. Dcosahexaenoic acid, fatty acid-interacting proteins and neuronal function: breastmilk and fish are good for you. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2005;21:633-57.
36. Stillwell W, Wassal SR. Dcosahexaenoic acid: membrane properties of a unique fatty acid. *Chem Phys Lipids* 2003;126:1-27.
37. Jicha G, Markesbery W. Omega-3 acides gras: rôle potentiel dans le traitement de la maladie d'Alzheimer précoce. *Clin Interv Aging* 2010;5:45-61.
38. Shaikh SR, Cherezov V, Caffrey M, Stillwell W, Wassall SR. Interaction of cholesterol with a docosahexaenoic acid-containing phosphatidylethanolamine: trigger for microdomain/raft formation? *Biochemistry* 2003;42:12028-37.
39. Wassall SR, Brzustowicz MR, Shaikh SR, Cherezov V, Caffrey M, Stillwell, et al. Disorder, corraling cholesterol with chaotic lipids. The role of polyunsaturated lipids in membrane raft formation. *Chem Phys Lipids* 2004;132:79-88.
40. Farooqui AA, Horrocks LA. Phospholipase A2-generated lipid mediators in the brain: the good, the bad and the ugly. *Neuroscientis* 2006;12:245-60.
41. Chen CT, Green JT, Orr SK, Bazinet, RP. Regulation of brain polyunsaturated ffty acid uptake and turnover. *Prostaglandins Leukt Essent Fatty Acids* 2008;79:85-91.
42. Daniel L, King L, Waite M. Source of arachidonic acid for prostaglandin synthesis in Madin-Darby canine kidney cells. *J Biol Chem* 1981;256:12830-5.

43. Salmon J, Higgs G. Prostaglandins and leukotrienes as inflammatory mediators. *Br Med Bull* 1987;43:285-96.
44. Farooqui AA, Horrocks LA, Farooqui T. Modulation of inflammation in brain: a matter of fat. *J Neurochem* 2007;101:577-99.
45. Layé S, Polyunsaturated fatty acids, neuroinflammation and well being. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2010;82:295-303.
46. Din JN, Newby DE, Flapan A. Omega 3 Fatty acids and cardiovascular disease- fishing for a natural treatment. *BMJ* 2004;328:30-5.
47. Uotila P, Vapaatalo H. Synthesis, pathways and biological implications of eicosanoids. *Ann Clin Res* 1984;16:226-33.
48. Boyce JA. Eicosanoid mediators of mast cells: receptors, regulation of synthesis, and pathobiologic implications. *Chem Immunol Allergy* 2005;87:59-79.
49. Issemann I, Green S. Activation of a member of the steroid hormone receptor superfamily by peroxisome proliferators. *Nature* 1990;347:645-50.
50. Kliewer S, Sundseth S, Jones S, Brown P, Wisely G, Koble S, et al. Fatty acids and eicosanoids regulate gene expression through direct interactions with peroxisome proliferator-activated receptors alpha and gamma. *Proc Natl Acad Sci* 1997;94:4318-23.
51. Sampath H, Ntambi JM. Polyunsaturated fatty acid regulation of gene expression. *Nutr Rev* 2004;62:333-9.
52. Clarke SD. Polyunsaturated fatty acid regulation of gene transcription: a molecular mechanism to improve the metabolic syndrome. *J Nutr* 2001;131:1129-32.
53. Lapillone A, Clarke SD, Heird WC, Polyunsaturated fatty acids and gene expression. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004;7:151-6.
54. Bjerregaard P. Mortality from ischaemic heart disease and cerebrovascular disease in Greenland. *Int J Epidemiol* 1988;17:514-19.
55. Wena YT, Daib JH, Gao Q. Effects of Omega-3 fatty acid on major cardiovascular events and mortality in patients with coronary heart disease: A meta-analysis of randomized controlled trials. 2013 <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0939475313003086>
56. Martinez M. Tissue levels of polyunsaturated fatty acids during early human development. *J Pediatrics* 1992;4:129-38.
57. Innis S. Essential fatty acids in growth and development. *Prog Lipid Res* 1991;30:39-103.
58. Stoll A, Coll. Omega-3 fatty acids in bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:407-12.

59. Ness AR, Gallacher JE, Bennett PD. Advice to eat fish and mood: a randomised controlled trial in men with angina. *Nutr Neurosci* 2003;6: 63-5.
60. Vancassel S, Durand G, Barthelemy C. Plasma fatty acid levels in autistic children. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2001;65:1-7.
61. Johnson SM, Hollander E. Evidence that eicosapentaenoic acid is effective in treating autism. *J Clin Psychiatry* 2003;64:848-9.
62. Stoll AL, Severus WE, Freeman MP. Omega 3 fatty acids in bipolar disorder: a preliminary double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:407-12.
63. Noaghiul S, Hibbeln JR. Cross-national comparisons of seafood consumption and rates of bipolar disorders. *Am J Psychiatry* 2003;160: 2222-7.
64. Bourre JM. Acide gras oméga 3 et troubles psychiatriques. *Médecine sciences* 2005;21:216-21.
65. ANSES. Actualisation des apports nutritionnels conseillés pour les acides gras Rapport d'expertise collective. 2011  
<http://www.anses.fr/sites/default/files/documents/NUT2006sa0359Ra.pdf>
66. Philippe B, Menanteau J. Acides gras alimentaires et cancérogenèse: données expérimentales in vivo. *Bulletin du Cancer* 2005;92:685-96.
67. Jump D. Fatty acid regulation of gene transcription. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2004;41:41-78.
68. Clarke S. Polyunsaturated fatty acid regulation of gene transcription: a molecular mechanism to improve the metabolic syndrome. *J Nutr* 2001;131:1129-32.
69. Martin A. Apports nutritionnels conseillés pour la population française. 3e éd. Éd. Tec & doc ed. Centre national de coordination des études et recherches sur la nutrition et l'alimentation, AFSSA, Paris. 2001
70. Astorg P, Arnault N, Czernichow S, Noisette N, Galan P, Hercberg S. Dietary intakes and food sources of n-6 and n-3 PUFA in French adult men and women. *Lipids* 2004;39:527-35.
71. Hulshof KF. Intake of fatty acids in western Europe with emphasis on trans fatty acids: the TRANSFAIR Study. *Eur J Clin Nutr* 1999;53:143-57.
72. Astorg P. Dietary intakes and food sources of n-6 and n-3 PUFA in French adult men and women. *Lipids* 2004;39:527-35.
73. Combe N, Boué C. Apports alimentaires en acides linoléique et alpha-linolénique d'une population d'Aquitaine. *OCL* 2001;8:118-21.
74. AFSSA. Étude Individuelle Nationale des Consommations Alimentaires 2 (INCA 2) 2006-2007. <http://www.anses.fr/sites/default/files/documents/PASER-Ra-INCA2.pdf>

75. Makrides M, Duley L, Olsen SF. Marine oil, and other prostaglandin precursor, supplementation for pregnancy uncomplicated by pre-eclampsia or intrauterine growth restriction. *Cochrane Database Syst Rev*: CD003402 2006.
76. Innis SM. Perinatal biochemistry and physiology of long-chain polyunsaturated fatty acids. *J Pediatr* 2003;143:1-8.
77. Autorité européenne de sécurité des aliments. 2005  
<http://www.efsa.europa.eu/fr/press/news/contam050704>
78. Kalonji E, Dumas C, Berta JL. Acides gras de la famille oméga 3 et système cardiovasculaire : intérêt nutritionnel et allégations. *AFSSA* 2002.
79. Simopoulos AP. The importance of the omega-6/omega-3 fatty acid ratio in cardiovascular disease and other chronic diseases. *Exp Biol Med* 2008;233:674-88.
80. Simopoulos AP 2002. The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids. *Biomed Pharmacother* 56:365-79.
81. Simopoulos AP. Evolutionary aspects of diet, the omega-6/omega-3 ratio and genetic variation: nutritional implications for chronic diseases. *Biomed Pharmacother* 2006;60:502–507.
82. Feinberg M, Favier JC, Ireland-ripert J. Répertoire général des aliments. Paris, Tec & Doc Lavoisier, 1987.
83. Picone O, Marszalek A, Servely JL, Chavatte-palmer P. Effects of omega 3 supplementation in pregnant women? *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2009;38:117-24.
84. Jotterand C, Kizirian N. Les huiles: contenu en omega 3 et oméga 6. 2007  
[http://www.heds-ge.ch/diet/encyclopedie/huiles\\_omega05.pdf](http://www.heds-ge.ch/diet/encyclopedie/huiles_omega05.pdf)
85. AFSSA Saisine n°2004-SA-0213. 2006 Avis de l'AFSSA relatif à l'évaluation de l'emploi d'huile de lin dans un complément alimentaire à teneur garantie en acide alpha-linolénique.
86. AFSSA Saisine n°2004-SA-0409-saisines liées 2003-SA-0213. Avis de l'AFSSA relatif à l'évaluation de l'emploi de l'huile de lin, nature ou en mélange, dans l'alimentation courante ainsi que de son intérêt nutritionnel en matière d'apport en acide alpha-linolénique.
87. Mollo P. Du plancton dans l'alimentation. *Nutrition et santé* 2010;36:1-4.
88. Guezennec J, Débitus C. Les ressources marines de la Polynésie française: applications en matière de biotechnologie. Substances naturelles en Polynésie française 2005:37-75  
[http://horizon.documentation.ird.fr/exl-doc/pleins\\_textes/ed-06-08/010041805.pdf](http://horizon.documentation.ird.fr/exl-doc/pleins_textes/ed-06-08/010041805.pdf)
89. Bandarra NM, Batista I, Nunes ML, Empis JM, Christie WW. Seasonal changes in lipid composition of sardine (*Sardina pilchardus*). *J Food Sci* 199;62:40-42.

90. Calipso, Etude des Consommations ALimentaires de produits de la mer et Imprégnation aux éléments traces, Polluants et Oméga 3. AFSSA 2006a.
91. Penny M, Etherton K, Harris W, Lawrence J. Fish Consumption, Fish Oil, Omega-3 Fatty Acids, and Cardiovascular Disease. 2002 <http://circ.ahajournals.org/content/106/21/2747.full>
92. Legrand P. Comment augmenter l'apport nutritionnel en acides gras n-3 ? *OCL* 2004;11: 50-4.
93. Bourre JM. Pertinence de l'enrichissement de l'alimentation animale avec des acides gras oméga-3 afin d'améliorer pour l'homme la valeur nutritionnelle des produits dérivés. *Médecine et nutrition* 2004;40:157-69.
94. Colin M. Raguenes N. Le berre G. Charrier S. Prigent AY. Perrin G. Influence d'un enrichissement de l'aliment en acides gras oméga 3 provenant de graines de lin extrudées (Tradi-Lin®) sur les lipides et les caractéristiques hédoniques de la viande de Lapin. 2005 [http://www.journees-de-la-recherche.org/JRC/Contenu/Archives/11\\_JRC/5-Croissanceetviande/36-colin2.pdf](http://www.journees-de-la-recherche.org/JRC/Contenu/Archives/11_JRC/5-Croissanceetviande/36-colin2.pdf)
95. Howe PR, Downing JA, Grenyer BF, Grigonis-deane EM, Bryden WL. Tuna fishmeal as a source of DHA for n-3 PUFA enrichment of pork, chicken and eggs. *Lipids* 2002;37:1067-76.
96. Costa de conto L, Porto oliveira RS, Pereira martin LG. Effects of the addition of microencapsulated omega-3 and rosemary extract on the technological and sensory quality of white pan bread. *Food Sci Technol* 2012;45:103-109.
97. Couédelo L 2011. Biodisponibilité nutritionnelle de systèmes colloïdaux riches en acides gras poly-insaturés : Etudes in vivo et in vitro. Thèse de chimie-physique Bordeaux 1, 144p.
98. Saillard M. Règlementation relative à l'étiquetage et aux allégations des produits alimentaires en général, et des huiles et matières grasses en particulier. *OCL* 2012;19:76-82.
99. HAS. 2014 [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1670229/en/omacor-acides-gras-omega-3](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1670229/en/omacor-acides-gras-omega-3)
100. *Le vidal* 2013. [http://www.vidal.fr/Substance/acides\\_gras\\_omega\\_3-22784.htm](http://www.vidal.fr/Substance/acides_gras_omega_3-22784.htm)
101. *Eureka sante* 2013 <http://www.eurekasante.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-gp2558-YSONOMEGA.html>
102. Laboratoire Léro. 2014 <http://www.lero.fr/a-propos-de-lero/>
103. L'organisation mondiale de la santé. Les naissances prématurées 2013. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs363/fr/>



104. Perkin E. Naissances prématurées: prédiction et prévention, défis et opportunités 2009. [http://www.efcni.org/fileadmin/Daten/Web/Brochures\\_Reports\\_Factsheets\\_Position\\_Papers/Prevention\\_Perkin\\_Elmar/1244-9856\\_Perkin\\_Elmer\\_French.pdf](http://www.efcni.org/fileadmin/Daten/Web/Brochures_Reports_Factsheets_Position_Papers/Prevention_Perkin_Elmar/1244-9856_Perkin_Elmer_French.pdf)
105. Lansac J, Magnin G, Sentilhes L. Obstétrique pour le praticien. Ed. Elsevier masson 2013.
106. Biencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet* 2012;379:2162-72.
107. Larroque B, Ancel PY, Marret S, Marchand L, André M, et al. Neurodevelopmental disabilities and special care of 5-year-old children born before 33 weeks of gestation (the EPIPAGE study): a longitudinal cohort study. *Lancet* 2008;71:813-20.
108. Larroque B, Samain H. Étude Épipage : mortalité des enfants grands prématurés et état d'avancement du suivi. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2001;30:241.
109. Menon R. Spontaneous preterm birth, a clinical dilemma: etiologic, pathophysiologic and genetic heterogeneities and racial disparity. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008;87:590–600.
110. Lansac J. Menaces d'accouchement prématuré à membranes intactes 2002. [http://umvf.biomedicale.univ-paris5.fr/wiki/docppt/WIKINUCOLLEGE-GYNECOOBST/Lansac-obst-Menace\\_accouchement\\_pr%C3%A9matur%C3%A9.pdf](http://umvf.biomedicale.univ-paris5.fr/wiki/docppt/WIKINUCOLLEGE-GYNECOOBST/Lansac-obst-Menace_accouchement_pr%C3%A9matur%C3%A9.pdf)
111. Heath VC, Southall TR, Souka AP, Elisseou A, Nicolaidis KH. Cervical length at 23 weeks of gestation: prediction of spontaneous preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1998;12:312.
112. Hassan SS, Romero R, Berry SM, Dang K, Blackwell SC, et al. (2000). *Am J Obstet Gynecol* 182:1458-1467.
113. Vergnes JN. Épidémiologie des maladies bucco-dentaires chez la femme enceinte : facteurs de risque et association avec l'accouchement prématuré 2011 187p.
114. Boggess KA, Moss K, Madianos P, Murtha AP, Beck J, et al. Fetal immune response to oral pathogens and risk of preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:1121-6.
115. Lefebvre Y. Les prostaglandines. *Can Fam Physician* 1975:103–5.
116. Olsen SF, Hansen HS, Sorensen TI, Jensen B, Secher NJ, et al. Intake of marine fat, rich in (n-3)-polyunsaturated fatty acids, may increase birthweight by prolonging gestation. *Lancet* 1986;2:367–369

117. Olsen SF, Joensen HD. High liveborn birth weights in the Faroes: a comparison between birth weights in the Faroes and in Denmark. *J Epidemiol Community Health* 1985;39:27-32.
118. Olsen SF, Hansen HS, Sommer S. Gestational age in relation to marine n-3 fatty acids in maternal erythrocytes: a study of women in the Faroe Islands and Denmark. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:1203–1209.
119. Olsen SF, Grandjean P, Weihe P, Videro T. Frequency of seafood intake in pregnancy as a determinant of birth weight: evidence for a dose dependent relationship. *J Epidemiol Community Health* 1993;47:436–440.
120. Olsen SF, Niels JS. Low consumption of seafood in early pregnancy as a risk factor for preterm delivery: prospective cohort study. *BMJ* 2002;324:447.
121. Olsen SF, Østerdal ML, Salvig JD, Kesmodel U, Henriksen TB, et al. Duration of pregnancy in relation to seafood intake during early and mid pregnancy: prospective cohort. *Eur J Epidemiol* 2006;21:749–58.
122. Olsen SF, Sorensen JD, Secher NJ, et al. Randomised controlled trial of effect of fish-oil supplementation on pregnancy duration. *Lancet* 1992;339:1003–1007.
123. Carlson SE, Colombo J, Gajewski BJ, Gustafson KM, Mundy D, et al. DHA supplementation and pregnancy outcomes. *Am J Clin Nutr* 2013;97:808-15.
124. Makrides M, Gibson RA, McPhee AJ, et al. DOMInO Investigative Team, authors. Effect of DHA supplementation during pregnancy on maternal depression and neurodevelopment of young children: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;304:1675–1683.
125. Ramakrishnan U, Stein AD, Parra-Cabrera S, et al. Effects of docosahexaenoic acid supplementation during pregnancy on gestational age and size at birth; randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Mexico. *Food Nutr Bull* 2010;31:S108–S116.
126. Leventakou V, Roumeliotaki T, Martinez D, Barros H, Brantsaeter AL, et al. Fish intake during pregnancy, fetal growth, and gestational length in 19 European birth cohort studies. *American Society for Nutrition* 2014.
127. Szajewska H, Horvath A, Koletzko B. Effect of n–3 long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation of women with low-risk pregnancies on pregnancy outcomes and growth measures at birth: a meta-analysis of randomized controlled trials. *American Society for Clinical Nutrition* 2006.
128. Palaniappan U, Jacobs Starkey L, O'Loughlin J, Gray-Donald K. Consommation de fruits et légumes est plus faible et la consommation de graisses saturées est plus élevée chez les Canadiens ayant déclaré fumer. *J Nutr* 2001; 131: 1952 – 8.

129. Robinson KA, Dickersin K. Development of a highly sensitive search strategy for the retrieval of reports of controlled trials using PubMed. *Int J Epidemiol* 2002;31:150–3.
130. Smuts CM, Borod E, Peeples JM, Carlson SE. High-DHA eggs: feasibility as a means to enhance circulating DHA in mother and infant. *Lipids* 2003;38:407–14.
131. Helland IB, Saugstad OD, Smith L, et al. Similar effects on infants of n–3 and n–6 fatty acids supplementation to pregnant and lactating women. *Pediatrics* 2001;108:E82.
132. Malcolm CA, McCulloch DL, Montgomery C, Shepherd A, Weaver LT. Maternal docosahexaenoic acid supplementation during pregnancy and visual evoked potential development in term infants: a double blind, prospective, randomised trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2003;88:F383–90.
133. Sanjurjo P, Ruiz-Sanz JI, Jimeno P, et al. Supplementation with docosahexaenoic acid in the last trimester of pregnancy: maternal-fetal biochemical findings. *J Perinat Med* 2004;32:132–6
134. Smuts CM, Huang M, Mundy D, Plasse T, Major S, et al. A randomized trial of docosahexaenoic acid supplementation during the third trimester of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2003;101:469–79.
135. Onwude JL, Lilford RJ, Hjartardottir H, Staines A, Tuffnell D. A randomized double blinded placebo controlled trial of fish oil in high risk pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102:95-100.
136. Bulstra-Ramakers MT, Huisjes HJ, Visser GH. The effects of 3 g eicosapentaenoic acid daily on recurrence of intrauterine growth retardation and pregnancy induced hypertension 1995;102:123-6.
137. Olsen SF, Niels JS, Tabor A, Weber T, Walker J, et al. Randomised clinical trials of fish oil supplementation in high risk pregnancies. *Int J Gynaecol Obstet* 2000;107:382-95.
138. Dyerberg J, Schmidt EB. Essential Fatty Acids and Eicosanoids: Invited Papers from the Third international congress. *American Oil Chemists' Society* 1992 p294.
139. Giorlandino C, Giannarelli D. Effect of vaginally administered DHA fatty acids on pregnancy outcome in high risk pregnancies for preterm delivery: a double blinded randomised controlled trial. *J Prenat Med* 2013;7:42-5.
140. Minich DM, Vonk RJ, Verkade HJ. Intestinal absorption of essential fatty acids under physiological and essential fatty acid-deficient conditions, *J Lipid Res* 1997;38,1709-21.
141. Favé G. Stratégies d'amélioration de la biodisponibilité des acides gras: approches physico-chimiques et enzymatiques. Thèse 2006 200p <http://tel.archives-ouvertes.fr/docs/00/68/94/83/PDF/Manuscrit.pdf>

142. Olsen SF, Hansen HS, Jensen B. Fish oil versus arachis oil food supplementation in relation to pregnancy duration in rats. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1990;40:255–260.
143. Baguma-Nibasheka M, Brenna T, Nathanielsz P. Delay of Preterm Delivery in Sheep by Omega-3 Long-Chain Polyunsaturates. *Biology of Reproduction* 1999;60:698-701.
144. Derks JB, Giussani DA, Van Dam LM, Jenkins SL, Winter JA, et al. Differential effects of betamethasone and dexamethasone fetal administration on parturition in sheep. *J Soc Gynecol Invest* 1996; 3:336–341.
145. Wu WX, Hong XH, Zhang Q, Buchwalder L, Nathanielsz PW. Regulation of prostaglandin endoperoxide H synthase 1 and 2 by estradiol and progesterone in nonpregnant ovine myometrium and endometrium in vivo. *Endocrinology* 1997;138:4005–12.
146. Keelan JA, Blumenstein M, Helliwell RJ, Sato TA, Marvin KW, et al. Cytokines, prostaglandins and parturition – a review. *Placenta Suppl A* 2003;3-46.
147. Pollard J, Mitchell M. Intrauterine infection and the effects of inflammatory mediators on prostaglandin production by myometrial cells from pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:682–6.
148. Kelly, R. W. Inflammatory mediators and cervical ripening. *J Reprod Immunol* 2002;57:217–24.
149. Baggia S, Gravett M, Witkin S, Haluska G, Novy M. Interleukin-1 beta intra-amniotic infusion induces tumor necrosis factor-alpha, prostaglandin production, and preterm contractions in pregnant rhesus monkeys. *J Soc Gynecol Investig* 1996;3:121–6.
150. Romero, R., Mazor, M. & Tartakovsky, B. Systemic administration of interleukin-1 induces preterm parturition in mice. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:969–71.
151. Institut national de la santé et de la recherche médicale. Grande prématurité : Dépistage et prévention du risque. Rapport. Paris : Les éditions Inserm 1997 273 p.
152. Gibbs R. Chorioamnionitis and bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:460–2.
153. Torbe A, Czajka R. Proinflammatory cytokines and other indications of inflammation in cervico-vaginal secretions and preterm delivery. *Int J Gynaecol Obstet* 2004;87:125–30.
154. Edwards R, Ferguson R, Duff P. The interleukin-1 beta + 3953 single nucleotide polymorphism: cervical protein concentration and preterm delivery risk. *Am J Reprod Immunol* 2006;55:259–64.

155. Green J, Orr S, Bazinet R. The emerging role of group VI calcium-independent phospholipase A2 in releasing docosahexaenoic acid from brain phospholipids. *J Lipid Res* 2008;49:939–44.
156. Rao J, Rapoport S. Mood-stabilizers target the brain arachidonic acid cascade *Curr. Mol Pharmacol* 2009;2:207–14.
157. Rao J, Ertley R, DeMar J, Rapoport S, Bazinet R, et al. Dietary n-3 PUFA deprivation alters expression of enzymes of the arachidonic and docosahexaenoic acid cascades in rat frontal cortex. *Mol Psychiatry* 2007;12:151–7.
158. Vincentini O, Quaranta M, Viora M, Agostoni C, Silano M. Docosahexaenoic acid modulates *in vitro* the inflammation of celiac disease in intestinal epithelial cells via the inhibition of cPLA2. *Clin Nutr* 2011;30:541–46.
159. Pietrantoni E, Del Chierico F, Rigon G, Vernocchi P, Salvatori G et Al. Docosahexaenoic Acid Supplementation during Pregnancy: A Potential Tool to Prevent Membrane Rupture and Preterm Labor. *Int J Mol Sci* 2014;15:8024–36.
160. Van den Berg J, Fouw N, Kuypers F, Roelofsen B, Houtsmuller U, et al. Increased n-3 polyunsaturated fatty acid content of red blood cells from fish oil-fed rabbits increases *in vitro* lipid peroxidation, but decreases hemolysis. *Radic Biol Med* 1991;11:393–9.
161. Mabile L, Piolot A, Boulet L, Fortin L, Doyle N, et al. Moderate intake of n-3 fatty acids is associated with stable erythrocyte resistance to oxidative stress in hypertriglyceridemic subjects. *Am J Clin Nutr* 2001;74:449–56.
162. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin. Assessment of risk factors for preterm birth. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 31, October 2001 (Replaces Technical Bulletin number 206, June 1995; Committee Opinion number 172, May 1996 ; Committee Opinion number 187, September 1997; Committee Opinion number 198, February 1998; and Committee Opinion number 251, January 2001). *Obstet. Gynecol* 2001;98:709–16.
163. EMedicine from WebMD, Medscape's Continually Updated Clinical Reference 2013.
164. Seaward P, Hannah M, Myhr T, Farine D, Ohlsson A, et al. International multicentre term prelabor rupture of membranes study: Evaluation of predictors of clinical chorioamnionitis and postpartum fever in patients with prelabor rupture of membranes at term. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:1024–9.
165. Hannah M, Ohlsson A, Farine D, Hewson S, Hodnett E et al. Induction of labor compared with expectant management for prelabor rupture of the membranes at term. *N Engl J Med* 1996;334:1005–10.

166. Montgomery C, Speake B, Cameron A, Sattar N, Weaver L. Maternal docosahexaenoic acid supplementation and fetal accretion. *Br J Nutr* 2003;90:135–45.
167. Quinlivan J, Pakmehr S. Fish oils as a population based strategy to reduce early preterm birth. *Reprod Syst Sex Disord* 2013.
168. Silver R, *et al.* Bacterial lipopolysaccharide-mediated fetal death. Production of a newly recognized form of inducible cyclooxygenase (COX-2) in murine decidua in response to lipopolysaccharide. *J Clin Invest* 1995;95:725–31.
169. Casey M, Cox S, Beutler B, Milewich L, MacDonald P. Cachectin/tumor necrosis factor- $\alpha$  formation in human decidua. Potential role of cytokines in infection-induced preterm labor. *J Clin Invest* 1989;83:430–36.
170. Kang J. Fat-1 transgenic mice: a new model for omega-3 research. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2007;77:263–7.
171. Yamashita A, Kawana K, Tomio K, Tagushi A, Isobe Y, *et al.* Increased tissue levels of omega-3 polyunsaturated fatty acids prevents pathological preterm birth. *Scientific Reports* 2013;3:3113.
172. Hun J, Manning L, Mitchell D, Selanders J, Wood G. Localization and characterization of macrophages in murine uterus. *J Leukoc Biol* 1985;38:255–65.
173. Steinborn A, von Gall C, Hildenbrand R, Stutte H, Kaufmann M. Identification of placental cytokine-producing cells in term and preterm labor. *Obstet Gynecol* 1998;91:329–35.
174. Norwitz E, Starkey P, Lopez B, Turnbull A. Identification by flow cytometry of the prostaglandin-producing cell populations of term human decidua. *J Endocrinol* 1991;131:327–34.
175. Arita M. Mediator lipidomics in acute inflammation and resolution. *J Biochem* 2012;152:313–19.

## **SERMENT DE GALIEN**

Je jure 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.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

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

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.



**LUCCARINI Marion**

**Le rôle des apports en acides gras polyinsaturés dans la prévention du risque d'accouchement prématuré.** Th. D. pharm., Rouen, 2015, 118 p.

---

## **RESUME**

La prévention de la prématurité est un enjeu de santé publique majeur dans le monde. Chaque année, 15 millions d'enfants naissent prématurément, avec un risque significatif d'affections et de décès néonataux. Les prématurés courent plus de risques de souffrir de complications et d'handicaps permanents, tels qu'une déficience mentale, une infirmité motrice cérébrale, des pathologies pulmonaires ou encore une perte de vue et de l'audition.

Ce travail expose des études de supplémentation par voie orale réalisées sur des femmes sans ou avec facteurs de risques de développer une grossesse prématurée. La voie vaginale a aussi été utilisée pour étudier l'effet des acides gras polyinsaturés (AGPI) oméga 3 chez des femmes avec facteurs de risques d'accouchements prématurés, afin d'étudier leurs effets en contournant les étapes complexes d'absorption des lipides.

Au total, les études de supplémentation en AGPI oméga 3 pendant la grossesse montrent des améliorations en ce qui concerne le poids de l'enfant prématuré, sa taille mais aussi une augmentation de la durée de la grossesse.

L'étude du métabolisme des AGPI pourrait expliquer par quels mécanismes d'actions ils entrent en jeu dans la prématurité. Des études sur les animaux sont exposées pour déterminer leurs rôles sur l'inflammation causée par une infection amniochoriale, les chorioamniotiques aiguës (CAM) entre autres qui sont retrouvées dans 20 à 70% des accouchements prématurés, ou sur les ruptures prématurées des membranes amniochoriales qui surviennent dans 30% des accouchements prématurés.

Des apports nutritionnels en AGPI oméga 3 ont été proposés chez les femmes enceintes. Ce travail expose toutes les sources naturelles ou industrielles dans lesquelles les AGPI oméga 3 sont retrouvés.

---

**MOTS CLES :** Accouchement prématuré – Acides gras polyinsaturés – oméga 3 – oméga 6 - DHA – EPA – AA – Inflammation - Ruptures membranes amniochoriales.

---

## **JURY**

Président : Dr Gilles GARGALA, Maître de Conférences, HDR

Membres : Dr Frédéric ZIEGLER, Maître de Conférences, directeur de thèse

Dr Luc ARVIS, Pharmacien

Dr Hélène MISCHLER, Pharmacien

---

**DATE DE SOUTENANCE :** 27 octobre 2015



**LUCARINI Marion**

**Le rôle des apports en acides gras polyinsaturés dans la prévention du risque d'accouchement prématuré.** Th. D. pharm., Rouen, 2015, 118 p.

---

## **RESUME**

La prévention de la prématurité est un enjeu de santé publique majeur dans le monde. Chaque année, 15 millions d'enfants naissent prématurément, avec un risque significatif d'affections et de décès néonataux. Les prématurés courent plus de risques de souffrir de complications et d'handicaps permanents, tels qu'une déficience mentale, une infirmité motrice cérébrale, des pathologies pulmonaires ou encore une perte de vue et de l'audition.

Ce travail expose des études de supplémentation par voie orale réalisées sur des femmes sans ou avec facteurs de risques de développer une grossesse prématurée. La voie vaginale a aussi été utilisée pour étudier l'effet des acides gras polyinsaturés (AGPI) oméga 3 chez des femmes avec facteurs de risques d'accouchements prématurés, afin d'étudier leurs effets en contournant les étapes complexes d'absorption des lipides.

Au total, les études de supplémentation en AGPI oméga 3 pendant la grossesse montrent des améliorations en ce qui concerne le poids de l'enfant prématuré, sa taille mais aussi une augmentation de la durée de la grossesse.

L'étude du métabolisme des AGPI pourrait expliquer par quels mécanismes d'actions ils entrent en jeu dans la prématurité. Des études sur les animaux sont exposées pour déterminer leurs rôles sur l'inflammation causée par une infection amniochoriale, les chorioamniotiques aiguës (CAM) entre autres qui sont retrouvées dans 20 à 70% des accouchements prématurés, ou sur les ruptures prématurées des membranes amniochoriales qui surviennent dans 30% des accouchements prématurés.

Des apports nutritionnels en AGPI oméga 3 ont été proposés chez les femmes enceintes. Ce travail expose toutes les sources naturelles ou industrielles dans lesquelles les AGPI oméga 3 sont retrouvés.

---

**MOTS CLES** : Accouchement prématuré – Acides gras polyinsaturés – oméga 3 – oméga 6 - DHA – EPA – AA – Inflammation - Ruptures membranes amniochoriales.

---

## **JURY**

Président : Dr Gilles GARGALA, Maître de Conférences, HDR

Membres : Dr Frédéric ZIEGLER, Maître de Conférences, directeur de thèse

Dr Luc ARVIS, Pharmacien

Dr Hélène MISCHLER, Pharmacien

---

**DATE DE SOUTENANCE** : 27 octobre 2015